

Українська асоціація «Мікроциркуляція, гемореологія, тромбоутворення»

№ 4' грудень 2010 (30)

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 № 9 від 22.12.2010 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. 10,46. Зам. № _____.

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

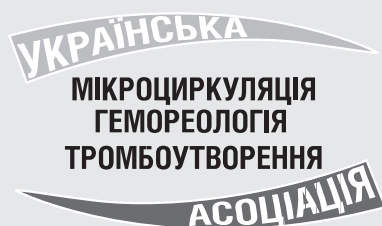
К.М. Амосова, О.Я. Бабак, В.В. Безруков, Г.В. Дзяк, Д.Д. Зербино,
В.М. Коваленко, Є.Л. Мачерет, В.З. Нетяженко, В.Ф. Сагач

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

Журнал видається за підтримки компанії Фармак®

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.В. Коркушко Вікові зміни гемостазу як один з важливих чинників виникнення тромбозу в людей похилого і старечого віку	5	В.Є. Кондратюк Формування електричної негомогенності міокарда у хворих на цукровий діабет 2-го типу	51
Я.І. Виговська, Н.Ф. Бужерак, Г.Л. Дяків, І.Є. Дзісь, О.Я. Виговська, З.В. Масляк Тромботичні ускладнення у хворих з есенційною тромбоцитемією	17	С.В. Валуєва Ехокардіографічні показники діастолічної функції лівого шлуночка у пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда, та їхня корекція впродовж дворічного лікування	59
В.Ю. Лішневська, О.В. Коркушко, Л.А. Бодрецька, Г.В. Дужак, І.А. Самоць Стан тромбоцитарного гемостазу в пацієнтів похилого віку з ішемічною хворобою серця	22	Ю.В. Зінченко Вплив тривалості тріпотіння передсердь на електрофізіологічні характеристики передсердь, морфофункціональний стан міокарда та ефективність черезстравохідної електрокардіостимуляції	63
М.Ю. Пластун Стратифікація показників активності гемостазу та фібринолізу у хворих на хронічний калькульозний холецистит з кардіальними порушеннями в передопераційний період	32	О.С. Гавриш, Д.В. Рябенко, Л.Л. Сидорик, С.І. Дорофєєва, В.І. Бобик Транспортно-трофічне забезпечення функції міокарда при хронічному імунзапальному процесі	72
М.І. Стіліді Роль адипонектину в регуляції процесів ремоделювання міокарда у хворих з метаболічним синдромом	37	Л.В. Король, І.О. Дудар, Л.Я. Мигаль, Ю.І. Гончар Антиоксидантні властивості натрію беміпарину у пацієнтів із хронічною хворобою нирок V стадії	79
Л.П. Сидорчук Вплив фармакогенетично детермінованого лікування на ліпідний профіль у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію	42	В.О. Іщук Функціональний вік серцево-судинної системи в осіб похилого віку з різною стійкістю до гіпоксії	83

СОДЕРЖАНИЕ

О.В. Коркушко Возрастные изменения гемостаза как один из важных факторов возникновения тромбоза у людей пожилого и старческого возраста	5	В.Е. Кондратюк Формирование электрической негетомогенности миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа	51
Я.И. Выговская, Н.Ф. Бужерак, Г.Л. Дякив, И.Е. Дзись, О.Я. Выговская, З.В. Масляк Тромботические осложнения у больных с эссенциальной тромбоцитемией	17	С.В. Валуева Эхокардиографические показатели диастолической функции левого желудочка у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, и их коррекция при двухлетнем лечении	59
В.Ю. Лишневская, О.В. Коркушко, Л.А. Бодрецкая, Г.В. Дужак, И.А. Самоць Состояние тромбоцитарного гемостаза у пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца	22	Ю.В. Зинченко Влияние продолжительности трепетания предсердий на электрофизиологические характеристики предсердий, морфофункциональное состояние миокарда и эффективность чреспищеводной электрокардиостимуляции	63
М.Ю. Пластун Стратификация показателей активности гемостаза и фибринолиза у больных с хроническим калькулезным холециститом и кардиальными нарушениями в предоперационный период	32	А.С. Гавриш, Д.В. Рябенко, Л.Л. Сидорик, С.И. Дорофеева, В.И. Бобык Транспортно-трофическое обеспечение функции миокарда при хроническом иммуновоспалительном процессе	72
М.И. Стилиди Роль адипонектина в регуляции процессов ремоделирования миокарда у больных с метаболическим синдромом	37	Л.В. Король, И.А. Дударь, Л.А. Мигаль, Ю.И. Гончар Антиоксидантные свойства натрия бемипарина у пациентов с хронической болезнью почек V стадии	79
Л.П. Сидорчук Влияние фармакогенетически детерминированного лечения на липидный профиль у больных с эссенциальной артериальной гипертензией	42	В.А. Ищук Функциональный возраст сердечно-сосудистой системы у пожилых людей с различной устойчивостью к гипоксии	83

CONTENTS

O.V. Korkushko Age-related changes of haemostasis as one of the key factors of thrombosis in people of elderly and advanced old age	5	V.E. Kondratiuk Formation of electrical nonhomogeneity of the myocardium in patients with type 2 diabetes mellitus	51
Ya.I. Vyhovska, N.F. Buzherak, G.L. Dyakiv, I.Ye. Dzis, O.Ya. Vyhovska, Z.V. Maslyak Thrombotic complications in patients with essential thrombocythemia	17	S.V. Valueva Echocardiographic indices of left ventricle diastolic function in patients with acute myocardial infarction and its correction by 24 month therapy	59
V.Yu. Lishnevskaya, O.V. Korkushko, L.A. Bodretskaya, G.V. Duzhak, I.A. Samots Thrombocytar hemostasis in elderly patients with coronary heart disease	22	Yu.V. Zinchenko Influence of flutter duration of the atria upon their electrophysiological characteristics, morphofunctional state of the myocardium and transesophageal electric cardiac stimulation	63
M.Y. Plastun Stratification of indicators of hemostasis activity and fibrinolysis in patients with chronic calculous cholecystitis and cardiac disorders during preoperative period	32	A.S. Gavrish, D.V. Ryabenko, L.L. Sidorik, S.I. Dorofeeva, V.I. Bobyk Transport and trophic maintenance of the myocardium in chronic immunoinflammatory process	72
M.I. Stilidi Role of adiponectin in the regulation of myocardial remodeling in patients with metabolic syndrome	37	L.V. Korol, I.A. Dudar, L.A. Migal, Y.I. Gonchar Antioxidant properties of sodium bemiparin in patients with chronic stage 5 kidney disease	79
L.P. Sydorchuk Effects of pharmacogenetically determined treatment on the lipid profile in patients with essential arterial hypertension	42	V.A. Ishchuk Cardiovascular system functional age in elderly people with different resistance to hypoxia	83

УДК 616-005.1-08-053.9:616-005.6

О.В. Коркушко

ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева Национальной АМН Украины», Киев

Возрастные изменения гемостаза как один из важных факторов возникновения тромбоза у людей пожилого и старческого возраста

АННОТАЦИЯ

Клинические наблюдения свидетельствуют, что в период позднего онтогенеза в структуре заболеваний преобладают нарушения в системе гемостаза. В этом аспекте особый интерес представляют исследования, отражающие изменения гемостаза в условиях стресса. С этой целью нами для изучения возрастных особенностей регуляции гемостаза была использована адреналиновая проба. Адреналин вводили внутримышечно из расчета 0,007 мг/кг массы тела, что в среднем составило 0,5 мл 0,1% раствора. Забор крови осуществляли из локтевой вены поэтапно: перед введением адреналина, на 45, 90-й и 180-й минуте после введения препарата. Исследования проводили в условиях основного обмена в утренние часы с участием здоровых людей, которые соответствовали возрастным нормативам, разработанным в Институте геронтологии. Сформированы три группы обследованных: молодые – 20–29 лет, пожилые – 60–74 года, старые – 75–89 лет. Состояние гемостаза оценивали по показателям реологических свойств крови, уровня фибриногена, системы свертывания и фибринолиза.

Было установлено, что внутримышечное введение адреналина вызывает изменения гемостаза (повышались вязкость крови, уровень фибриногена, агрегационная активность тромбоцитов и их адгезивные свойства, увеличивались агрегация эритроцитов и коагуляционные свойства крови). Такие изменения гемостаза были более выражены у пожилых и старых людей и характеризовались длительным восстановлением к исходному уровню. Полученные результаты свидетельствуют о недостаточности компенсаторных возможностей изучаемой системы и снижении устойчивости пожилых и старых людей к стрессовым воздействиям. Если учесть и тот факт, что с возрастом увеличиваются частота и тяжесть сердечно-сосудистых заболеваний (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, сердечная недостаточность, сахарный диабет), то становится понятной та большая частота развития тромбозов при стрессовых ситуациях у людей старших возрастных групп.

Ключевые слова:

адреналиновая проба, агрегация тромбоцитов, система свертывания, фибринолитическая система, вязкость крови, гемостаз, стресс, тромбоз.

Клинико-эпидемиологические исследования свидетельствуют об увеличении с возрастом частоты внутрисосудистого тромбообразования (И.В. Давыдовский, 1966; Г.Г. Автандилов, 1970; Е.И. Чазов, 1966, 1970, 2004; И.К. Шхвацабая, Д.М. Аронов, В.П. Зайцев, 1978; Д.Ф. Чеботарев, 1977, 1980; А.М. Вихерт, 1981; Л.Т. Малая, 1986, 2002; Л.Т. Малая, В.И. Волков, 1978; В.Н. Коваленко, 2002; С. Raby, 1974; G.H. Mogos, 1979; I.Vermyley, 1978).

О значимости возрастного фактора в развитии тромбозов свидетельствуют данные табл. 1 и 2, в которых представлена частота инфаркта и инсульта в Европе и в мире, а также данные А.М. Вихерта (1981), отражающие поражение крупных артериальных сосудов в возрастном аспекте (рис. 1).

Среди заболеваний, наблюдаемых у людей преклонного возраста, следует выделить атеросклероз, гипертоническую болезнь, ишемическую болезнь сердца (ИБС) и

Таблица 1

Эпидемиология манифестации атеротромбоза в Европе

Случаи (на 100 000 пациентов в год)	35–64 года (муж./жен.)	75 лет и старше (муж./жен.)
Инфаркт миокарда		
Страны центральной Европы	163/26	991/811
Страны Северной Европы	290/86	1666/1327
Ишемический инсульт		
Страны центральной Европы	148/51	1486/1264
Страны Северной Европы	101/60	1317/1401

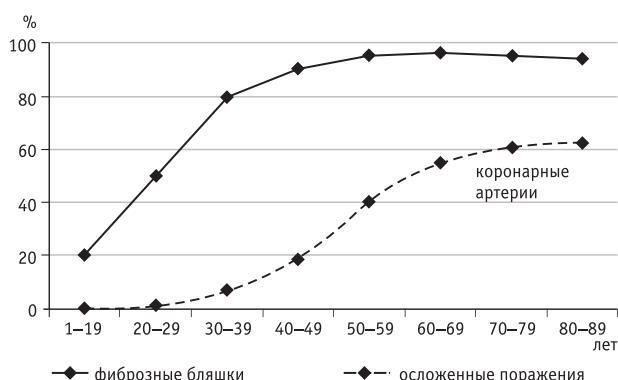


Рис. 1. Возрастная динамика частоты выявления фиброзных бляшек и осложненных поражений артерий у жителей Европейской части СССР по данным патологоанатомических исследований (А.М. Вихерт, 1981)

недостаточность кровообращения. При этих заболеваниях тромбозы и тромбоэмболии являются частыми осложнениями. Кроме того, такие осложнения часто возникают у больных пожилого возраста при варикозном расширении вен нижних конечностей, тромбофлебитах, операциях на брюшной полости, простатэктомии и др. Несмотря на успехи современной медицины, эти состояния нередко являются причиной смерти или инвалидности больных, поэтому борьба с тромбозом и тромбоэмболиями является важной медицинской проблемой и имеет большое социально-экономическое значение (рис. 2).

Особого внимания заслуживают исследования Т. Geill, выполненные еще в 1956 г. При изучении секционных материалов, полученных в Копенгагене в 1951–1955 гг.,



1. Sloss E. et al. Circulation 2001; Supplement II: 104 (17): Abstract 3746
 2. Payne K.A. Pharmacoeconomics 2002; 20 (12): 813–825
 3. Eisenstein E.L. et al. Med Care 2001; 39: 824–835

Рис. 2. Схематическое изображение экономических затрат на одного больного при различной локализации атеротромбоза

Т. Geill отметил, что у 421 (23,7%) из 1854 умерших были тромбы и эмболы в легочных артериях и их разветвлениях. Причем все умершие от легочной тромбоэмболии были старше 60 лет. В дальнейшем Т. Geill математически обосновал зависимость между частотой тромбозов, тромбоэмболий и возрастом человека. Полученные им кривые смертности отчетливо повышаются в пожилом и старческом возрасте (Т. Geill, 1960, 1961).

Увеличение числа людей с тромбозами, тромбоэмболиями в старших возрастных группах отражает также прогрессирующий рост этих осложнений по отдельным взятым сосудистым регионам (сосуды сердца, мозга, легких, брыжейки, нижних конечностей и др.).

Результаты последующих исследований как отечественных (Е.И. Чазов, 1998, 2005, 2008; В.Н. Коваленко, 2008, 2009; Л.Т. Малая 1978, 1986, 2002; А.И. Грицюк, В.Г. Петрусь, 1980; В.В. Серов, И.М. Кодолова, М.С. Попов, А.Е. Сиваков, 1980 и др.), так и зарубежных авторов (Е. Perlick, 1965; M.S. Mazel, R. Riera, J.R. Stern, 1967; M.P. Vessey, 1973; T. Markwardt, 1977; G.H. Mogos, 1979 и др.) подтвердили, что число больных с тромбозами, тромбоэмболическими осложнениями (ТЭО) с возрастом увеличивается. В частности, М.Р. Vessey (1973) установил почти прямолинейную зависимость между частотой смертельных случаев от венозной тромбоэмболии и возрастом умерших (как среди женщин, так и среди мужчин). Результаты клинических наблюдений многих авторов (Е.И. Чазов, Д.М. Аронов, Л.Ф. Николаев, 1967; Д.М. Аронов, 1974; Л.Т. Малая, В.И. Волков, 1978; Е.И. Чазов, 1998, 2005, 2008; В.Н. Коваленко, 2008, 2009; Л.Т. Малая 1978, 1986, 2002) также подтверждают положение о том, что тромбозы и ТЭО при инфаркте миокарда значительно чаще возникают у больных старших возрастных групп в сравнении с людьми молодого и среднего возраста.

В этом аспекте значительный интерес представляют также исследования В.В. Серова, И.М. Кодоловой, М.С. Попова и А.Е. Сивакова (1980) структуры тромбозов, ТЭО у лиц различных возрастных групп при гипертонической болезни, атеросклерозе и ИБС. Авторы изучили материалы секций 13 000 умерших, проведенных на кафедре патологической анатомии 1-го Московского медицинского института в 1962–1969 и 1970–1979 гг. В 8157 случаях выявляли ТЭО (табл. 2). Согласно их дан-

Таблиця 2

Частота тромбозов артериальных сосудов при гипертонической болезни, атеросклерозе, ИБС в зависимости от возраста больных (адаптировано по В.В. Серову, И.М. Кодоловой, М.П. Попову, А.Е. Сивакову, 1980), %

Возраст, лет	1962–1969 гг.					1970–1979 гг.				
	Инфаркт миокарда	Тромбы в артериях сердца	Инфаркт мозга	Тромбы в артериях мозга	Инфаркт легкого	Инфаркт миокарда	Тромбы в артериях сердца	Инфаркт мозга	Тромбы в артериях мозга	Инфаркт легкого
31–40	1,1	–	–	–	–	1,0	–	–	–	–
41–50	4,6	–	–	–	5,0	4,8	–	–	–	5,4
51–60	22,3	22,8	18,9	21,3	11,0	14,5	15,4	12,3	18,0	5,6
61–70	40,6	48,8	38,6	35,4	37,0	38,9	42,7	34,6	31,7	35,0
71 год и старше	31,3	28,4	38,8	39,5	39,0	40,8	36,0	49,1	47,9	54,0

ным, тромбозы и тромбоэмболии любой локализации в большинстве случаев наблюдаются у людей старше 60 лет.

Следует отметить, что среди пациентов с гипертонической болезнью, атеросклерозом и ИБС артериальные тромбозы регистрируются почти в 4 раза чаще, чем венозные – соответственно в 45,8 и 12,9% случаев (В.В. Серов, И.М. Кодолова, М.П. Попов, А.Е. Сиваков, 1980). Это связано с тем, что для этих заболеваний характерны изменения преимущественно в артериях.

В работе А.И. Грицюка, В.Г. Петруся (1980) также было показано, что у больных старшего возраста с инфарктом миокарда часто обнаруживается пристеночный тромбоз в полостях сердца, соответствующий инфарктной зоне миокарда (табл. 3).

Таблиця 3

Частота коронаротромбоза и внутрисердечных тромбозов в различных возрастных группах лиц, умерших от инфаркта миокарда (по А.И. Грицюку и В.Г. Петруся, 1980)

Локализация тромбозов	Возраст обследованных, лет	Частота, %
Пристеночный тромбоз в полостях сердца	До 45	15,0
	45–59	20,0
	60–74	33,5
	75 лет и старше	26,1

Итак, приведенные данные, отражающие возрастную структуру тромбозов и ТЭО, свидетельствуют о том, что чем старше больной, тем выше риск развития этой патологии. Все вышесказанное позволяет сделать вывод, что высокая частота тромбозов и ТЭО при гипертонической болезни, атеросклерозе, ИБС, сахарном диабете и других заболеваниях сердечно-сосудистой системы обусловлена не только широким распространением этой патологии у людей старших возрастных групп, но и с сочетанием у них сугубо возрастных изменений сердечно-сосудистой системы, важнейших гомеостатических систем. Все это, при наличии соответствующих местных предрасполагающих факторов, приводит к тромботической окклюзии в том или ином участке сосудистого русла.

Кроме того, существуют доказательства, свидетельствующие также о том, что повышенная восприимчивость

к тромбообразованию в поздние периоды жизни человека связана с сугубо возрастными процессами, происходящими в различных звеньях системы гемостаза и других физиологических системах организма (В.В. Фролькис, 1967, 1980, 2002, 2004; Д.Ф. Чеботарев, 1966, 1972, 2002; О.В. Коркушко, 1968, 1972, 2006, 2008; О.В. Коркушко, Д.Ф. Чеботарев, Е.Г. Калиновская, 1993).

То, что в процессе старения организма повышается предрасположенность к тромбозу, что возрастная тромбофилия – явление вполне закономерное, подтверждают и данные экспериментальных исследований, проведенных на здоровых животных разного возраста. В частности, С. Kakita, R. Pick, P. Johnson, L.N. Katz (1963) при введении стандартных доз тромбина кроликам не наблюдали ни одного случая тромбоза у молодых животных, в то время как у старых в 50% случаев развился тромбоз. По данным Г.Г. Базазьяна и Н.П. Сытиной (1973), крысы 12-месячного и особенно 27-месячного возраста после внутримышечного введения им одинаковых доз тромбина выживают значительно реже, чем молодые (табл. 4).

Таблиця 4

Результаты тромбиновой пробы на выживание крыс разного возраста (по Г.Г. Базазьяну и Н.П. Сытиной, 1973)

Возраст животных	Масса тела, г	Количество животных		
		всего	выжило	погибло
Молодые (3 мес)	246	20	15	5
Взрослые (12 мес)	384	7	4	3
Старые (27 мес)	390	16	2	14

Авторы считают, что у старых животных в ответ на появление в кровеносном русле пороговых концентраций тромбина слабо проявляется или отсутствует полноценная защитная реакция противосвертывающей системы. Вследствие этого уменьшается выброс в кровяной ток гепарина, а следовательно, и образование его комплексов – физиологических растворителей фибрина, нестабилизированного фактора XIII. Наряду с этим ограничивается и появление в крови активаторов ферментативного фибринолиза.

Изложенные выше факты свидетельствуют о том, что в период позднего онтогенеза в структуре заболеваний, обусловленных нарушениями в системе гемостаза, преобладают тромбогенные расстройства. Поэтому борьба с тромбозами и ТЭО – одна из важнейших проблем гериатрии, что определяет необходимость дальнейшего изучения механизмов тромбообразования у людей разных возрастов. Важным для практического врача является и тот факт, что после перенесенных инфаркта миокарда, инсульта, тромбозов артериальных сосудов нижних конечностей у таких больных существует высокий риск развития повторных нарушений (табл. 5). Все это свидетельствует о необходимости проведения мероприятий как по первичной, так и вторичной профилактике у лиц с высоким риском заболевания.

Таблица 5

Риск повторных сосудистых событий
(по W.B. Kannel, 1994; J.I. Wilterdink, 1992; M.H. Criqui, 1992; Adult Treatment Panel II, 1994)

Сосудистое событие	Повышение риска сосудистых событий в популяции (%)	
	Инфаркт миокарда	Инсульт
Инфаркт миокарда	5–7-кратное повышение (включая смерть)	3–4-кратное повышение (включая ТИА)
Инсульт	2–3-кратное повышение (включая стенокардию и внезапную смерть)	9-кратное повышение
Болезни периферических артерий	4-кратное повышение (включая только фатальный ИМ и СС-смерть)	2–3-кратное повышение (включая ТИА)

Более того, атеротромбоз значительно сокращает продолжительность жизни людей (рис. 3). У пациентов старше 60 лет атеротромбоз снижает ожидаемую продолжительность жизни на 8–12 лет.

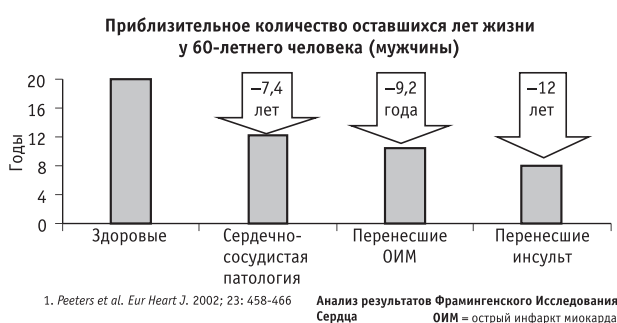


Рис. 3. Влияние атеротромбоза на ожидаемую продолжительность жизни мужчин

Вместе с тем анализ литературы свидетельствует, что вопрос о характере изменений системы гемостаза в возрастном аспекте окончательно не изучен и многие данные противоречивы. Это можно объяснить тем, что данная система находится в тесном взаимодействии с другими гомеостатическими системами и процессами и поэтому реагирует на любые изменения внутренней среды организма. Кроме того, у большинства людей пожилого и старческого возраста существует полиморбидность, кото-

рая изменяет гемостатический потенциал крови, следовательно, искажаются данные об истинном характере изменений системы гемостаза при старении. При старении в системе гемостаза наблюдаются изменения, обусловленные наиболее типичной для позднего возрастного периода патологией сердечно-сосудистой системы: атеросклерозом, ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда, гипертонической болезнью, застойной сердечной недостаточностью. Именно эти заболевания, изменяя физико-химические, биохимические и реологические свойства крови, морфофункциональные характеристики сосудистой стенки и условия циркуляции крови в сосудистом русле, на фоне присущих им значительных нарушений нейрогуморальной регуляции важнейших гомеостатических систем и процессов создают общие и местные предпосылки для патологического тромбообразования. Поэтому при исследовании возрастных изменений у людей пожилого и старческого возраста необходим строгий подход к оценке состояния их здоровья, особенно при отборе в группу так называемых физиологически стареющих (практически здоровых) людей, старение которых неотягощено тем или иным заболеванием, которые могут оказать влияние на изучаемые показатели гемостаза (О.В. Коркушко, А.Н. Коваленко, 1988).

Все вышеизложенное обосновывает положение о необходимости дальнейшего изучения системы гемостаза в возрастном аспекте. Как известно, для того чтобы оценить адаптационные возможности системы гемостаза, как и любой другой биологической системы, ее необходимо вывести из стационарного состояния или состояния относительного покоя. С помощью внешних воздействий, которые возбуждают ее активность, можно установить чувствительность к факторам, выводящим из равновесного состояния, а также характер, силу и длительность реакции системы, быстроту и особенности возврата к исходному уровню активности, т.е. получить необходимую характеристику адаптационных возможностей системы, определить степень ее надежности.

Данные экспериментальных и клинических исследований показывают, что старение организма характеризуется постепенной утратой адаптационных свойств (В.В. Фролькис, 1962, 1980, 2003; Д.Ф. Чеботарев, 1968, 1972, 1986; О.В. Коркушко, 1968, 1972, 2003, 2010; Д.Ф. Чеботарев, Н.Б. Маньковский, О.В. Коркушко, А.Я. Минц, 1986; О.В. Коркушко, А.Н. Коваленко, 1988). С возрастом ослабевают регуляторно-адаптационные механизмы, которые не могут обеспечить оптимальный контроль гомеостатических реакций. Это положение в полной мере может быть отнесено и к системе гемостаза. Поэтому в геронтологических исследованиях большое внимание уделяется непосредственному изучению адаптационных возможностей отдельных гомеостатических систем и процессов. В этой связи при проведении клинко-геронтологических исследований изучение адаптационно-приспособительных (функциональных) возможностей физиологической системы строится на использовании так называемых функциональных нагрузочных тестов, благодаря которым на ту или иную систему оказывают влияние, вызы-

вающее ее ответную реакцию. Однако это влияние всегда должно быть заведомо адекватным (переносимым) для обследуемого, особенно если это пожилой или больной человек, чтобы, получив необходимую информацию, не причинить ущерба его здоровью (О.В. Коркушко, А.Н. Коваленко, 1988; О.В. Коркушко, 2010).

В этом аспекте особый интерес представляют исследования отражающие изменения гемостаза в условиях стресса. Как известно, симпатoadренальная система играет важную роль в регуляции гомеостаза при различных функциональных состояниях организма, которая осуществляется опосредованно через гормонально-медиаторное звено – катехоламины. Современная концепция о физиологическом значении адреналина основана на убеждении W.B. Cannon об исключительной роли мозгового слоя надпочечников при «аварийных» для организма ситуациях, на представлениях Н. Selye об адаптационном синдроме и учении Л.А. Орбели об адаптационно-трофической функции симпатoadренальной системы. Следует отметить, что физиологические эффекты, наблюдающиеся при введении катехоламинов, связаны не только с их прямым влиянием на эффекторные органы, но и в значительной степени с изменением вегетативного равновесия. Катехоламины как основные гуморальные агенты первой фазы адаптационного синдрома при введении в организм неизбежно вызывают ряд изменений гормонального гомеостаза, которые наблюдаются при стрессовых реакциях, т.е. они индуцируют состояние стресса. Все вышеизложенное свидетельствует о том, что изучение системы гемостаза (реологических свойств крови, системы гемокоагуляции и фибринолиза) имеет большое значение для понимания формирования тромба и тромбоэмболических осложнений при стрессирующих воздействиях. Отсюда дальнейшее изучение этого вопроса с учетом результатов выполненных ранее исследований позволит обосновать представления о формировании развития тромбозов, тромбоэмболий у людей старшего возраста.

В основу статьи положены результаты исследований системы гемостаза у людей старших возрастных групп при некоторых функциональных и фармакологических нагрузках, которые были выполнены в отделении клинической физиологии и патологии внутренних органов Института геронтологии АМН под руководством и при непосредственном участии автора статьи (О.В. Коркушко, Л.А. Чернецкая, 1972; О.В. Коркушко, Н.Г. Ляшенко, 1976; О.В. Коркушко, А.Н. Коваленко, 1980, 1988; О.В. Коркушко, Г.В. Дужак, 1998, 2002, 2003, 2009; О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневская, 2003, 2004, 2008, 2009).

В этом аспекте особый интерес представляют исследования о влиянии адреналина на систему гемостаза. Для решения этой задачи в разных возрастных группах здоровых людей применяли пробу с введением адреналина как вещества гормонально-медиаторного действия, имеющего важное значение в регуляции системы гемокоагуляции.

Материалы и методы исследования

Для выполнения настоящей работы отбирали здоровых людей, которые соответствовали возрастным норма-

тивам, разработанным в Институте геронтологии. Все они были ознакомлены с исследованием и дали письменное согласие на участие. Все исследования проводились в состоянии основного обмена утром. Реологические свойства крови при введении адреналина изучены у 10 практически здоровых людей в возрасте 20–29 лет и у 10 человек в возрасте 60–74 лет.

Коагуляционные свойства крови и фибринолиз были изучены у 10 человек в возрасте 20–29 лет, у 10 человек в возрасте 60–74 лет и у 10 человек в возрасте 75–89 лет.

Адреналин вводили внутримышечно из расчета 0,007 мг на 1 кг массы тела, что в среднем составило 0,5 мл 0,1% раствора. Забор крови осуществляли из локтевой вены перед введением адреналина и на 45, 90-й и 180-й минутах после введения препарата. Использование низких доз адреналина обусловлено известным в нейроэндокринологии эффектом: низкие дозы медиаторов и гормонов обладают стимулирующим влиянием на функциональную активность нейроэндокринной системы или отдельно взятой эндокринной железы, а высокие – тормозящим действием.

У части людей была изучена чувствительность кожных капилляров к адреналину при внутрикожном его введении.

Вязкость крови определяли на аппарате ЭВ-3 (Россия) при скоростях сдвига в диапазоне 0,16–57,9 с⁻¹. Агрегационную активность тромбоцитов и эритроцитов изучали на аппарате Thromlite-1006A (СП БиоХимМак, Москва); адгезивную способность тромбоцитов – путем подсчета тромбоцитов на электронном счетчике «Picoscale-PS-4» (Medicor, Венгрия) до и после пропускания крови через адсорбционную колонку. Концентрацию фибриногена определяли унифицированным гравиметрическим методом.

Для изучения коагуляционных свойств крови и фибринолитической системы применяли следующие тесты: время рекальцификации плазмы по H.D. Bergerhof и Z. Roka (1954), толерантность плазмы к гепарину по J. Gormsen (1959) и J.B. Graham, R.D. Langdell, K.M. Brinkhous (1955) в модификации В.П. Балуды, концентрация фибриногена по E. Bidwell (1953), гепариновое число по R.M. Piptea (1957), фибринолитическая активность плазмы по E. Bidwell (1953), исследование фибринолитической системы на стандартных фибриновых чашках по T. Astrup (1952). Наряду с определением коагулограммы проводили запись тромбоэластограммы на тромбоэластографе фирмы «Hellige». Осуществляли также графическую запись процесса коагуляции цитратной плазмы при ее рекальцификации. Данные этих исследований обработаны статистически.

Результаты исследования и их обсуждение Реологические свойства крови

Следует отметить, что в исходном состоянии у пожилых людей показатели, характеризующие гемостаз, существенно отличались от таковых в группе молодых (табл. 6).

Из табл. 6 видно, что для пожилых людей характерны повышенная вязкость крови, повышенная агрегационная и адгезивная активность тромбоцитов, повышенное со-

Таблиця 6

Сдвиги значений реологических показателей крови после внутримышечного введения адреналина
(из расчета 0,007 мг на 1 кг массы тела) у практически здоровых людей разного возраста

Показатель	Исходные данные	Сдвиги после введения адреналина		
		45 мин	90 мин	180 мин
20–29 лет				
Вязкость, сПз при скоростях сдвига:				
0,16 с ^{−1}	23,74±1,06	1,45±0,68	0,12±0,53	0,03±0,18
3,00 с ^{−1}	6,98±0,57	0,79±0,48	0,15±0,45	−0,12±0,12
45,2 с ^{−1}	3,67±0,68	1,12±0,54	0,34±0,49	0,07±0,07
Агрегация эритроцитов, % ОП	3,49±1,50	2,71±1,39	1,92±0,75	0,21±0,11
Адгезия тромбоцитов, %	14,88±1,69	3,62±1,49*	2,19±0,79	0,31±0,13
Агрегация тромбоцитов, % ОП	21,75±1,19	4,65±1,12*	2,45±0,68	−0,15±0,15
Фибриноген, г/л	3,32±0,04	−0,07±0,02	−0,08±0,03	−0,07±0,02
Старше 60 лет				
Вязкость, сПз при скоростях сдвига:				
0,16 с ^{−1}	31,35±1,35 [#]	1,67±0,45*	0,53±0,41	0,24±0,38
3,00 с ^{−1}	10,42±0,58 [#]	1,95±0,47*	0,86±0,42	0,46±0,39
45,2 с ^{−1}	4,87±0,49	2,75±0,58 ^{*#}	1,04±0,47*	0,78±0,43 [#]
Агрегация эритроцитов, % ОП	12,93±1,32 [#]	3,59±1,08*	2,93±0,93*	1,64±0,68 [#]
Адгезия тромбоцитов, %	22,96±1,49 [#]	4,93±1,27*	3,60±1,10*	1,71±0,79 [#]
Агрегация тромбоцитов, % ОП	34,89±1,89 [#]	8,07±1,58 ^{*#}	5,67±1,25 ^{*#}	3,08±1,07 ^{*#}
Фибриноген, г/л	4,85±0,05 [#]	1,42±0,16 [#]	1,02±0,02 [#]	−0,27±0,03

Примечания: ОП – оптическая плотность, сПз – единицы вязкости сантипаузы; * – достоверность сдвига <0,05; # – p<0,05 по сравнению с лицами в возрасте 20–29 лет.

держание фибриногена в крови. При этом у всех обследованных людей старшего возраста выявлена эндотелиальная дисфункция микрососудов кожи. О том, что развитие эндотелиальной дисфункции при старении связано с возрастными морфофункциональными изменениями эндотелия, свидетельствуют выполненные нами исследования (О.В. Коркушко, 2007, 2010; К.Г. Саркисов, О.В. Коркушко, А.С. Ступина и др., 1998; О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневская, Г.В. Дужак, 2002). Важно, что в этих работах была показана связь между состоянием эндотелиальной функции и реологическими свойствами крови, агрегационной активностью тромбоцитов. С нарастанием эндотелиальной дисфункции ухудшаются показатели гемостаза (повышается вязкость крови, увеличивается как спонтанная, так и индуцированная агрегационная активность тромбоцитов, эритроцитов).

Анализ полученных результатов показал, что при введении адреналина наблюдалось незначительное повышение вязкости крови у молодых людей, тогда как у людей старше 60 лет достоверные изменения вязкости крови проявились при всех скоростях сдвига (см. табл. 6). При рассмотрении плазменных факторов, которые, как известно, могут оказывать влияние на вязкость крови, у молодых людей изменений не было выявлено в отличие от пожилых. Концентрация фибриногена повысилась только в группе пожилых людей (см. табл. 6). После введения

адреналина были обнаружены изменения клеточных факторов, которые могут влиять на вязкость крови. В частности, отмечено достоверное увеличение агрегационной активности эритроцитов у пожилых людей. Введение адреналина привело также к изменению функционального состояния тромбоцитов как у людей молодого возраста, так и у пожилых людей – повысилась агрегационная активность тромбоцитов. Причем у молодых людей эти изменения были достоверны только на пике действия адреналина (45-я минута), тогда как у людей в возрасте старше 60 лет агрегация тромбоцитов была более выражена по сравнению с молодыми людьми не только на пике действия препарата, но сохранялась также на 90-й и 180-й минутах после введения адреналина. Также отмечено, что после введения адреналина наблюдается повышение адгезивной активности тромбоцитов. У молодых людей она достоверно повысилась на 45-й минуте, а к 180-й минуте практически возвратилась к исходному уровню. У пожилых людей по сравнению с молодыми адгезивная активность тромбоцитов после введения адреналина была значительно выше на пике действия препарата и к 180-й минуте еще не вернулась к исходному уровню.

Обобщая полученные данные, следует указать, что введение адреналина вызывает изменения реологических свойств крови. Повышение вязкости крови связано с увеличением уровня фибриногена, агрегационной активно-

сти эритроцитов и тромбоцитов, а также с повышением их адгезии. При этом наиболее выраженные изменения отмечены у людей пожилого возраста.

Коагуляционные свойства крови и фибринолитическая система

Как уже указывалось, в настоящую работу включены результаты исследований, выполненных нами ранее, с введением адреналина по той же методике (О.В. Коркушко, Л.А. Чернецкая, 1973; О.В. Коркушко, А.Н. Коваленко, 1988). Были обследованы здоровые люди: 10 человек в возрасте 20–29 лет, 10 в возрасте 60–74 лет и 10 в возрасте 75–89 лет. Анализ полученных данных свидетельствует о том, что у людей пожилого и старческого возраста даже в исходном состоянии отмечается повышение коагуляционных свойств крови по сравнению с молодыми людьми. Под влиянием введения адреналина наблюдалось повышение свертываемости крови (сокращалось время рекальцификации плазмы, повышалась толерантность плазмы к гепарину, возрастала тромбопластиновая активность крови), которое было более выраженным у людей старшего возраста. При этом у пожилых и старых людей отмечалось и более замедленное восстановление изучаемых показателей к исходному уровню (табл. 7).

Под влиянием адреналина у пожилых и старых людей происходило повышение содержания фибриногена в крови. В ряде случаев, особенно в старших возрастных группах, после введения адреналина отмечалось снижение уровня эндогенного гепарина в крови. Существенно изменились показатели тромбоэластограммы, свидетельствующие о повышении коагуляционных свойств крови (табл. 8). Так, у людей пожилого и старческого возраста в большей степени, чем у молодых, при введении адреналина сокращалось время реакции (R0 и время образования сгустка (K) тромбоэластограммы. Константа коагуляции t также заметно сокращалась у людей старших возрастных групп. У лиц старческой возрастной группы отмечалось статистически достоверное нарастание максимальной амплитуды (Ma) тромбоэластограммы и максимальной эластичности сгустка (E). Из представленных данных следует, что гемокоагуляционный эффект, наблюдаемый при инъекции адреналина, существенно преобладает у пожилых и старых людей по сравнению с молодыми.

Повышение коагуляционных свойств крови, наступившее вследствие введения адреналина, сопровождалось активацией фибринолитической системы крови. При исследовании общей фибринолитической активности плазмы по методу E. Bidwell (1953) было выявлено более значительное ее увеличение у молодых людей по сравнению с пожилыми и старыми. В частности, на 45-й минуте после введения адреналина прирост фибринолитической активности по отношению к исходным величинам у молодых составлял 150%, у пожилых – 107% и у старых – 85%.

Нами также изучался фибринолиз на стандартных прогретых и непрогретых фибриновых чашках при нанесении на них раствора эуглобулинов, выделенных из плазмы крови. Как известно, площадь лизиса эуглобулином прогретого фибрина характеризует количество плаз-

мина (A. Gibelli, A. de Zutterotti, G. Frandoli, 1963; M.H. Choy, W. Choy, 1964; П. де Никола, А. Джибелли, Д. Франдоли, 1967), а непрогретого – плазмина и плазминогена.

После введения адреналина лизис фибрина эуглобулином был выражен как на непрогретых, так и на прогретых чашках, однако площадь лизиса была больше на непрогретых чашках. Как уже указывалось, разница зон лизиса на непрогретых и прогретых чашках связана с воздействием активаторов плазминогена, содержащихся в эуглобулиновой фракции плазмы, на плазминоген, имеющийся в непрогретом фибрине; при этом образуется фибринолизин, который и обуславливает дополнительный лизис субстрата на непрогретых чашках. Исследования показали, что лизис фибрина после введения адреналина был более значительным у молодых людей, чем у пациентов старшего возраста. Так, если при нанесении на чашки раствора эуглобулинов, выделенных из крови молодых людей, площадь лизиса непрогретого фибрина на 45-й минуте после введения адреналина увеличилась в среднем с 0,7 мм² в исходном состоянии до 18,6 мм² ($p < 0,001$), то в группе пожилых людей – с 0,8 до 8,4 мм² ($p < 0,05$). В контрольной группе в исходном состоянии на прогретых чашках лизис не был отмечен, а на 45-й минуте после инъекции адреналина площадь лизиса у обследованных этой группы составила в среднем 8,7 мм² ($p < 0,05$), в то время как в группе пожилых людей изменения были незначительными (до введения – 3,6 мм²; $p > 0,01$). Приведенные данные свидетельствуют о том, что под влиянием адреналина происходит нарастание активаторов плазминогена. Таким образом, изучение фибринолиза показало, что под влиянием введения адреналина у людей молодого возраста фибринолитическая активность возрастает более значительно, чем у людей старших возрастных групп.

Сопоставление соотношения процессов свертывания и фибринолиза крови у людей молодого и пожилого возраста после введения им адреналина (исходя из динамики тромбоэластографического индекса коагулябельности (I), который является интегративным показателем активности коагуляционных процессов) свидетельствует о том, что у пожилых людей на 45-й минуте происходит более выраженный рост свертывающего потенциала крови и практически не наблюдается его снижения к 90-й минуте с момента введения препарата. Наряду с этим активация фибринолиза, о которой судили по величине площади лизиса, вызванного раствором эуглобулинов, у них была ниже, чем у молодых людей.

Обобщение полученных данных о состоянии гемостаза при введении адреналина у людей старших возрастов характеризуется, с одной стороны, выраженным и длительным повышением тромбообразующих свойств крови, а с другой – недостаточной функциональной активностью противосвертывающих механизмов. В этом аспекте особый интерес представляют данные об изменении гемостаза при введении норадrenalина (О.В. Коркушко, Л.А. Чернецкая, 1973; О.В. Коркушко, В.Н. Коваленко, 1988). Изменения в системе свертывания и фибринолиза крови, наступившие при введении норадrenalина, были

Таблиця 7

Изменения показателей коагулограммы у лиц разных возрастных групп после внутримышечного введения 0,1% раствора адреналина гидрохлорида в дозе 0,007 мг на 1 кг массы тела

Возрастная группа	Показатель	Исходный показатель	Данные, полученные после введения адреналина гидрохлорида					
			45-я минута		90-я минута		180-я минута	
			M±m	p	M±m	p	M±m	p
20–30 лет (n=10)	Время рекальцификации плазмы, с	114,9	-5,8±1,2	<0,01	-4,1±2,0	>0,05	-2,2±1,2	>0,1
	Толерантность плазмы к гепарину, с	682	-75±21,2	<0,01	-30±17,0	>0,1	-15±10,0	>0,1
	Тромбопластическая активность, %	53,9	+4,5±2,1	>0,05	+1,4±1,5	>0,2	+0,5±0,6	>0,2
	Протромбиновый индекс, %	99,8	+1,3±0,9	>0,1	+0,8±0,5	>0,1	+0,8±0,5	>0,1
	Концентрация фибриногена, г/л	3,34	-0,25±0,18	>0,2	-0,23±0,1	>0,2	-0,27±0,1	>0,1
	Фибринолитическая активность, %	26,1	+39,3±8,2	<0,01	+20,8±10,2	>0,05	+10,8±8,4	>0,2
60–74 года (n=16)	Время рекальцификации плазмы, с	115,1	-7,4±2,8	<0,05	-6,6±2,6	<0,05	-2,3±1,2	>0,05
	Толерантность плазмы к гепарину, с	516	-102±25,2	<0,01	-85±19,3	<0,01	-22±16,9	>0,2
	Тромбопластическая активность, %	59,1	+5,2±2,1	<0,05	+2,8±1,5	>0,05	+1,3±1,1	>0,2
	Протромбиновый индекс, %	99,6	+1,8±1,0	>0,1	+1,1±0,8	>0,1	+0,2±0,9	>0,5
	Концентрация фибриногена, г/л	4,32	+0,43±0,17	<0,05	-0,39±0,1	<0,05	-0,17±0,2	>0,2
	Фибринолитическая активность, %	27,2	+29,1±7,5	<0,01	+17,8±9,6	>0,05	+9,2±8,7	>0,2
75–89 лет (n=10)	Время рекальцификации плазмы, с	116,0	-8,1±1,8	<0,01	-6,2±1,5	<0,01	-3,4±1,9	>0,1
	Толерантность плазмы к гепарину, с	558	-105±29,0	<0,01	-102±29,3	<0,01	-36±21,5	>0,1
	Тромбопластическая активность, %	58,4	+6,0±1,7	<0,01	+5,6±1,7	<0,05	+2,0±1,5	>0,2
	Протромбиновый индекс, %	98,6	+1,6±0,9	>0,1	+1,0±0,7	>0,1	+0,4±1,1	>0,5
	Концентрация фибриногена, г/л	5,27	+1,23±0,2	<0,01	+0,72±0,2	<0,05	0,33±0,1	<0,05
	Фибринолитическая активность, %	32,5	+27,7±9,0	<0,02	+11,9±7,5	>0,1	+2,9±8,4	>0,5

Примечание. Здесь и в табл. 8: p – достоверность различия по сравнению с исходной величиной, n – количество обследованных.

подобны тем, которые наблюдались после инъекции адреналина, но не столь выраженными и длительными.

Из представленных данных следует, что выявленные особенности в реакции свертывающей системы крови у людей старшего возраста в условиях недостаточной компенсаторной реакции фибринолитической системы могут способствовать развитию ТЭО.

Рассматривая возможные факторы, влияющие на изменения реологических свойств крови и системы гемокоагуляции и фибринолиза, считаем возможным остановиться на следующем: во-первых, это непосредственное

влияние введенного адреналина на клетки (в частности, эритроциты, тромбоциты, сосудистый эндотелий, систему свертывания и фибринолиза); во-вторых, повышенное поступление катехоламинов в сосудистое русло в связи с активацией симпатoadреналовой системы. Выдвинутое положение находит подтверждение в выполненных клинических и экспериментальных исследованиях. Так, в работах, выполненных в Институте геронтологии (О.В. Коркушко, Д.Ф. Чеботарев, Е.Г. Калиновская, 1993; О.В. Коркушко, Ю.К. Суханов, 1969; Ю.К. Суханов, 1969), было показано, что после внутримышечного введения 0,5 мл

Таблиця 8

Изменения показателей тромбоэластограммы у лиц разных возрастных групп после внутримышечного введения 0,1% раствора адреналина гидрохлорида в дозе 0,007 мг на 1 кг массы тела

Возрастная группа	Показатель	Исходный показатель	Данные, полученные после введения адреналина гидрохлорида					
			45-я минута		90-я минута		180-я минута	
			M±m	p	M±m	p	M±m	p
20–30 лет (n=10)	Время реакции (r), с	379	-69±12,5	<0,001	-37±16,6	>0,05	-10±6,4	>0,1
	Время образования сгустка (k), с	332	-63±26,6	<0,05	-35±19,0	>0,05	-11±11,0	>0,2
	Специфическая константа коагуляции (t), мин	1884	-81±41,5	>0,05	-84±40,0	>0,05	-18±30,7	>0,5
	Максимальная амплитуда (МА), мм	46,9	+3,3±1,7	>0,05	+2,6±1,6	>0,1	+0,6±0,8	>0,2
	Максимальная эластичность сгустка (Е)	94,2	+13,7±8,4	>0,1	+11,5±7,0	>0,1	+1,1±3,1	>0,5
60–74 года (n=16)	Время реакции (r), с	369	-92±30,6	<0,01	-88±22,8	<0,01	-54±23,9	<0,05
	Время образования сгустка (k), с	291	-122±41,7	<0,02	-115±31,5	<0,01	-59±31,9	>0,05
	Специфическая константа коагуляции (t), мин	2034	-202±63,4	<0,01	-108±29,4	<0,05	-90±25,4	<0,05
	Максимальная амплитуда (МА), мм	55,7	+6,6±2,1	<0,05	+5,9±2,5	<0,05	+3,6±1,9	>0,05
	Максимальная эластичность сгустка (Е)	138,1	+31,7±11,3	<0,05	+12,5±11,4	<0,05	+24,0±9,5	<0,05
75–89 лет (n=10)	Время реакции (r), с	351	-84±26,7	<0,02	-93±28,8	<0,02	-83±19,8	<0,05
	Время образования сгустка (k), с	309	-84±33,7	<0,05	-90±24,1	<0,01	-87±35,0	<0,05
	Специфическая константа коагуляции (t), мин	2109	-123±43,7	<0,05	-315±89,6	<0,01	-184±46,0	<0,05
	Максимальная амплитуда (МА), мм	53,7	+8,9±3,03	<0,02	+6,8±2,5	<0,05	+5,9±2,55	<0,05
	Максимальная эластичность сгустка (Е)	119,9	+62,7±14,8	<0,02	+54,8±19,6	<0,05	+43,9±19,5	<0,05

0,1% раствора адреналина у пожилых людей в 2 раза увеличивается суточная экскреция катехоламинов с мочой, в то время как у людей молодого возраста она практически не отличается от исходного уровня. Это свидетельствует о более высокой концентрации катехоламинов в крови людей старшего возраста в связи с более выраженной активацией симпатoadреналовой системы, что подтверждено в работе В.Б. Шатило (1989). Кроме того, заслуживают внимания данные экспериментальных исследований на животных (В.В. Фролькис 1970, 1991, В.В. Фролькис, В.В. Безруков, О.К. Кульчицкий, 1994, Н.С. Верхратский, 1962, Н.С. Верхратский, В.П. Замостьян, 1967), в которых было показано, что с возрастом снижается интенсивность инактивации катехоламинов вследствие ослабления процессов их обратного захвата адренергическими терминалями и связывания белками тканей. Поэтому при эндогенном выбросе катехоламинов или поступлении их извне они более длительно находятся в сфере своего действия, вызывая более продолжительные функциональные и обменные эффекты.

Более выраженные изменения системы гемостаза у пожилых людей связаны также с тем, что с возрастом отмечается повышенная чувствительность большинства органов и тканей к адреналину (В.В. Безруков, 1968; О.В. Коркушко, Л.А. Чернецкая, 1973; В.Б. Шатило, 1989; К.Г. Саркисов, 1992; К.Г. Саркисов, О.В. Коркушко, А.С. Ступина и соавт., 1998; В.В. Фролькис, 1966, 1970, 1990, 1991, 1994; В.П. Чинова, 2005). Так, в работах по изучению влияния внутрикожного введения адреналина на микрососуды (метод капилляроскопии ногтевого ложа), выполненных в Институте геронтологии (К.Г. Саркисов, 1992, 1998; О.В. Коркушко, 1993), было установлено, что у людей старше 60 лет понижается пороговая чувствительность кожных капилляров к адреналину (рис. 4). Это обуславливает возникновение у пожилых людей более выраженной вазоконстрикции микрососудистого русла и уменьшение количества функционирующих капилляров при введении более низкой дозы адреналина. Кроме того, у людей старшего возраста по сравнению с молодыми резко сокращается латентный период, воз-

Возраст, лет	Концентрация адреналина, г/мл					
	1×10^{-4}	1×10^{-5}	1×10^{-6}	1×10^{-7}	1×10^{-8}	1×10^{-9}
18–40			. . .	...		
60–69			.	. . .	. . .	.
70–79					. . .	...
80–89					. . .	...
90 и старше					..	...

Рис. 4. Распределение здоровых обследованных разного возраста в зависимости от пороговой чувствительности кожных капилляров к адреналину (внутрикожное введение в область второй фаланги пальца кисти)

растают скорость развития и общая продолжительность реакции (рис. 5).

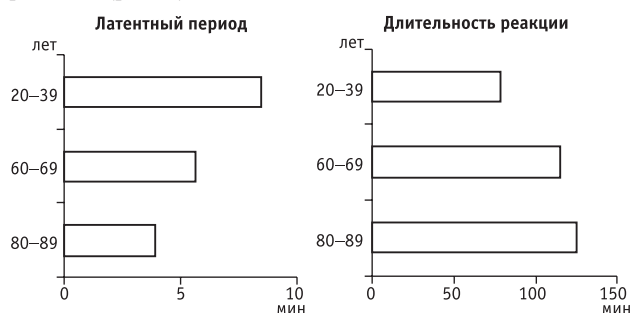


Рис. 5. Возрастная характеристика изменений микроциркуляции сосудистого русла кожи при внутрикожном введении 0,1 мл адреналина в разведении $1 \cdot 10^{-6}$ г/мл

Эта особенность подтверждается также в исследованиях, выполненных В.П. Чиждовой (2005). Используя методику лазерной доплеровской флоуметрии, автор показала, что с возрастом при внутрикожном введении 0,1 мл раствора адреналина в разведении $1 \cdot 10^{-6}$ г/мл наблюдается более выраженный, чем у молодых, спазм микрососудов кожи, о чем свидетельствует снижение объемной скорости кровотока кожи (ОСКК) предплечья. Так, на пике внутрикожного введения адреналина ОСКК у молодых людей составила $0,74 \pm 0,07$ мл/мин в 100 г ткани, а у пожилых людей – $0,53 \pm 0,08$ мл/мин в 100 г ткани ($p < 0,05$). Кроме того, наблюдалось сокращение латентного периода начала реакции и увеличение времени вазоконстрикции микрососудов. Так, восстановление кровотока кожи к исходному уровню происходило на $42,81 \pm 4,06$ мин у практически здоровых людей в возрасте 20–29 лет и на $65,31 \pm 4,98$ мин у людей пожилого возраста ($p < 0,05$). Приведенные данные свидетельствуют о снижении сосудодвигательной функции эндотелия, что связано с возрастным ухудшением гормонсинтезирующей функции эндотелия. Более того, известно, что адреналин обладает способностью стимулировать действие других индукторов агрегации в экспериментальных либо патологических условиях (А.Я. Берковский, С.А. Васильев, Л.В. Жердева, 2002; А.С. Шитикова, 2000; М.М. Frojmovic, J.Y. Milton, 1982; B. Savage, M. Cattaneo, Z.M. Ruggeri, 2001). Поэтому, когда уровень адреналина в крови повышается, этот механизм активации тромбоцитов может

становиться существенным фактором, способствующим внутрисосудистой активации тромбоцитов. Для людей старше 60 лет указанный механизм особенно важен, поскольку экспрессия рецепторов к адреналину на кровяных пластинках увеличивается. Эта особенность отчетливо подтверждается при изучении агрегационной активности тромбоцитов при использовании индуктора агрегации адреналина (табл. 9). Кроме того, в последние годы показана способность адреналина вызывать мембранную модуляцию – восстанавливать чувствительность мембран тромбоцитов к повторному воздействию агониста. Именно этим свойством можно объяснить частую неэффективность антитромбоцитарной терапии в условиях стрессовых реакций. Более того, в исследованиях, выполненных нами ранее, установлено, что с возрастом в связи с развитием морфологических и функциональных изменений сосудистого эндотелия развивается эндотелиальная дисфункция (О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневская, Г.В. Дужак, 2007; В.Ю. Лишневская, 2003, 2005, 2009).

С учетом важной роли тромбоцитов в процессе тромбообразования представляет интерес изучение непосредственного влияния катехоламинов на кровяные пластинки, а также способность тромбоцитов депонировать адреналин у людей разного возраста (К.Г. Саркисов, О.В. Коркушко, Г.В. Дужак, 1989). С этой целью были обследованы 3 группы практически здоровых людей разного возраста: 1-я группа – 20–29 лет (20 чел.), 2-я группа – 60–69 лет (20 чел.) и 3-я группа – 70–79 лет (18 чел.). Исследовали агрегационную активность тромбоцитов (агрегатометрию) и содержание в них биогенных аминов (люминесцентную микроскопию). В качестве индуктора агрегации использовали адреналин в конечной концентрации 1 мкмоль/л, что соответствует концентрации его в плазме крови при стрессе. Результаты, полученные при изучении агрегационной способности тромбоцитов, свидетельствуют о возрастающей при старении реакции кровяных пластинок на воздействие катехоламинов, что нашло отражение в уменьшении длительности латентного периода, увеличении скорости и интенсивности агрегации у людей старших возрастных групп в ответ на воздействие стандартной дозы адреналина (см. табл. 9). О возрастзависимом увеличении агрегационной активности тромбоцитов свидетельствует также изменение соотношения форм агрегационных кривых в пользу двухфазной и необратимой при значительном снижении количества случаев обратной агрегации. Физиологический смысл агрегационной кривой состоит в том, что по ее форме можно судить о степени вовлеченности тромбоцитов в процесс агрегации, обратимости данного процесса, т.е. о процессах, происходящих в кровотоке под влиянием дозы биологически активного вещества, соответствующей примененной *in vitro*.

Изучение содержания биогенных аминов (катехоламинов) в тромбоцитах показало, что с возрастом общая интенсивность люминесценции в исходном состоянии составляет у молодых 4,7 балла, в группе лиц 60–69 лет – 3,3 балла и 70–79 лет – 2,6 балла. Эти данные отражают снижение содержания катехоламинов в тромбоцитах. Представленные факты свидетельствуют как о снижении

Таблиця 9

Показатели агрегации тромбоцитов, индуцированной адреналином у людей разного возраста

Индуктор	Группа, лет	Латентный период, с	Скорость за 1 мин, % ОП	Максимальная агрегация, % ОП
Адреналин	20–29	19,5±1,2	8,2±0,9	20,3±2,1
	60–69	8,9±0,9*	24,6±4,9*	59,2±5,5*
	70–79	9,3±1,0*	20,8±3,1*	59,9±3,9*

Примечание: * – $p < 0,01$ по сравнению с молодыми людьми. ОП – оптическая плотность.

депонирующей функции кровяных пластинок, так и о повышении чувствительности к биологически активным веществам (катехоламинам) при старении, в частности к тромбоцитам.

Предрасположенность к тромбообразованию в пожилом и старческом возрасте под влиянием катехоламинов усугубляется еще целым рядом неблагоприятных (или, точнее, избыточных) гемодинамических и сосудистых эффектов, которые наблюдаются в общем комплексе вегетативно-гомеостатических реакций, вызываемых нейрогормональными факторами. Отчасти это обусловлено изменениями в гормональном обеспечении этих реакций в старости. Так, изучение реактивности симпатoadреналовой системы по данным экскреции катехоламинов с мочой (О.В. Коркушко, Ю.К. Суханов, 1969) показало, что у людей пожилого и старческого возраста при стрессовых ситуациях отчетливо проявляется так называемый параллельный тип реакции, который выражается одновременным повышением экскреции адреналина и норадреналина. Это достигается вследствие одновременного напряжения центрального и периферического звеньев симпатoadреналовой системы. При этом у людей старческого возраста изменения симпатoadреналовой системы медленно восстанавливаются. У людей молодого возраста выявлен так называемый сопряженный тип реакции, для которого характерно повышение экскреции адреналина на фоне снижения экскреции норадреналина. Этот тип реакции, наблюдаемый в молодом возрасте, является для организма более физиологичным и адекватным. Более того, при изучении гемодинамических показателей у лиц молодого, пожилого и старческого возраста после внутримышечного введения адреналина гидрохлорида (0,007 мг на 1 кг массы тела) установлено, что в молодом возрасте изменения гемодинамики незначительны, в то время как в старческом наблюдаются статистически достоверные сдвиги большинства показателей (повышается систолическое и диастолическое артериальное давление, учащаются сокращения сердца, увеличивается общее периферическое сопротивление сосудов и др.), свидетельствующие о выраженной симпатической реакции ССС (О.В. Коркушко, 1969, 1983).

Кроме того, было показано (О.В. Коркушко, К.Г. Саркисов, В.Ю. Лишневская, Г.В. Дужак, 2003), что после внутрикожного введения раствора адреналина наблюдалось более выраженное изменение микроциркуляции у пожилых и старых людей: побледнение капилляроскопического фона поля зрения, сужение артериальных и венозных браншей капиллярных петель, ослабление выраженности рисунка межкапиллярных аутоанастомо-

зов и подсосочкового венозного сплетения, замедление капиллярного кровотока с усилением или появлением сладж-феномена. При этом отмечено повышение чувствительности кожных капилляров к адреналину, сокращение латентного периода развития реакции и ее пролонгирование у людей пожилого и старческого возраста по сравнению с молодыми.

Обобщая результаты клинико-физиологического исследования о влиянии адреналина на реологические свойства крови, тромбоцитарный гемостаз, систему свертывания и фибринолиза крови у людей разного возраста, необходимо подчеркнуть, что при стрессовых реакциях в кровотоке поступают оба вещества (адреналин и норадреналин), соотношение которых в каждом конкретном случае зависит от характера реакции. Поэтому те процессы, которые отличаются одинаковой направленностью, интегрируются или, по крайней мере, взаимоусиливаются. У лиц пожилого и старческого возраста вследствие возрастной симпатикотонии действие катехоламинов на свертываемость крови еще более выражено. Этим, по-видимому, можно объяснить тот факт, что при менее интенсивных стрессах у людей пожилого и старческого возраста возникают более значительные гиперкоагулемические изменения, чем у молодых людей. Усиление тромбообразующих свойств крови в подобных ситуациях у пожилых и старых людей дополняется также функциональной недостаточностью фибринолитического звена системы гемостаза, тогда как в условиях относительного покоя функциональная недостаточность фибринолиза не проявляется. Напротив вследствие внутрисистемной компенсации появляются даже некоторые признаки повышения фибринолитической активности.

Нам представляется, что выявленные особенности реакций системы гемостаза, возникающих вместе с изменениями других важнейших физиологических систем у лиц пожилого и старческого возраста под влиянием адреналина, можно в известной степени отождествить с эффектом, вызываемым эндогенными катехоламинами, попадающими при стрессе в большом количестве в кровотоки. Поэтому не будет преувеличением утверждать, что одним из основных патогенетических факторов, предопределяющих частое возникновение тромбозов, ТЭО у людей пожилого и старческого возраста в условиях стресса, является неадекватное внешнему воздействию усиление коагуляционных свойств крови в сочетании с недостаточной функциональной активностью системы фибринолиза, нарушением реологических свойств крови (повышение вязкости), повышением агрегационной и адгезивной активности тромбоцитов. К тому же, если учесть тот факт,

что с возрастом увеличивается частота и тяжесть сердечно-сосудистых заболеваний (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, сердечная недо-

статочность, сахарный диабет), то становится понятным та большая частота развития тромбозов при стрессовых ситуациях у людей старших возрастных групп.

Вікові зміни гемостазу як один з важливих чинників виникнення тромбозу в людей похилого і старечого віку

О.В. Коркушко

РЕЗЮМЕ. Клінічні спостереження свідчать, що в період пізнього онтогенезу в структурі захворювань переважають порушення в системі гемостазу. У цьому аспекті особливий інтерес представляють дослідження, що відображають зміни гемостазу в умовах стресу. З цієї метою нами для вивчення вікових особливостей регуляції гемостазу була використана адреналінова проба. Адреналін вводили внутрішньом'язово з розрахунку 0,007 мг/кг, що в середньому склало 0,5 мл 0,1% розчину. Збір крові здійснювали з ліктьової вени поетапно: перед введенням адреналіну, на 45, 90-й і 180-й хвилині після введення препарату. Дослідження проводили в умовах основного обміну ранком з участю здорових людей, які відповідали віковим нормативам, розробленим в Інституті геронтології. Сформовано три групи: молоді – 20–29 років, похилого віку – 60–74 роки, старечого віку – 75–89 років. Стан гемостазу оцінювали, виходячи з показників реологічних властивостей крові, рівня фібриногену, системи згортання і фібринолізу.

Було встановлено, що внутрішньом'язове введення адреналіну спричиняє зміни гемостазу (збільшувалися в'язкість крові, рівень фібриногену, агрегаційна активність тромбоцитів та їхні адгезивні властивості, підвищувалися агрегація еритроцитів і коагуляційні властивості крові). Такі зміни гемостазу були більш виражені в людей похилого та старечого віку і характеризувалися тривалим відновленням до початкового рівня. Все це свідчить про недостатність компенсаторних можливостей системи, що вивчається, і знижену стійкість людей старшого віку до стресових впливів. Якщо врахувати і той факт, що з віком збільшується частота і тяжкість серцево-судинних захворювань (атеросклероз, ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, серцева недостатність, цукровий діабет), то стає зрозумілою та велика частота розвитку тромбозів при стресових ситуаціях у людей старших вікових груп.

Ключові слова: адреналінова проба, агрегація тромбоцитів, система згортання, фібринолітична система, в'язкість крові, гемостаз, стрес, тромбоз.

Age-related changes of haemostasis as one of the key factors of thrombosis in people of elderly and advanced old age

O.V. Korkushko

SUMMARY. According to clinical observations, haemostasis disorders prevail in the structure of diseases at late ontogeny. In this respect, studies on haemostasis changes caused by stress are of special interest. Therefore we have decided to use adrenal test to study age peculiarities of the haemostasis under stress conditions. Epinephrine was injected intramuscularly (0.007 mg/kg b.w.) that averaged 0.5 ml of 0.1% solution. The blood was taken from cubital vein in the following succession: before epinephrine injection, and on 45, 90 and 180 minutes thereafter. Investigations were carried out under conditions of basal metabolism at morning hours in healthy individuals who meet age standards developed by the Institute of Gerontology. We formed three groups of people: young (20–29 yrs), old (60–74 yrs), and advanced old (75–89 yrs). The haemostasis status was estimated from the indicators of rheologic blood properties, fibrinogen level, coagulation and fibrinolysis values. Following an intramuscular epinephrine injection we noticed changes of haemostasis, namely: increase of blood viscosity, fibrinogen level, aggregation activity of platelets and their adhesion properties, and increase of erythrocytes aggregation and coagulation properties of the blood. Such changes of haemostasis were more pronounced in old and advanced old people and showed a prolonged recovery to baseline. All this testifies to deficient compensatory capacities of study system and reduced older people's resistance to stress. If one considers increasing incidence and severity of cardiovascular diseases (atherosclerosis, coronary heart disease, hypertension, heart failure, diabetes), one will understand what a high rate of thrombosis occurrence due to stress is seen among older adults.

Key words: adrenal test, platelet aggregation, coagulation system, fibrinolytic system, blood viscosity, haemostasis, stress, thrombosis.

Адрес для переписки:

Олег Васильевич Коркушко

ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины»

04114, Киев, ул. Вышгородская, 67

УДК 616-005.6+616.411-007.61]-005.1

Я.І. Виговська, Н.Ф. Бужерак, Г.Л. Дяків, І.Є. Дзісь, О.Я. Виговська, З.В. Масляк

Державна установа «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», Львів

Тромботичні ускладнення у хворих з есенційною тромбоцитемією

АНОТАЦІЯ

Представлено результати обстеження 29 хворих з есенційною тромбоцитемією (ЕТ). Встановлено, що ранньою маніфестацією хвороби можуть бути тромботичні чи геморагічні ускладнення, виникнення яких не корелює з кількістю тромбоцитів. За різного ступеня гіпертромбоцитозу можуть спостерігатись як тромбози, так і кровотечі. У виникненні тромбозів у хворих з ЕТ має значення також підвищена коагуляційна активність крові. Збільшення розмірів селезінки у хворих з ЕТ може спостерігатись у разі тромбозу в системі ворітної вени.

Ключові слова:

есенційна тромбоцитемія, гіпертромбоцитоз, тромбози, спленомегалія.

Есенційну тромбоцитемію (ЕТ) вперше було описано di Guglielmo у 1920 р. Частота захворювання становить 5–7 випадків на 1 млн населення. Можливий безсимптомний перебіг ЕТ протягом тривалого часу і першим проявом хвороби можуть бути тромбози та кровотечі. У зв'язку з цим деякі автори виділяють «тромботичну» і «геморагічну» форми ЕТ [1]. У цьому плані більш прийнятний так званий тромбоцитемічний парадокс, суть якого полягає в тому, що за збільшення кількості тромбоцитів до 1000–1500 Г/л виникають тромбози, а у разі значно вищих показників (1500–3000 Г/л) – кровотечі. Вважають, що при дуже великій кількості тромбоцитів у зв'язку з підвищеним протеолізом знижується вміст найбільш активних мультимерів фактора фон Віллебранда, порушується агрегація тромбоцитів, тобто виникає так званий набутий синдром фон Віллебранда [2]. За даними деяких дослідників [4], виникнення тромботичних ускладнень у хворих з ЕТ не пов'язане лише з високим тромбоцитозом, оскільки тромбоз спостерігають з однаковою частотою у хворих з різною кількістю тромбоцитів. Є відомості, що в утворенні тромбозу при ЕТ мають також значення активація лейкоцитів, експресія тканинного фактора лейкоцитів та утворення лейкоцитарних агрегатів [5]. Відомо також, що рівень лейкоцитів >15 Г/л асоційований із тромботичними ускладненнями [4, 6]. У хворих з ЕТ серед венозних тромбозів найчастіше спостерігають тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок, поверхневих вен верхніх і нижніх кінцівок, а також тромбоз нетипової локалізації. Венозні та артеріальні тромбози в процесі перебігу хвороби спостерігаються з подібною частотою. Тромботичні ускладнення є основною причиною смерті хворих з ЕТ [7].

Результати дослідження та їх обговорення

Обстежено 29 хворих з ЕТ (14 чоловіків та 15 жінок) віком від 12 до 80 років. Хоча прийнято вважати, що середній вік хворих з ЕТ становить 60 років і тільки у 10% <40 років [8], середній вік обстежених склав $48,4 \pm 2,9$ року: для жінок – $41,14 \pm 3,58$, для чоловіків – $55,71 \pm 3,75$ року, одна дитина була у віці 12 років. В табл. 1 представлено розподіл хворих за віком на час встановлення діагнозу.

Таблиця 1

Розподіл хворих за віком

До 20 років		21–40		41–60		61–80	
Ч	Ж	Ч	Ж	Ч	Ж	Ч	Ж
–	1	3	9	5	4	6	1

Як видно з представлених даних, ЕТ може дебютувати у значно молодшому віці, особливо у жінок.

Діагноз ЕТ встановлювали згідно з критеріями Polycythemia Vera Study Group (1975) у модифікації S. Murphy та співавторів [9]:

- кількість тромбоцитів >600·10⁹/л;
- рівень гемоглобіну (Hb) в межах 130 г/л, кількість еритроцитів у нормі;
- вміст сироваткового заліза в нормі;
- відсутність колагенового фіброзу кісткового мозку (КМ) або він займає менше 1/3 площі;
- відсутність цитогенетичних або морфологічних ознак мієлодиспластичного синдрому;
- причини вторинного тромбоцитозу виключено.

Останнім часом до числа діагностичних критеріїв запропоновано включити такі:

- кількість тромбоцитів >450·10⁹/л протягом тривалого часу;

- набуті патогенетичні мутації (гени *JAK2* чи *MPL*);
- відсутність інших мієлоїдних процесів (еритремія, ідіопатичний мієлофіброз, хронічна мієлоїдна лейкемія чи мієлодиспластичний синдром);
- причини вторинного тромбоцитозу виключено, вміст заліза в нормі;
- у КМ збільшена кількість мегакаріоцитів, переважають великі мегакаріоцити з гіпертрофованими нуклеолами і широкою цитоплазмою [10].

Враховуючи можливий безсимптомний перебіг захворювання протягом тривалого часу, здебільшого діагноз встановлюють за наявності ускладнень. З широким впровадженням в лабораторну практику автоматичних гематологічних аналізаторів, що визначають кількість тромбоцитів, стала можливою діагностика ЕТ на ранніх стадіях. Так, із 29 обстежених тільки у 8 діагноз ЕТ було запідозрено за даними випадкового аналізу крові, а пізніше підтверджено нами. У 12 хворих першим проявом ЕТ були важкі тромботичні ускладнення: у 2 – інфаркт міокарда, в одного – інсульт, у 2 – інфаркт міокарда та інсульт. У 2 пацієнтів спостерігали артеріальний тромбоз і, як наслідок, суху гангрену пальців нижніх кінцівок, в одного – тромбофлебіт глибоких вен нижніх кінцівок, у 3 – тромбоз у системі портальної вени. Кровотечу як перший прояв хвороби спостерігали у 6 хворих: у 2 – після екстракції зуба, у 2 – шлункову кровотечу, у однієї – внаслідок апоплексії яєчника, у однієї хворої відзначено підвищену схильність до утворення гематом та синців. У 3 жінок віком 28–30 років ЕТ діагностовано в період вагітності. У однієї спостерігали флеботромбоз, у інших – невиношування двох вагітностей.

Згідно з даними літератури розміри селезінки у хворих з ЕТ не збільшені або збільшені незначною мірою, що зумовлено депонуванням тромбоцитів у селезінці, а не екстрамедулярним кровотворенням, як у разі інших мієлопроліферативних процесів.

Серед обстежених незначне збільшення розмірів селезінки (1–2 см нижче реберної дуги) спостерігали в одного чоловіка і у 5 жінок. Дві з них (віком 28 та 30 років) були вагітні, кількість тромбоцитів у них склала 730 та 732 Г/л відповідно, в той час як у решти хворих з незначним збільшенням селезінки коливалась від 808 до 1834 Г/л. Крім того, у 3 хворих виявлено значне збільшення розмірів селезінки, у 2 із них виник інфаркт селезінки, що слугувало показанням до спленектомії. Причину спленоменгальї не було встановлено і лише тривалий гіпертромбоцитоз (>1700 Г/л) та тромбоз у системі портальної вени, що виник через 4 міс після спленектомії, дозволили встановити діагноз ЕТ.

Значне збільшення розмірів селезінки (250×100 мм) за нормальних показників крові (еритроцити – 4,3 Т/л, лейкоцити – 5,8 Г/л, тромбоцити – 200 Г/л) у чоловіка віком 28 років спочатку розцінили як пеліоз з компенсованою портальною гіпертензією, пізніше – як лімфому селезінки без лейкоїзації, що слугувало показанням до спленектомії. За результатами гістологічного дослідження видаленої селезінки даних за лімфому не виявлено, висловлено припущення про тромбофлебітичну сплено-

мегалію. Тільки гіпертромбоцитоз (>2000 Г/л) упродовж тривалого часу дав підстави для встановлення правильного діагнозу. В літературі [11] описано випадок тромбозу ворітної та селезінкової вен у хворої віком 37 років із значним збільшенням розмірів селезінки (240×100 мм) і нормальною кількістю тромбоцитів (200–316 Г/л). Після спленектомії виник тривалий гіпертромбоцитоз і тільки через 1,5 року діагноз ЕТ було встановлено на основі результатів трепанобіопсії і виявлення мутації *JAK2-V617F*. Таким чином, значне збільшення розмірів селезінки можливе у хворих з ЕТ, які перенесли тромбоз у системі ворітної вени, і, як наслідок, мають підпечінкову портальну гіпертензію, що зумовлює збільшення розмірів селезінки. Часто синдром портальної гіпертензії діагностують у хворих без гострих проявів тромбозу в анамнезі. Саме тромбоз у системі портальної вени як перший прояв ЕТ у хворих зумовили спленоменгальїю, депонування тромбоцитів у збільшеній селезінці і внаслідок цього відсутність гіпертромбоцитозу в периферичній крові. Про такі випадки ЕТ слід пам'ятати, плануючи спленектомію у хворих зі спленоменгальїєю неясного генезу.

Середні показники периферичної крові обстежених представлено в табл. 2.

Таблиця 2
Середні показники периферичної крові

Стать	Показник			
	Нб, г/л	Ер, Т/л	Лейк, Г/л	Тромб, Г/л
Усі хворі	127,5±3,4	4,5±0,1	12,1±2,5	1196±78,6
Чоловіки	133,1±4,4	4,6±0,2	9,2±0,9	1177±112,9
Жінки	122,2±4,7	4,43±0,2	14,9±4,8	1213±113,1

За даними статистичного аналізу різниці в показниках периферичної крові у чоловіків у порівнянні з такими у жінок не виявлено.

Проведено також порівняння показників аналізу крові хворих з ЕТ залежно від наявності ускладнень (табл. 3).

Таблиця 3
Середні показники аналізу крові хворих з різними ускладненнями

Ускладнення	Показник			
	Нб, г/л	Ер, Т/л	Лейк, Г/л	Тромб, Г/л
Без ускладнень	126,6±5,9	4,44±1,2	10,7±1,3	1171±116,2
Тромбоз	130,8±5,6	4,7±0,2	9,1±0,9	1090,9±98,7
Кровотеча	118,4±4,5	4,02±0,4	8,6±1,2	1285±258,7

У групі хворих без ускладнень рівень Нб коливався в межах 98–144 г/л, кількість еритроцитів – 4,1–5,4 Т/л, лейкоцитів – 6,2–16,4 Г/л, тромбоцитів – 650–1604 Г/л. Подібні показники спостерігали і у хворих з тромботичними ускладненнями (92–157 г/л, 5,5 Т/л, 5–14,5 Г/л, 713–1736 Г/л відповідно). Деяко нижчі показники червоної крові відзначено у пацієнтів, у яких захворювання дебютувало кровотечею: 108–128 г/л, 3,1–5,5 Т/л, 4,8–11,6 Г/л, 860–2042 Г/л відповідно.

Статистично не виявлено суттєвої різниці в показниках периферичної крові у хворих трьох порівнюваних груп. Зокрема, кількість тромбоцитів у хворих з ЕТ без ускладнень і з ускладненнями суттєво не відрізнялась. Дещо більша кількість тромбоцитів у хворих з кровотечею за даними статистичного аналізу виявилась несуттєвою ($p>0,05$).

При аналізі коагулограми встановлено, що час зсідання крові в усіх обстежених був у межах норми. У більшості з них спостерігали незначне подовження протромбінового часу плазми крові, а також підвищений вміст фібриногену. В усіх хворих виявлено швидке утворення ендogenous тромбопластины високої активності (тест Біггс–Дугласа). Характерною ознакою була підвищена агрегаційна активність тромбоцитів з АДФ та ристоцетином (табл. 4).

Суттєвої різниці в показниках коагулограми у чоловіків і жінок не виявлено ($p>0,05$).

Показники коагулограми у хворих з ЕТ залежно від ускладнень представлено в табл. 5.

У всіх обстежених відзначено підвищену коагуляційну активність крові (прискорене утворення високоактивного ендogenous тромбопластины, високий рівень фібриногену та підвищену агрегаційну активність тромбоцитів) незалежно від наявності чи відсутності ускладнень.

Тільки у 4 хворих різних груп спостерігали дещо ослаблену агрегаційну активність тромбоцитів, хоча кількість тромбоцитів у них не була дуже великою (650–941 Г/л).

Залежно від схильності до тромботичних ускладнень серед хворих з ЕТ виділено три групи ризику [12]:

– група високого ризику: вік >60 років, судинні чинники ризику (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет),

тромбоз у минулому чи геморагії, спричинені ЕТ, кількість тромбоцитів >1000 Г/л;

– група середнього ризику: вік 40–60 років, відсутність судинних чинників ризику, тромбозу чи геморагії в минулому, кількість тромбоцитів <1000 Г/л;

– група низького ризику: вік <40 років, відсутність судинних чинників ризику, тромбозу чи геморагії в минулому, кількість тромбоцитів <1000 Г/л.

Останнім часом для підтвердження діагнозу ЕТ та прогнозування перебігу хвороби вважають за доцільне визначати наявність мутації *JAK2V617F*, яку спостерігають у 50% хворих з ЕТ. Пацієнти з мутацією *JAK2V617F* характеризувалися підвищеним вмістом Нb і нейтрофільних гранулоцитів, подразненням червоного і гранулоцитарного паростків КМ та були старші за віком [13]. Більшість дослідників не виявили підвищення частоти випадків тромбозу в хворих з мутацією *JAK2* [14–16]. Одні автори вважають, що у *JAK2V617F*-позитивних хворих існує схильність до венозного [17] та артеріального тромбозу [18], інші – рекомендують розцінювати мутацію *JAK2V617F* як підвищений ризик виникнення тромбозу мозкових, коронарних судин та портальних вен [19, 20]. В обстежених не було можливості визначити мутацію *JAK*.

Для хворих з ЕТ і високим ризиком тромбозу першою лінією терапії є гідроксисечовина + ацетилсаліцилова кислота (АСК), другої лінії – анагелід [10, 12].

За результатами першого рандомізованого дослідження ефективності цитостатичної терапії у хворих з ЕТ встановлено, що у разі застосування гідроксисечовини та АСК частота тромботичних ускладнень становила 1,6%, у той час як у разі призначення тільки АСК – 10,7% [21].

Таблиця 4

Показники коагулограми у хворих з ЕТ

Показник	Кількість хворих	Стать		
		Усі хворі	Ч	Ж
Час зсідання крові за Лі–Уайтом, хв	5–10	7,9 $\pm$ 0,6	7,7 $\pm$ 0,6	8,19 $\pm$ 1,2
Протромбіновий час плазми крові, с	11–15	18,0 $\pm$ 0,4	18,2 $\pm$ 0,5	17,8 $\pm$ 0,8
Активність ендogenous тромбопластины (тест Біггс–Дугласа), с		8,6 $\pm$ 0,6	8,8 $\pm$ 1,1	8,5 $\pm$ 0,8
Вміст фібриногену, г/л	2–4	7,1 $\pm$ 0,6	7,3 $\pm$ 1,2	6,89 $\pm$ 0,5
Агрегація тромбоцитів з АДФ, с	12–17	8,4 $\pm$ 0,9	7,6 $\pm$ 1,7	9,2 $\pm$ 1,4

Таблиця 5

Показники коагулограми у хворих з ЕТ і різними ускладненнями

Показник	Кількість хворих	Ускладнення		
		Відсутність	Тромбоз	Кровотеча
Час зсідання крові за Лі–Уайтом, хв	5–10	5,6 $\pm$ 0,4	8,2 $\pm$ 1,7	7,75 $\pm$ 0,8
Протромбіновий час плазми крові, с	11–15	17,2 $\pm$ 0,5	18,6 $\pm$ 0,8	18,7 $\pm$ 0,9
Активність ендogenous тромбопластины (тест Біггс–Дугласа), с		9,5 $\pm$ 1,0	7,3 $\pm$ 1,3	9,5 $\pm$ 2,4
Вміст фібриногену, г/л	2–4	6,5 $\pm$ 0,9	7,5 $\pm$ 0,7	6,2 $\pm$ 2,0
Агрегація тромбоцитів з АДФ, с	12–17	9,4 $\pm$ 1,5	9,3 $\pm$ 1,5	8,05 $\pm$ 2,6

При порівнянні ефективності лікування хворих двох груп з ЕТ високого ризику встановлено, що артеріальний тромбоз, велика кровотеча та мієлофіброз значно частіше спостерігали у тих, хто отримував анагрелід та АСК, у порівнянні з показником у хворих, яким призначали гідроксисечовину та АСК. Венозний тромбоз спостерігали рідше у хворих, які приймали анагрелід [22]. За даними деяких авторів, відповідь на лікування залежала також від наявності мутації *JAK2V617F*. Так, хворі з мутацією *JAK2V617F* були більш чутливі до терапії гідроксисечовиною у більш низьких дозах, у них також відзначено зниження частоти тромбозу на відміну від показників у лікованих анагрелідом.

Ефективний при ЕТ також інтерферон- α . Так, у разі щоденного введення препарату в дозі 3 млн ОД протягом 3 міс кількість тромбоцитів зменшувалась до <600 Г/л [23].

Інтерферон- α як препарат першої лінії рекомендовано молодим жінкам, які планують вагітність.

Однак всі зазначені препарати мають побічні ефекти. Приймати інтерферон- α протягом тривалого часу не можуть 20% хворих [12]. У разі тривалого застосування гідроксисечовини можлива трансформація в гостру лейкемію [14], а анагреліду – в мієлофіброз [12]. З метою попередження мієлофіброзу при лікуванні анагрелідом доцільно проводити контрольну трепанобіопсію тричі на рік. У разі прогресування мієлофіброзу необхідно приймати гідроксисечовину [12].

Висновки

1. Тромботичні ускладнення, а також кровотечі можуть бути ранньою маніфестацією ЕТ.

2. У хворих з ЕТ не виявлено зв'язку між кількістю тромбоцитів і наявністю тромботичних ускладнень чи кровотечі. Ці ускладнення можуть виникати за різної кількості тромбоцитів.

3. Підвищена коагуляційна активність крові у хворих з ЕТ також спричиняє виникнення тромбозу.

4. У хворих з ЕТ можливе збільшення розмірів селезінки у разі тромбозу в системі ворітної вени. У зв'язку з депонуванням тромбоцитів у збільшеній селезінці суттєвого гіпертромбоцитозу в крові таких хворих може не бути.

Список літератури

- Prevention and treatment of thrombotic complications in essential thrombocythemia: efficacy and safety of aspirin / van Genderen P.J., Mudler P.G., Waleboer M. et al. // *Brit. J. of Haematol.* – 1997. – Vol. 97. – P. 179–184.
- Баркаган З.С. Нарушение гемостаза у онкогематологических больных: В кн. «Клиническая онкогематология» / Под ред. М.А. Волкова. – М.: Медицина, 2001. – С. 469–478.
- Vanucchi A.M., Barbui T. Thrombocytosis and thrombosis // *American Society of Hematology Education Program Book*. Atlanta, Georgia. – December 8–11, 2007. – P. 363–370.
- Leukocytosis and risk stratification assessment in essential thrombocythemia / Carobbio A., Antonioli E., Guglielmelli P. et al. // *Journal of Clinical Oncology.* – 2005. – Vol. 26. – P. 2732–2736.
- Leukocyte-platelet interaction in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera / Falanga A., Marchetti M., Vignoli A. et al. // *Exp. Hematol.* – 2005. – Vol. 33. – P. 523–530.
- Essential thrombocythemia beyond the first decade: life expectancy, long-term complication rates, and prognostic factors / Wolanskyj A.P., Schwager S.M., McClure R.F. et al. // *Mayo Clinic Proceedings.* – 2006. – Vol. 81. – P. 159–166.
- Should a platelet limit of $600 \cdot 10^9/L$ be used as a diagnostic criterion in essential thrombocythemia? An analysis of the natural course including early stages / Lengfelder E., Hochhaus A., Kronawitter U. et al. // *Brit. J. of Haematol.* – 1998. – Vol. 110. – P. 15–23.
- Dmoszynska A. *Inne przewlekłe choroby mieloproliferacyjne* / ed. A. Dmoszynska, T. Robak // *Podstawy hematologii* – 2003. – Lublin – P. 337–348.
- Experience of the Polycythemia Vera Study Group with essential thrombocythemia: a final report on diagnostic criteria, survival, and leukemic transition by treatment / Murphy S., Peterson P., Iland H., Laszlo J. // *Sem. Of Hematol.* – 1997. – Vol. 34. – P. 29–39.
- Harrison C.N. Management of essential thrombocythemia: lessons from the Primary-Thrombocythemia 1 trial // *Hematology Education: the education program for the annual congress of the European Hematology Association.* – 2010. – Vol. 4. – P. 197–203.
- Zakrepica zyly wrotnej i sledzionowej – wczesna manifestacja kliniczna nadplytkowosci samoistnej – opis przypadku / Sokolowska B., Bykowska K., Gromek T., Dmoszynska A. // *Acta Haematologica Polonica.* – 2010. – Vol. 41. – P. 297–301.
- Guideline for investigation and management of adults and children presenting with a thrombocythosis / Harrison C.N., Bareford D., Butt N. et al. // *Br. J. Haematol.* – 2010. – Vol. 149. – P. 352–375.
- Definition of subtypes of essential thrombocythemia and relation to polycythaemia vera based on *JAK2 V617F* mutation status: a prospective study / Campbell P.J., Scott L.M., Buck G. et al. // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366. – P. 1945–1953.
- Second malignancies in patients with essential thrombocythemia treated with busulphan and hydroxyurea: long-term follow-up of a randomized clinical trial / Finazzi G., Ruggeri M., Rodeghiero F., Barbui T. // *Br. J. Haematol.* – 2000. – Vol. 110. – P. 577–583.
- Clinical implications of the *JAK2 V617F* mutation in essential thrombocythemia / Antonioli E., Guglielmelli P., Pancrazzi A. et al. // *Leukemia.* – 2005. – Vol. 19. – P. 1847–1849.
- Clinical correlates of *JAK2 V617F* allele burden in essential thrombocythemia / Kittur J., Knudson R.A., Lasho T.L. et al. // *Cancer.* – 2007. – Vol. 109. – P. 2279–2284.

17. Clinical profile of homozygous JAK2 V617F mutation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia / Vannucchi A.M., Antonioli E., Guglielmelli P. et al. // Blood. – 2007. – Vol. 110. – P. 840–846.
18. Is JAK2 V617F mutation more than a diagnostic index? A meta-analysis of clinical outcomes in essential thrombocythemia / Dahabreh I.J., Zoi K., Giannouli S. et al. // Leukemia Research. – 2009. – Vol. 33. – P. 67–73.
19. JAK2 V617F positive early stage myeloproliferative disease (essential thrombocythemia) as the cause of portal vein thrombosis in two middle-aged women: therapeutic implication in view of the literature / Michiels J.J., Commandeur S., Hoogenboom G.J. et al. // Ann. Hematol. – 2007. – Vol. 86, № 11. – P. 793–800.
20. JAK2 V617F positive latent essential thrombocythemia and splanchnic vein thrombosis: the role of bone marrow biopsy for the diagnosis of myeloproliferative disease / Allegra A., Alonci A., Penna G. et al. // Acta Haematol. – 2009. – Vol. 121, № 4. – P. 218–220.
21. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis / Cortelazzo S., Finazzi G., Ruggeri M. et al. // N. Engl. J. Med. – 1995. – Vol. 332. – P. 1132–1136.
22. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia / Harrison C.N., Campbell P.J., Buck G. et al. // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 353. – P. 33–45.
23. Lengfelder E. Interferon-alpha in the treatment of essential thrombocythemia / E. Lengfelder, M. Griesshammer, R. Hehlmann // Leukemia & Lymphoma – 1996. – Vol. 22. – P. 135–142.

Тромботические осложнения у больных с эссенциальной тромбоцитемией

Я.И. Выговская, Н.Ф. Бужерак, Г.Л. Дякив, И.Е. Дзись, О.Я. Выговская, З.В. Масляк

РЕЗЮМЕ. Представлены результаты обследования 29 больных с эссенциальной тромбоцитемией (ЭТ). Установлено, что ранней манифестацией болезни могут быть тромботические или геморрагические осложнения. Возникновение указанных осложнений не коррелирует с количеством тромбоцитов. Как тромбозы, так и кровотечения могут наблюдаться при различной степени гипертромбоцитоза. В возникновении тромбозов у больных с ЭТ имеет значение также повышенная коагуляционная активность крови. Увеличение размеров селезенки у больных с ЭТ может наблюдаться при тромбозах в системе воротной вены.

Ключевые слова: эссенциальная тромбоцитемия, гипертромбоцитоз, тромбозы, спленомегалия.

Thrombotic complications in patients with essential thrombocythemia

Ya.I. Vyhovska, N.F. Buzherak, G.L. Dyakiv, I.Ye. Dzis, O.Ya. Vyhovska, Z.V. Maslyak

SUMMARY. Results of the examination of 29 patients with essential thrombocythemia (ET) are presented. Thrombotic or hemorrhagic complications may be early disease manifestations. Appearance of above complications does not correlate with the platelets number. Both thromboses and bleedings occur at varying degree hyperthrombocytoses. In addition, high blood coagulation plays role in the thrombosis appearance. Increased spleen size may be noticed at thromboses of the portal vein system.

Key words: essential thrombocythemia, hyperthrombocytosis, thrombosis, splenomegalia.

Адреса для листування:

Ярослава Іллівна Виговська

ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»

79044, Львів, вул. Генерала Чупринки, 45

УДК 612.12-009.72-053.9:612.111.7

В.Ю. Лишневская, О.В. Коркушко, Л.А. Бодрецкая, Г.В. Дужак, И.А. Самоць

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

Состояние тромбоцитарного гемостаза у пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца

АННОТАЦИЯ

С целью изучения функционального состояния тромбоцитов, факторов антитромботической активности эндотелия и факторов, влияющих на состояние тромбоцитарного гемостаза у пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца (ИБС) были обследованы 101 больной с ИБС (76 женщин и 25 мужчин) в возрасте 60–79 лет и 21 практически здоровый человек (8 женщин и 13 мужчин) аналогичного возраста в качестве контрольной группы. Были изучены основные показатели тромбоцитарного гемостаза: функциональное состояние тромбоцитов и антитромбоцитарные свойства эндотелия, а также факторы, на них влияющие: реологические свойства крови, липидного обмена, липидного и жирно-кислотного состава мембран тромбоцитов, свободнорадикального окисления, воспаления. Было показано, что патогенетически сопровождающие ИБС нарушение липидного обмена, активация внутрисосудистого воспаления и свободнорадикального окисления, нарушение реологических свойств крови приводят к дальнейшей активации системы тромбоцитарного гемостаза: прогрессированию эндотелиальной дисфункции, увеличению уровня спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов у больных ИБС пожилого возраста. Доказано, что в повышении уровня спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов решающую роль играет повышение уровня холестерина в мембранах тромбоцитов, активность внутрисосудистого воспаления и выраженность эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова:

тромбоциты, тромбоцитарный гемостаз, старение.

Одной из основных проблем современной геронтологии и гериатрии является высокая распространенность в старшей возрастной группе заболеваний сердечно-сосудистой системы и ишемической болезни сердца (ИБС) в частности. По данным Института национального здоровья (США), болезнями коронарных сосудов страдают 64% мужчин и 60% женщин в возрасте 60–74 лет [20, 31]. По мере старения повышается заболеваемость ИБС: если в 60 лет – 74 года ежегодная заболеваемость составляет 26 человек на 1000, то после 80 лет она достигает 39 на 1000 населения [3, 17]. Согласно данным исследователей (2000), ИБС занимает ведущее место в структуре смертности лиц старше 60 лет в Европе и Украине [17]. По данным Института геронтологии АМН Украины, смертность от ИБС лиц в возрасте старше 60 лет в 8–8,5 раза превышает аналогичный показатель для лиц среднего возраста [3].

Безусловно, ИБС не является исключительно гериатрической проблемой. Однако широкая распространенность заболевания, высокий уровень осложнений и ле-

тальных исходов в старшей возрастной группе [3, 17, 20] предопределяют важность дальнейшего изучения механизмов прогрессирования и поиск новых схем индивидуальной терапии ИБС именно в пожилом возрасте.

Вместе с тем анализ данных литературы конца прошлого и начала нынешнего тысячелетия свидетельствует, что, несмотря на огромный опыт, накопленный в вопросах изучения механизмов развития, прогрессирования, дестабилизации, лечения и профилактики ИБС, сотни проведенных международных программ и многоцентровых исследований, посвященных оптимизации диагностики и лечения этого заболевания, эффективность терапии на сегодняшний день не соответствует ожиданиям специалистов, и по прогнозам Международного института здоровья (Австралия) смертность от коронарной болезни увеличится с 14 млн человек в 1990 г. до 25 млн в 2020 г. [31].

Важной причиной высокой смертности от коронарной болезни является недостаточная эффективность профилактики внутрисосудистого тромбообразования – основ-

ного механизма развития острых коронарных синдромов.

Е. Brawnwald [22] одним из основных факторов, способных вызвать развитие нестабильной стенокардии и острого инфаркта миокарда, выделяет случаи с формированием неокклюзивных тромбов в коронарных артериях на атеросклеротических бляшках, очевидно, обусловленных тромбообразованием. В клинических и экспериментальных исследованиях показано, что локальная дестабилизация внутрисосудистого гемостаза (вазоспазм, активация воспалительных реакций, увеличение вязкости крови, турбулентный характер течения в зоне атеросклеротического поражения) приводит к повреждению атеросклеротической бляшки, и на ее поврежденной поверхности немедленно происходит адгезия, а затем агрегация тромбоцитов [1, 7, 23]. То есть запускается процесс внутрисосудистого тромбообразования, интенсивность которого зависит от степени повреждения бляшки, степени стеноза функционального состояния тромбоцитов и физико-химических свойств протекающей крови [9, 12, 19, 25]. Условно этот процесс разделяют на три стадии: 1) временный (первичный) спазм сосудов; 2) образование тромбоцитарной пробки за счет адгезии (прикрепления к поврежденной поверхности) и агрегации (склеивания между собой) тромбоцитов; 3) ретракция (сокращение и уплотнение) тромбоцитарной пробки.

Активация тромбоцитарного гемостаза является следствием значительного числа факторов, однако основную роль в этом процессе играют повышение агрегационной активности тромбоцитов и дисфункция эндотелия. На сегодняшний день доказано, что повышение агрегационной активности тромбоцитов, приводящее к дестабилизации гемоваскулярного гемостаза и активации внутрисосудистого тромбообразования, может быть обусловлено генетически. Weiss с соавторами показал значительное распространение аллеля гена Gr IIIa Pl^{A2} в популяции лиц, перенесших инфаркт миокарда [29]. Важную роль в повышении агрегационной активности тромбоцитов у лиц с атеросклерозом играет изменение липидного состава поверхностных мембран, изменение активности кальциевых каналов, приводящее к увеличению концентрации свободного кальция внутри тромбоцитов [11, 18]. Изменению функционального состояния тромбоцитов способствуют нарушение липидного обмена, активация свободнорадикального окисления, воспалительных реакций, повышение уровня артериального давления [6], т.е. все факторы риска ИБС оказывают проагрегантное действие путем влияния на функциональное состояние кровяных пластинок.

Изменение функционального состояния эндотелия и форменных элементов крови связано также со старением. Можно предположить, что эти изменения способствуют развитию сосудистой патологии у пожилых людей и отчасти объясняют положение о том, что возраст является независимым немодифицируемым фактором риска заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Вместе с тем указанные возрастные изменения гемоваскулярного гемостаза являются не только самостоя-

тельной предпосылкой, но и чувствительным субстратом, воздействие на который других факторов риска предполагает более быстрое и интенсивное развитие патологического процесса, чем при тех же условиях у лиц молодого и зрелого возраста. Это еще больше повышает значимость изменений внутрисосудистого гемостаза в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы у пожилых людей.

Для обоснования этого положения было рассмотрено состояние гемоваскулярного гемостаза у пациентов старше 60 лет с ИБС.

Целью данной работы стало изучение функционального состояния тромбоцитов, факторов антитромботической активности эндотелия и факторов, влияющих на состояние тромбоцитарного гемостаза у пациентов старше 60 лет с ИБС.

Материалы и методы исследования

Обследованы 122 человека, в том числе:

– больные с ИБС – 101 человек (76 женщин и 25 мужчин) с диагнозом: стабильная стенокардия II–III функционального класса. Длительность заболевания в среднем по группе составила $12,2 \pm 1,3$ года. Возраст обследованных 60–79 лет. Все обследованные находятся на длительном наблюдении в кардиологическом отделении ГУ «Институт геронтологии АМН Украины»;

– практически здоровые люди в возрасте 60–79 лет – 21 человек (8 женщин и 13 мужчин).

Данная возрастная группа была сформирована в указанном возрастном диапазоне, поскольку при обследовании не было выявлено принципиальных различий в получаемых результатах у людей 60–69 и 70–79 лет и отсутствовала необходимость их отдельной трактовки. Все обследованные, включенные в группу здоровых людей, находятся на долговременном наблюдении в Институте геронтологии.

Были изучены основные показатели тромбоцитарного гемостаза: функциональное состояние тромбоцитов и антитромбоцитарные свойства эндотелия, а также факторы, на них влияющие: реологические свойства крови, липидного обмена, липидного и жирно-кислотного состава мембран тромбоцитов, свободнорадикального окисления, воспаления.

Антитромбогенные свойства эндотелия изучали в условиях проведения окклюзионного теста. При заборе крови для всех необходимых далее исследований соблюдали стандартные условия. Забор крови для проведения исследования производили между 8.00–9.00 из локтевой вены натошак широкой иглой без шприца в силиконизированную пробирку.

Кровь для изучения антитромботических свойств эндотелия брали до создания окклюзии и через 10 мин после наложения манжеты, давление в которой было на 10 мм рт. ст. выше систолического. Оценивали антиагрегивную, антиагрегантную, антикоагулянтную и фибринолитическую активность эндотелия. Индекс активности рассчитывали как соотношение показателей до и после проведения окклюзионного теста.

Антиагрегантную активность эндотелия оценивали по динамике уровня спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации. Об антикоагулянтной активности эндотелия судили по динамике уровня антитромбина III и протеина С. Уровни антитромбина III и протеина С изучались с использованием наборов НПО «Ренам» (Россия) и фирмы HUMAN (Германия). Для исследования использовали по 0,2 мл цитратной бестромбоцитарной плазмы.

Фибринолитическую активность эндотелия определяли путем парного (до и после пережатия) изучения уровня плазминогена с использованием наборов НПО «Ренам» (Россия) и фирмы HUMAN (Германия).

Уровень стабильного метаболита оксида азота NO₂ определяли в цитратной плазме и эритроцитах при помощи реактива Грисса по методу L. Green, D. Wagner и соавторов.

Уровень ингибитора тканевого активатора плазминогена (ИТАП-1) изучали иммуноферментным методом с помощью набора фирмы BIOPOL, Швеция (Lot 1222066).

Уровень эндотелина-1 в плазме крови определяли иммуноферментным методом с помощью наборов Peninsula laboratories, INC, США (Lot 017955).

Уровень стабильных метаболитов простагландина и тромбоксана A₂ 6-keto-PGF_{1α} и TxB₂ определяли иммуноферментным методом с использованием наборов ELISA KIT, RDS, Англия (Lot 02K016C и 03T010A).

Уровень адгезивных молекул VCAM-1 и P-селектина определяли иммуноферментным методом с использованием наборов sP-selectin ELISA KIT, Bender MedSis, Австрия (Lot 936013) и VCAM-1 ELISA KIT, Diaclone, Франция (Lot 834313). Концентрацию P-селектина и VCAM-1 в образцах определяли по стандартным кривым, построенным по приготовленным разведениям стандарта P-селектина и VCAM-1.

Агрегационную активность тромбоцитов изучали на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов 230LA (Биола, Россия) турбидиметрическим методом.

Оценивали уровень спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов. В качестве индукторов использовали АДФ в конечной концентрации 5 мкмоль/л, адреналин в конечной концентрации 1 мкмоль/л и коллаген в конечной концентрации 0,1 мг/мл. На кривых светопропускания оценивали степень агрегации тромбоцитов [4].

Вязкость крови определяли с помощью ротационного вискозиметра АКР-2 (Россия) при скоростях сдвига 10–200 с⁻¹.

Функциональное состояние эритроцитов определяли с помощью ротационного вискозиметра АКР-2 (Россия) при скоростях сдвига 10–200 с⁻¹ с расчетом индекса деформируемости (ИДЭ) и индекса агрегации эритроцитов (ИАЭ). ИАЭ рассчитывали как частное показателя вязкости крови при скорости сдвига 20 с⁻¹ и вязкости крови при скорости сдвига 100 с⁻¹. ИДЭ является отношением показателя вязкости крови при скорости сдвига 100 с⁻¹ и при скорости сдвига 200 с⁻¹.

Уровень фибриногена изучали в плазме крови хронометрически (по Клауссу) с использованием набора

реагентов фирмы HUMAN (Германия) на коагулометре фирмы HUMAN (Германия) [13].

Также был изучен липидный спектр плазмы крови: общий холестерин, холестерин липопротеинов высокой и низкой плотности, триглицериды. Исследования проводились на биохимическом анализаторе «Autolab-18» (Нидерланды) по наборам фирмы RENDOX (Англия).

Активность процесса свободнорадикального окисления оценивали по содержанию конечного продукта – МДА (малонового диальдегида). МДА определяли по реакции образования окрашенного триметилового комплекса с тиобарбитуровой кислотой в плазме в кислой среде при высокой температуре. Определение проводили на спектрофотометре при длине волны 532 нм (основная) и 580 нм (контрольная). В расчет бралась разница экстинций (E₅₃₂–E₅₈₀)=ΔE и использовался коэффициент молярной экстинкции 1,56·10⁵ мкмоль/л.

Активность антиоксидантной системы оценивали по активности основных антиоксидантных ферментов: каталазы плазмы и эритроцитов и супероксиддисмутазы (СОД) эритроцитов, а также восстановленного глутатиона в крови. Определение активности СОД проводили по методу, основанному на ее способности тормозить реакцию аутоокисления адреналина в щелочной среде.

Восстановленный глутатион выявляли по его способности образовывать окрашенный продукт с DTNB (дитионитробензойной кислотой – реактив Эрмана), который определяли спектрофотометрически при длине волны 412 нм.

Определение уровня С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови осуществляли иммунотурбидиметрическим методом с использованием биохимического анализатора «Экспресс-550» (Великобритания). Иммуные комплексы ЛНП-IgG исследовали в сыворотке крови «сэндвич»-методом. Определение уровня холестерина и жирных кислот в мембранах тромбоцитов осуществляли газохроматографическим методом. Количественную оценку спектра жирных кислот проводили по методу нормирования площадей и определяли долю кислот в процентах. Ошибка определения ±10%.

Количественную оценку уровня холестерина проводили по методу абсолютной калибровки с помощью стандартного раствора холестерина концентрации 1 мг/мл. Ошибка определения ±10%.

Полученные данные обработаны методами вариационной статистики с помощью компьютерной программы «Excel» и «Statistica» (StatSoft, США). Для статистической обработки использовали параметрические (вычисление средней величины, среднеквадратичного отклонения, стандартной ошибки средней величины) и не параметрические критерии. Достоверность различий между группами определяли с помощью t-критерия Стьюдента и значения достоверности, а также непараметрические с помощью Т-критерия Вилкоксона (для связанных совокупностей) и Q-критерия Розенбаума (для несвязанных совокупностей). Проводили корреляционный анализ полученных данных и построения уравнения множественной линейной регрессии.

Результаты исследования и их обсуждение

Изучение функционального состояния тромбоцитов свидетельствует о достоверном повышении уровня спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов 60–79 лет с ИБС (табл. 1). Следует отметить, что повышенный уровень спонтанной агрегации тромбоцитов является доказанным маркером активности кровяных пластинок в кровотоке [5, 11, 12] и свидетельствует о высоком риске внутрисосудистого тромбообразования. Важным в этом аспекте представляется также повышение уровня адреналининдуцированной агрегации тромбоцитов. Как уже было сказано, адреналин обладает способностью стимулировать действие других индукторов агрегации в экстремальных либо патологических условиях [11, 14], поэтому когда уровень адреналина в крови повышается, этот механизм активации тромбоцитов становится существенным фактором, содействующим внутрисосудистой агрегации тромбоцитов. Для пациентов с ИБС указанный механизм особенно важен, поскольку при данной патологии экспрессия рецепторов к адреналину на кровяных пластинках увеличивается [7].

Таблица 1
Уровень спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов у лиц старше 60 лет с ИБС по сравнению с группой здоровых людей того же возраста

Тип агрегации	Группа обследованных		Достоверность
	Здоровые	Больные ИБС	
Спонтанная, %	4,7±0,3	7,2±0,04	p<0,05
Адреналининдуцированная, %	41,8±2,3	54,1±1,1	p<0,05
АДФ-индуцированная, %	37,5±2,2	46,5±3,1	p<0,05
Коллагениндуцированная, %	22,9±2,1	32,1±2,6	p<0,05

Кроме того, в последние годы показана способность адреналина вызывать мембранную модуляцию – восстанавливать чувствительность мембран тромбоцитов к повторному воздействию агониста [7, 23]. Именно этим свойством можно объяснить частую неэффективность антитромбоцитарной терапии в условиях стрессовых реакций.

Таким образом, функциональное состояние тромбоцитов у пациентов пожилого возраста с ИБС свидетельствует о наличии предпосылок к дестабилизации течения заболевания.

При анализе антикоагулянтной активности стенки сосудов у пациентов с ИБС обращает на себя внимание исходное снижение уровня эндогенных антикоагулянтов (протейн С и антитромбин III), что свидетельствует о значительных изменениях антикоагулянтной активности не только эндотелия, но и антикоагулянтной системы в целом (табл. 2).

Описанное нарушение антикоагулянтной активности эндотелия тесно связано с патогенезом атеросклероза.

Таблица 2
Показатели, характеризующие антикоагулянтную и фибринолитическую активность эндотелия сосудистой стенки у лиц старше 60 лет с ИБС по сравнению с группой здоровых людей того же возраста

Показатель		Группа обследованных		Достоверность
		Здоровые	Больные ИБС	
С-протеин, %	1	93,6±7,8	57,1±2,8	p<0,05
	2	84,9±2,2	48,8±3,2	p<0,01
АТ III, %	1	100,6±2,8	100,8±2,8	–
	2	91,7±2,2	96,0±5,2	–
АКАЭ, усл. ед.		1,12±0,01	1,08±0,01	p<0,05
ПЛ, %	1	103,1±1,8	93,1±1,9	p<0,05
	2	91,7±6,7	90,5±2,7	–
ФАЭ, усл. ед.		1,12±0,01	1,04±0,02	p<0,05

Примечания: 1 – до окклюзии, 2 – после окклюзии; АААЭ – антиагрегантная активность эндотелия; АКАЭ – антикоагулянтная активность эндотелия; ФАЭ – фибринолитическая активность эндотелия; АТ III – антитромбин III.

Показано, что антиген эндотелиального антикоагулянта тромбомодулина обнаружен в меди атеросклеротических бляшек аорты и гладкомышечных клетках [7, 8, 28]. Кроме того, предполагают, что эластаза, выделяемая активированными нейтрофилами, повреждает эндотелий и нарушает синтез антикоагулянтов [15]. Следует отметить, что нарушение антикоагулянтной активности эндотелия имеет важное не только патофизиологическое, но и прогностическое значение. На выборке, в исследовании, включившем 826 здоровых людей [24], было показано, что резистентность к протейну С является предиктором атеросклероза бедренных и сонных артерий.

Также обращает на себя внимание отсутствие достоверных различий уровня плазминогена до и после проведения манжеточной пробы у больных старше 60 лет с ИБС (см. табл. 2). Известно, что при активации фибринолитической системы плазминоген трансформируется в плазмин и по динамике его потребления можно судить о степени активации системы фибринолиза [2, 13, 30]. Поэтому отсутствие динамики уровня плазминогена при проведении манжеточной пробы в условиях повышения агрегационной активности тромбоцитов является показателем неадекватной реакции эндотелия и фибринолитической системы крови на активацию системы коагуляции. Эти данные наряду с увеличением уровня ИТАП-1 характеризуют нарушение фибринолитической активности эндотелия у больных ИБС 60–79 лет, что также является следствием воздействия на эндотелий повреждающих факторов атеросклеротического процесса.

Наблюдаемое при этом повышение уровня ИТАП-1 в группе больных с ИБС составляет (57,1±1,1) нг/мл при (42,6±1,2) нг/мл (p<0,05) в группе здоровых людей того же возраста следует отметить отдельно, поскольку данный показатель не только свидетельствует о нарушении защитных свойств эндотелия, но и является, согласно

литературным данным [22, 24], показателем повышенного риска развития острых сосудистых событий.

Из факторов, влияющих на состояние тромбоцитарного гемостаза у лиц старше 60 лет с ИБС, имеют клиническое значение реологические свойства крови, факторы воспаления, свободнорадикальное окисление и липидный и жирно-кислотный состав мембран тромбоцитов.

Результаты исследования показали, что гемореологические показатели у лиц пожилого возраста с ИБС значительно отличаются от аналогичных в группе здоровых лиц. Из приведенных в табл. 3 данных следует, что наличие патологического процесса сопровождается достоверным повышением вязкости крови при различных скоростях сдвига. Аналогичным образом изменяется и вязкость плазмы. Эти изменения обусловлены, с одной стороны, влиянием заболевания, а с другой – возрастными изменениями гемостаза. Среди показателей, ведущих к изменению реологических свойств крови у больных ИБС, следует выделить как плазменные, так и клеточные факторы. В частности, в табл. 3 приведены показатели липидограммы, из которых следует, что у больных с ИБС имеется достоверное увеличение, по сравнению с группой здоровых лиц, уровня общего холестерина, холестерина ЛПНП и триглицеридов. В то же время уровень холестерина ЛПВП в этой группе снижен. Указанные изменения липидного состава плазмы, с одной стороны, приводят к изменению липидного состава клеточных мембран (эти показатели находятся в динамическом взаимодействии) и влияют на показатели вязкости крови посредством изменения эластичности ее форменных элементов, в первую очередь эритроцитов [9, 16].

Таблица 3

Реологические показатели у лиц старше 60 лет с ИБС по сравнению с группой здоровых людей того же возраста

Показатель	Группа обследования		Достоверность
	Здоровые	Больные ИБС	
Вязкость, мПа·с			
10 с ⁻¹	5,58±0,04	6,48±0,12	p<0,05
20 с ⁻¹	5,47±0,02	5,92±0,02	p<0,01
50 с ⁻¹	4,75±0,04	5,05±0,04	p<0,05
100 с ⁻¹	4,30±0,01	4,47±0,04	p<0,05
200 с ⁻¹	3,92±0,07	4,29±0,03	p<0,05
ИАЭ, усл. ед.	1,27±0,02	1,33±0,01	p<0,05
ИДЭ, усл. ед.	1,10±0,01	1,04±0,01	p<0,05
Вязкость плазмы крови, мПа·с	1,06±0,01	1,10±0,01	p<0,05
Гематокрит, %	45,2±3,61	48,57±3,43	p>0,05
Фибриноген, г/л	2,85±0,04	3,1±0,04	p<0,05
Общий холестерин, ммоль/л	4,51±0,14	5,15±0,15	p<0,05
ЛПНП, ед.	3,82±0,21	5,02±0,2	p<0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,0±0,02	0,93±0,02	p<0,05
ТГ, ммоль/л	3,6±0,06	4,6±0,11	p<0,05

С другой стороны, повышенный уровень ХС, ЛПНП и триглицеридов «механически» увеличивает вязкость крови путем увеличения вязкости плазмы крови, что было показано нами при проведении нагрузочного теста с алиментарной гиперлипидемией [16].

Кроме того, на вязкость плазмы у больных с ИБС оказывает влияние повышенный уровень фибриногена (см. табл. 3), способствующего, наряду с увеличением вязкости плазмы, внутрисосудистой агрегации эритроцитов [13, 16].

Не менее значимую роль в нарушении стабильности гемоваскулярного гемостаза у больных с ИБС играет и активация внутрисосудистого воспаления. В первую очередь об этом свидетельствует повышение уровня СРБ – маркера системной воспалительной реакции: (4,54±0,4) мг/л у здоровых людей 60–79 лет и (17,96±1,2) мг/л – в группе пациентов с ИБС аналогичного возраста (p<0,05). В клинических и экспериментальных исследованиях было показано многоплановое влияние СРБ на систему гемоваскулярного гемостаза. Установлено, что СРБ оказывает повреждающее влияние на эндотелий, стимулируя синтез цитокинов, эндотелиальных вазоконстрикторов и факторов роста [18, 21], активизирует моноциты и вовлекает их во взаимодействие с эндотелиоцитами, потенцируя развитие локальных воспалительных реакций и прогрессирование атеросклеротического процесса [18, 21].

В ряде многоцентровых исследований показано, что уровень СРБ при ИБС коррелирует с риском острого инфаркта миокарда и внезапной смерти [29, 31]. Поэтому повышение уровня белка в обследованной группе наряду с характеристикой системного воспаления может свидетельствовать о неблагоприятном прогнозе заболевания. Наличие активного воспалительного процесса как одного из звеньев патогенеза ИБС у лиц пожилого возраста подтверждают данные о повышении уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ИЛ-6, а также TNF-α в плазме крови больных с ИБС (табл. 4).

Повышение уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ИЛ-6 на сегодняшний день ассоциируется с риском развития коронарной болезни, дестабилизации течения имеющегося заболевания [21, 26, 27]. Экспериментальные исследования показали связь повышения уровня ИЛ-6 с наличием повреждения тканей, а клинические данные свидетельствуют о взаимосвязи уровня ИЛ-6 с острым повреждением миокарда и его неблагоприятной прогностической значимости у больных, перенесших аортокоронарное шунтирование [23].

Кроме того, ИЛ-6 стимулирует активацию, адгезию и агрегацию тромбоцитов (экспериментально доказано, что механизм активации тромбоцитов связан со стимуляцией циклооксигеназы и синтезом тромбоксана) [8, 27].

В воспалительном повреждении эндотелия существенная роль принадлежит также ИЛ-1β и TNF-α. Показано, что эти цитокины нарушают вазодилатацию, стимулированную брадикинином. С ИЛ-1β связано также активное вовлечение в очаг воспаления лейкоцитов, играющих важную роль как в атерогенезе, так и в дестабилизации гемоваскулярного гемостаза [8, 27].

Таблица 4
Уровень цитокинов, адгезивных молекул,
липопротеинсодержащих иммунных комплексов
и антифосфолипидных антител в плазме крови у лиц
старше 60 лет с ИБС по сравнению с группой здоровых
людей того же возраста

Показатель	Группа обследованных		Досто- верность
	Здоровые	Больные ИБС	
ИЛ-1 β , пг/мл	23,9 $\pm$ 1,6	82,41 $\pm$ 6,2	p<0,05
ИЛ-6, пг/мл	6,7 $\pm$ 2,1	34,9 $\pm$ 1,7	p<0,01
TNF- α , пг/мл	33,1 $\pm$ 2,6	62,8 $\pm$ 2,2	p<0,05
ИЛ-4, пг/мл	49,5 $\pm$ 1,4	20,9 $\pm$ 3,7	p<0,05
ИФ- γ , пг/мл	166,8 $\pm$ 5,6	73,5 $\pm$ 7,8	p<0,05
VCAM-1, нг/мл	876,9 $\pm$ 7,1	1238,7 $\pm$ 9,1	p<0,01
P-селектин, нг/мл	129,3 $\pm$ 9,7	219,5 $\pm$ 8,6	p<0,05
ЛПН-IgG, усл. ед.	0,7 $\pm$ 0,07	3,49 $\pm$ 0,20	p<0,05
aCL-IgG, усл. ед.	0,74 $\pm$ 0,04	1,45 $\pm$ 0,12	p<0,05

Вместе с тем повышение уровня TNF- α в плазме крови больных с ИБС может быть истолковано неоднозначно. С одной стороны, TNF- α , несомненно, является провоспалительным агентом, а с другой – существуют данные о его антигенных свойствах. Последнее может иметь положительное компенсаторное значение для лиц пожилого возраста в условиях возраст-зависимого уменьшения количества сосудов на единицу массы миокарда.

Отсутствие прироста противовоспалительного ИЛ-4 и ИФ- γ (см. табл. 4) на фоне повышенного уровня провоспалительных цитокинов, вероятнее всего, необходимо расценивать как недостаточную защитную реакцию организма, хотя их уровень тесно связан с патогенезом атеросклероза и нарушением гемостаза [8]. В частности, существуют данные о том, что ИЛ-4 блокирует продукцию липопротеининдуцированной коллагеназы, стимулирует активность ингибитора металлопротеиназ [8]. ИФ- γ также непосредственно связан с сосудистой патологией. Установлено, что он на 47% блокирует липопротеинлипазу в человеческих моноцитах, на 60% снижает аккумуляцию липидов и ингибирует синтез коллагена гладкомышечной тканью [7, 8].

Увеличение экспрессии на эндотелии адгезивных молекул – P-селектина и VCAM-1 (см. табл. 4) традиционно оценивается как маркер повреждения эндотелия и адгезии к эндотелию лейкоцитов и тромбоцитов [26, 27], поэтому повышение их титра у больных пожилого возраста с ИБС является дополнительным доказательством значимости воспалительных реакций в патогенезе ишемии миокарда. Кроме того, показано, что P-селектин является маркером необратимой агрегации тромбоцитов (реакции дегрануляции) [27], поэтому увеличение его уровня у обследованных нами больных свидетельствует не только об активности воспалительного процесса, но и о наличии внутрисосудистого тромбообразования.

Важным интегральным показателем взаимосвязи активации внутрисосудистого воспаления, тромбообразования и дестабилизации гемоваскулярного гемостаза является повышение уровня фибриногена (см. табл. 3). Известно, что повышение уровня фибриногена связано с активацией как тромбообразования, так и воспалительных реакций. В значительном числе исследований [12, 18] выявлена взаимосвязь активности воспаления, коронарного атеросклероза и уровня фибриногена. Показано участие фибриногена в процессах ремоделирования миокарда [15, 18]. Кроме того, известно влияние фибриногена на реологические свойства крови: «механически», как высокомолекулярного белка, а также путем активации агрегации эритроцитов и стимуляции необратимой агрегации тромбоцитов [16], т.е. повышение уровня фибриногена играет многогранную роль в прогрессировании ИБС.

Вместе с тем, как уже было сказано, атерогенез является комплексным гистопатологическим процессом со сложным патогенезом. Еще одним важным патогенетическим звеном его развития и прогрессирования является активация аутоиммунных реакций [7].

Доказано, что липопротеинсодержащие ЦИК, включающие в качестве антигена нативные или модифицированные ЛПНП, ассоциируются с атерогенезом. Их избыточное накопление оказывает повреждающее действие на эндотелий, приводит к дополнительной экспрессии рецепторов к ЛПНП на поверхности эндотелия и моноцитов, обуславливает секрецию цитокинов, свободных радикалов [7]. Существуют данные о том, что ЛНП-IgG являются независимым фактором, определяющим тяжесть течения ИБС. Поэтому полученные нами данные о повышении титра ЛНП-IgG у больных пожилого возраста с ИБС (см. табл. 4) можно расценивать как дополнительный показатель активности атеросклеротического процесса.

Патогенетическая роль свободнорадикального окисления (СРО) при ИБС на сегодняшний день не оставляет сомнений. Отдельные ее проявления – наличие внутрисосудистого воспаления, ЦИК, содержащих окисленные липопротеиды. Значительное число клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют об участии свободных радикалов в формировании атеросклеротических бляшек [10], развитии эндотелиальной дисфункции [10]. Поэтому повышение активности СРО у больных пожилого возраста, имеющих наряду с патофизиологическими еще и возрастные предпосылки, является ожидаемым результатом (табл. 5).

При этом существование корреляционной взаимосвязи уровня МДА с уровнем спонтанной агрегации тромбоцитов ($r=0,33$; $p<0,05$) и индексом деформируемости эритроцитов ($r=-0,8$; $p<0,05$) свидетельствует о наличии еще одного механизма участия свободных радикалов в патогенезе ИБС – участии в активации форменных элементов крови. Механизм этой взаимосвязи, вероятнее всего, обусловлен повреждающим влиянием свободных радикалов на поверхностные мембраны форменных элементов крови, приводящим к изменению структуры рецепторного

Показатели системы свободнорадикального окисления у лиц старше 60 лет с ИБС по сравнению с группой здоровых людей того же возраста

Таблица 5

Показатель	Группа обследованных		Достоверность
	Здоровые	Больные ИБС	
МДА пл., нмоль/л	3,11±0,1	3,6±0,1	p<0,05
МДА эр., нмоль/л	1,38±0,1	1,35±0,1	p>0,05
КАТ эр., мкмоль/мл·мин	64,2±4,2	52,0±3,2	p<0,05
СОД эр., усл. ед./мл	77,6±6,2	54,7±3,2	p<0,05
ФАС усл. ед.	0,9±0,1	0,47±0,04	p<0,05
Восстан. глут., ммоль/л	1,48±0,04	0,84±0,05	p<0,05

аппарата клеток и их повышенной чувствительности к раздражающим воздействиям [10].

Отдельного внимания заслуживает роль активации СРО в развитии эндотелиальной дисфункции. Известно, что наблюдаемое при гиперхолестеринемии угнетение активности эндотелиальной NO-синтазы сопровождается одновременным увеличением продукции супероксидного радикала, а его взаимодействие с NO-образованием пероксинитрита [10]. Образующиеся радикалы оказывают токсическое влияние на эндотелиоциты и другие клеточные элементы, потенцируют развитие воспалительных реакций, повышение проницаемости эндотелия и его чувствительности к воздействию гуморальных вазоконстрикторов. Имеющаяся корреляция между уровнем

МДА и VCAM-1 ($r=0,77$; $p<0,05$) подтверждает литературные данные. Таким образом, активация СРО имеет непосредственное отношение к дестабилизации тромбоцитарного гемостаза у больных старших возрастов с ИБС.

Представленные выше изменения тромбоцитарного гемостаза при ИБС у лиц старше 60 лет являются результатом сложной морфофункциональной перестройки тромбоцитов и эндотелия, важным компонентом которой является нарушение липидного и жирно-кислотного состава клеточных мембран. Как уже было отмечено, от липидного состава мембран зависит проницаемость, состояние рецепторного аппарата мембран, функциональная активность клеток, состояние энергообмена в них [7].

Изменения жирно-кислотного и липидного состава мембран при ИБС являются следствием нарушения липидного и жирно-кислотного обмена, поэтому носят системный характер и могут быть как непосредственной причиной нарушения функции кардиомиоцитов, так и способствовать ухудшению их функционального состояния опосредованно, путем изменения состояния эндотелия и форменных элементов крови.

В связи со сказанным липидный и жирно-кислотный состав мембран эритроцитов у больных с ИБС можно рассматривать не только как показатель, характеризующий функциональное состояние непосредственно клеток крови, но и как модель, демонстрирующую изменения в других клеточных системах.

При этом полученные нами данные о значительных отличиях липидного состава мембран тромбоцитов у здоровых пожилых людей и больных с ИБС (табл. 6) могут быть расценены как фактор дестабилизации тромбоци-

Соотношение различных классов жирных кислот и уровень холестерина в мембранах тромбоцитов у лиц старше 60 лет с ИБС по сравнению с группой здоровых людей того же возраста

Таблица 6

Показатель	Группа обследованных		Достоверность
	Здоровые	Больные ИБС	
Жирные кислоты			
миристиновая (C _{14:0}), %	8,2±1,1	18,9±0,2	p<0,05
пальмитиновая (C _{16:0}), %	31,5±1,1	34,9±1,3	—
стеариновая (C _{18:0}), %	12,9±0,7	17,0±0,6	p<0,05
олеиновая (C _{18:1}), %	15,5±0,4	12,5±0,7	p<0,05
линолевая (C _{18:2}), %	17,7±0,2	11,1±0,3	p<0,05
линоленовая (C _{18:3}), %	0,84±0,05	0,67±0,05	p<0,05
арахидоновая (C _{20:4}), %	12,59±0,6	5,2±0,2	p<0,05
эйкозапентаеновая (C _{20:5}), %	1,42±0,1	2,25±0,1	p<0,05
Сумма насыщенных, %	52,1±1,7	70,6±2,3	p<0,05
Сумма ненасыщенных, %	47,7±3,5	29,6±2,6	p<0,05
Сумма полиненасыщенных, %	32,8±2,6	19,1±0,7	p<0,05
Сумма ω-6, %	29,9±1,2	16,3±0,4	p<0,01
Сумма ω-3, %	2,3±0,1	2,9±0,1	p<0,05
ω-6/ω-3, усл. ед.	13,3±1,1	5,6±0,2	p<0,05
ХС, мг/мл	0,05±0,01	0,28±0,02	p<0,05

тарного гемостаза и как показатель связанных с патологическим процессом системных изменений в организме.

В частности, исследования показали, что при ИБС наблюдается уменьшение содержания ненасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот на фоне повышения уровня насыщенных жирных кислот в мембранах тромбоцитов.

Наряду с общим уменьшением уровня ПНЖК в мембранах эритроцитов обращает на себя внимание изменение соотношения отдельных фракций ПНЖК, а именно уменьшение уровня арахидоновой кислоты.

Учитывая, что арахидоновая кислота является предшественником простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов, изменение ее содержания в мембранах служит важным показателем, свидетельствующим о нарушении синтеза указанных эйкозаноидов.

Дефицит арахидоновой кислоты в мембранах может иметь несколько объяснений. Во-первых, он может быть результатом ускоренного синтеза простаноидов, в данном случае тромбоксана и лейкотриенов, подтверждением чего является увеличение уровня тромбоксана в плазме крови и активности внутрисосудистого воспаления. Отсутствие адекватного снижения уровня линолевой кислоты может свидетельствовать также о нарушении процессов трансформации в семейств ω -6 ПНЖК. В то же время имеются доказательства, что сердечно-сосудистые заболевания сопровождаются нарушением преобразования в семействах ω -3 и ω -6 ПНЖК, причина которого – изменение активности десатуразных процессов.

Очень важным биологическим показателем является также изменение соотношения в мембранах эритроцитов ω -6/ ω -3 ПНЖК. Доказано, что увеличение соотношения ω -6/ ω -3 в пользу ω -6 повышает риск острых коронарных событий, аритмий и внезапной смерти больных ИБС [29]. Поэтому выявленное нами (см. табл. 6) увеличение этого соотношения в мембранах эритроцитов больных с ИБС является неблагоприятным прогностическим признаком.

Наряду с общим снижением ПНЖК в мембранах эритроцитов следует обратить внимание на достоверное уменьшение уровня олеиновой кислоты. Этот показатель крайне важен с физиологической точки зрения, поскольку в условиях дефицита ПНЖК, являющихся незаменимыми, для синтеза эйкозаноидов и лейкотриенов используется эндогенная ω -9 олеиновая кислота. При этом простагландины, синтезирующиеся из олеиновой кислоты, имеют выраженные констриктивные свойства, тромбоксан – значительную протромботическую, а лейкотриены – провоспалительную активность [29]. Это может оказывать дополнительное неблагоприятное влияние на течение и прогноз заболевания.

Нами было установлено, что обнаруженные изменения жирно-кислотного состава мембран у больных с ИБС были тесно связаны с нарушением функционального состояния тромбоцитов. Об этом свидетельствует наличие достоверной корреляционной связи уровня адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов с содержанием арахидоновой кислоты в мембранах ($r=0,26$; $p<0,05$) и содержанием эйкозапентаеновой кислоты с ($r=-0,28$;

$p<0,05$) и продолжительностью восстановительного периода этой реакции ($r=0,31$; $p<0,05$).

О зависимости функционального состояния клеток от жирно-кислотного состава мембран также свидетельствует наличие корреляционной связи уровня ПНЖК уровнем АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов ($r=0,40$; $p<0,05$).

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что изменение жирно-кислотного состава мембран тромбоцитов является одним из механизмов дестабилизации тромбоцитарного гемостаза у больных ИБС старших возрастов и коррекция жирно-кислотного состава мембран, в частности, прием препаратов ω -3 ПНЖК может быть перспективным направлением терапии больных старших возрастов с ИБС.

Выводы

1. При старении происходит активация тромбоцитарного гемостаза: повышение агрегационной активности тромбоцитов, ослабление антикоагулянтной и фибринолитической активности на фоне изменения соотношения синтезируемых эндотелием вазоактивных веществ в пользу последних.

2. Активация тромбоцитарного гемостаза при старении связана с возраст-зависимым увеличением вязкости крови, повышением активности свободнорадикального окисления, повышением уровня провоспалительных цитокинов, изменением липидного и жирно-кислотного состава клеточных мембран.

3. Патогенетически сопровождающие ИБС нарушение липидного обмена, активация внутрисосудистого воспаления и свободнорадикального окисления, нарушение реологических свойств крови приводят к дальнейшей активации системы тромбоцитарного гемостаза: прогрессированию эндотелиальной дисфункции, увеличению уровня спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов у больных ИБС пожилого возраста.

4. Согласно результатам регрессионного анализа в повышении уровня спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов решающую роль играет повышение уровня холестерина в мембранах тромбоцитов, активность внутрисосудистого воспаления и выраженность эндотелиальной дисфункции.

5. Наблюдающаяся у больных старше 60 лет с ИБС протромботическая готовность системы тромбоцитарного гемостаза: высокий уровень спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов, высокий титр адгезивных молекул на поверхности эндотелия, низкая антитромботическая активность эндотелия при повышенном синтезе эндотелиальных вазоконстрикторов свидетельствуют о высоком риске тромботических сосудистых событий в данной группе.

Список литературы

1. Активность тромбоцитов и функциональное состояние эндотелия у больных с нестабильной стенокардией с благоприятным и неблагоприятным исходом (проспективное исследование) [Текст] / И.В. Воско-

- бой, А.В. Семенов, А.В. Мазуров и др. // Кардиология. – 2002. – Т. 42, № 9. – С. 4–11.
2. Баркаган З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза – 2-е изд., доп. [Текст] / З.С. Баркаган, А.П. Момот. – М.: Ньюдиамед, 2001. – 296 с.
 3. Безруков В.В. Захворюваність населення старше працездатного віку в Україні [Текст] / В.В. Безруков, Н.В. Вержиковська, Т.П. Єхнева // Журнал Академії медичних наук України. – 1998. – Т. 4, № 2. – С. 268–277.
 4. Берковский А.Л. Пособие по изучению адгезивно – агрегационной активности тромбоцитов (учебное пособие) [Текст] / А.Л. Берковский, С.А. Васильев, Л.В. Жердева. – М., 2002. – 62 с.
 5. Бокарев И.Н. Тромбофилии, венозные тромбозы и их лечение [Текст] / И.Н. Бокарев, М.И. Бокарев // Клиническая медицина. – 2002. – № 5. – С. 4–8.
 6. Влияние омега-3 ненасыщенных жирных кислот на показатели антиоксидантной системы, гемодинамику и метаболизм оксида азота у больных с диабетической нефропатией и артериальной гипертензией [Текст] / И.И. Топчий, Т.В. Горбач, А.Н. Кириенко, В.П. Денисенко // Кровообіг та гемостаз. – 2007. – № 3. – С. 68–72.
 7. Волков В.И. Атеросклероз и атеротромбоз: патогенез, клинические проявления, лечение [Текст] / В.И. Волков // Лікування та діагностика. – 2002. – № 2. – С. 13–22.
 8. Волков В.И. Провоспалительные цитокины и растворимая молекула межклеточной адгезии – 1 при ишемической болезни сердца [Текст] / В.И. Волков, С.А. Серик // Кардиология. – 2002. – Т. 42, № 9. – С. 12–16.
 9. Воробьев А.И. Гиперкоагуляционный синдром: патогенез, диагностика, лечение [Текст] / А.И. Воробьев, С.А. Васильев, В.М. Городецкий // Терапевтический архив. – 2002. – № 7. – С. 73–76.
 10. Кольтовер В.К. Свободнорадикальная теория старения: исторический очерк [Текст] / В.К. Кольтовер // Успехи геронтологии. – 2000. – № 4. – С. 33–41.
 11. Коркушко О.В. Морфофункциональное состояние тромбоцитов при старении [Текст] / О.В. Коркушко, К.Г. Саркисов, В.Ю. Лишневская // Український кардіологічний журнал. – 1998. – № 5. – С. 18–22.
 12. Коркушко О.В. Система свертывания крови при старении [Текст] / О.В. Коркушко, А.Н. Коваленко. – К.: Здоров'я, 1988. – 220 с.
 13. Момот А.П. Патология гемостаза принципы и алгоритмы клинко-лабораторной диагностики [Текст] / А.П. Момот. – СПб.: Форма Т, 2006. – 208 с.
 14. Некоторые вопросы физиологии и патологии тромбоцитарного звена гемостаза [Текст] / Н.Т. Ватулин, Е.В. Кетинг, Н.В. Калинкина, Е.В. Склянная // Кровообіг та гемостаз. – 2008. – № 3. – С. 41–49.
 15. Нетяженко В.З. Динаміка агрегаційної активності тромбоцитів у хворих з гострим інфарктом міокарду при різних глибинах ураження серцевого м'яза [Текст] / В.З. Нетяженко, О.М. Пленова, Ю.О. Московська // Український терапевтичний журнал. – 2002. – Т. 4, № 1. – С. 11–16.
 16. Реологические свойства крови при старении человека [Текст] / О.В. Коркушко, К.Г. Саркисов, Г.В. Дужак, Т.И. Иващенко // Проблемы старения и долголетия. – 1994. – Т. 4, № 1. – С. 42–49.
 17. Смертність та інвалідність населення внаслідок серцево-судинних та судинно-мозкових захворювань – проблема сучасності [Текст] / В.М. Коваленко, А.П. Дорогой, В.М. Корнацький та ін. // Український кардіологічний журнал. – 2003. – № 6. – С. 9–14.
 18. Томашевская А.Я. Ассоциации маркеров воспаления и активации тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза с параметрами антропометрии, эхокардиографии углеводного и липидного обмена у пациентов с метаболическим синдромом [Текст] / А.Я. Томашевская, Е.И. Дзись // Кровообіг та гемостаз. – 2007. – № 3. – С. 18–23.
 19. Физиология системы гемостаза [Текст] / В.П. Балуда, М.В. Балуда, И.И. Деянов, И.К. Тлепшуков. – М.: Медицина, 1995. – 243 с.
 20. Cardiovascular management of the elderly [Текст] / J. Menard, I. Colombet G. Chatellier et al. // Eur. Heart J. – 2000. – № 2. – P. D11–D13.
 21. Cytokines and cytokines receptors in advanced heart failure [Текст] / A. Deswal, N.J. Petrsen, A.M. Feldman et al. // Circulation. – 2001. – № 103. – P. 2055–2059.
 22. Guillot F. Atherothrombosis as a marker for disseminated atherosclerosis and predictor of further ischemic events [Текст] / F. Guillot // Eur. Heart J. – 1999. – V. 1. – P. A14–A27.
 23. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris [Текст] / S. Thompson, J. Kienast, S. Pyke et al. // N. Engl. J. Med. – 1995. – № 332. – P. 635–641.
 24. Kannel W. Coronary heart disease risk factors in the elderly [Текст] / W. Kannel // American J. Geriatric cardiology. – 2002. – V. 9, № 2. – P. 101–108.
 25. Katiukhin L.N. The role of erythrocyte rheological determinants in the regulation of blood flow structure [Текст] / L.N. Katiukhin // Klin. Lab. Diagn. – 2001. – № 12. – P. 22–24.
 26. Ridker P.M. Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular events [Текст] / P.M. Ridker, J.E. Buring, N. Rifai // Circulation. – 2002. – № 103. – P. 491–495.
 27. Selectin-P and interleukin-8 plasma levels in coronary heart disease patients [Текст] / E. Romuk, B. Skrzep-Poloczek, C. Wojciechowska et al. // Eur. J. Clin. Invest. – 2002. – V. 32, № 9. – P. 657–661.
 28. Serial change of myocardial fatty acid metabolism in a case with severe myocardial ischemia [Текст] / T. Yuba, K. Ito, T. Tanabe et al. // Kaku Igaku. – 2002. – V. 39, № 2. – P. 143–148.
 29. Serum free fatty acid pattern and risk of myocardial infarction: a case-control study [Текст] / P. Yli-Jama, H.E. Meyer, J. Ringstad et al. // J. Intern. Med. – 2002. – V. 251, № 1. – P. 19–28.

30. Smith F. Tissue plasminogen activator and leucocyte elastase as predictors of cardiovascular event in subjects with angina pectoris: Edinburg Artery Study [Текст] / F. Smith, F. Fowkes, A. Rumley // Eur. Heart J. – 2000. – № 21. – P. 1607–1614.
31. Weber G. The Changing Pattern of Coronary Heart Disease in the Elderly [Текст] / G. Weber // Am. J. Geriatr. Cardiol. – 2002. – № 11. – P. 325–331.

Стан тромбоцитарного гемостазу в пацієнтів похилого віку з ішемічною хворобою серця
В.Ю. Лішневська, О.В. Коркушко, Л.А. Бодрецька, Г.В. Дужак, І.А. Самоць

РЕЗЮМЕ. З метою вивчення функціонального стану тромбоцитів, факторів антитромботичної активності ендотелію та факторів, що впливають на стан тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів похилого віку з ішемічною хворобою серця (ІХС) обстежено 101 хворого з ІХС (76 жінок та 25 чоловіків) у віці 60–79 років і 21 практично здорову особу (8 жінок та 13 чоловіків) аналогічного віку в якості контрольної групи. Вивчено основні показники тромбоцитарного гемостазу: функціональний стан тромбоцитів, антитромботичні властивості ендотелію, а також чинники, що впливають на них: реологічні властивості крові, ліпідного обміну, ліпідного та жирно-кислотного складу мембран тромбоцитів, вільнорадикального окиснення і запалення. Встановлено, що у пацієнтів похилого віку з ІХС порушення ліпідного обміну, активація внутрішньосудинного запалення та вільнорадикального окиснення, порушення реологічних властивостей крові призводять до подальшої активації системи тромбоцитарного гемостазу: прогресування ендотеліальної дисфункції, підвищення рівня спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів. Доведено, що в зростанні рівня спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів ключову роль грає підвищення рівня холестерину в мембранах тромбоцитів, активність внутрішньосудинного запалення та ендотеліальна дисфункція.

Ключові слова: тромбоцити, тромбоцитарний гемостаз, старіння.

Thrombocytar hemostasis in elderly patients with coronary heart disease

V.Yu. Lishnevskaya, O.V. Korkushko, L.A. Bodretskaya, G.V. Duzhak, I.A. Samots

SUMMARY. This work aimed to study the functional state of platelets, anti-thrombosis activity of the epithelium and factors that influence thrombocytar hemostasis in elderly IHD patients. Altogether 101 IHD patients (76 women and 25 men, aged 60 to 79 yrs) and 21 essentially age-matched healthy people (8 women and 13 men, control) were examined. The following main indices of thrombocytar hemostasis were studied: platelets functional state and epithelium anti-thrombosis activity as well as the factors influencing them: blood rheologic properties, lipid metabolism, lipid and fatty acid composition of platelets membranes, free radical oxidation and inflammation. As has been found, the lipid metabolism disturbances that accompanied IHD, activation of intravascular inflammation and free radical oxidation and disturbances of blood rheologic properties lead to further activation of the thrombocytar hemostasis system, i.e. progression of endothelium dysfunction, increase of level of spontaneous and induced aggregation of the platelets in elderly IHD patients. It has been proved that increased cholesterol level in platelets membranes, intravascular inflammation activity and endothelium dysfunction pronouncement play a decisive role in the increase of spontaneous and induced platelets aggregation.

Key words: platelets, thrombocytar hemostasis, aging.

Адрес для переписки:

Виктория Юрьевна Лишневская
ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины»
04114, Киев, ул. Вышгородская, 67

УДК 616.366-002:617-089:612.013:616.12

М.Ю. Пластун*Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, Симферополь*

Стратификация показателей активности гемостаза и фибринолиза у больных с хроническим калькулезным холециститом и кардиальными нарушениями в предоперационный период

АННОТАЦИЯ

У 58 больных с хроническим калькулезным холециститом (ХКХ) изучен комплекс показателей свертывания крови и параметров фибринолитической системы. Выявлено, что для больных с ХКХ и сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы характерно снижение антикоагулянтной активности крови на фоне угнетения функциональной системы фибринолиза. При ХКХ с симптоматикой холецистокардиального синдрома комплекс показателей гемостаза и фибринолиза не выходит за пределы физиологического диапазона.

Динамика показателей активности гемостаза и фибринолиза может быть использована в качестве критериев для верификации холецистокардиального синдрома.

Ключевые слова:

гемостаз, фибринолиз, хронический калькулезный холецистит, холецистокардиальный синдром, кардиальные нарушения.

Изучению активности свертывающей и фибринолитической систем у больных с хроническим калькулезным холециститом (ХКХ) посвящено относительно небольшое количество работ [1, 2, 6]. Результаты исследований показали, что для этих больных характерно умеренное повышение коагуляционных свойств крови [8]. Однако эту точку зрения разделяют не все авторы [9]. Более детально у этого контингента больных изучена система фибринолиза. Было выявлено, что у больных с ХКХ отмечается увеличение в крови уровня ингибиторов активатора плазминогена и снижение активаторной активности крови. Причем вышеуказанные изменения в ряде случаев регистрировались как до оперативного лечения, так и после него [7].

Одной из возможных причин противоречивых результатов может, несомненно, являться наличие сопутствующей патологии, в частности, заболеваний сердечно-сосудистой системы и возрастной фактор. Удельный вес ишемии миокарда, артериальной гипертензии и аритмий у больных с ХКХ достаточно внушителен. По оценкам

отдельных исследователей [3–5], он составляет от 2 до 85%. У этих пациентов также имеет место так называемый холецистокардиальный синдром, диагностика которого а priori подчас затруднена. Верификация холецистокардиального синдрома у значительной части больных с ХКХ осуществляется ретроспективно, т.е. после оперативного лечения, когда ряд кардиальных симптомов исчезает [2, 6].

Фактор сопутствующей кардиальной патологии у больных с ХКХ не может не отражаться на интегральном значении показателей гемостаза и фибринолиза. Известно, что для артериальной гипертензии характерно снижение активности ингибиторного звена и содержания компонентов образования плазмينا, происходящее на фоне нормальной активности системы свертывания [10–14].

При ишемической болезни сердца в большинстве случаев определяется снижение антикоагулянтной активности крови на фоне угнетения функциональной активности системы фибринолиза, проявляющееся в повышении концентрации антиплазминов с параллельным

уменьшением уровня активатора плазминогена, собственно плазминогена и плазмينا [10–12, 15].

Теоретически нельзя игнорировать и влияние холецистокардиального синдрома, проявляющееся рефлексной стенокардией [2, 6]. Экспериментально доказано, что кратковременная ишемия миокарда обуславливает подавление реакций фибринолиза – снижение уровня плазмина за счет угнетения активаторного звена [8].

Противоречивость данных об активности фибринолитической системы и гемостаза у больных с ХКХ и отсутствие каких-либо сведений в литературе об их особенностях на фоне сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы послужили основанием для проведения нашего исследования.

Цель исследования – изучить особенности показателей гемостаза и фибринолиза у больных с ХКХ и кардиальными нарушениями в предоперационный период.

Материалы и методы исследования

Обследованы 58 больных с ХКХ. Длительность заболевания составила более 5 лет, 54 женщины и 4 мужчины в возрасте 30–85 лет. Все больные были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили 20 пациентов с холецистокардиальным синдромом (18 женщин, 2 мужчин), во 2-ю группу вошли 38 пациентов (36 женщин, 2 мужчин) с сопутствующей кардиальной патологией. Верификацию сопутствующей кардиальной патологии и холецистокардиального синдрома проводили на основании жалоб, сбора анамнеза заболевания и жизни, наследственно-семейного анамнеза, клинической картины заболевания, данных объективного осмотра, лабораторно-инструментальных методов исследования (общий анализ крови и мочи, гликемия, биохимические анализы крови, офтальмоскопия, рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ, эхоКГ).

Диагноз холецистокардиального синдрома устанавливали в том случае, если у больных с ХКХ в процессе обследования не удавалось выявить органической патологии сердца. Помимо этого, диагноз холецистокардиального синдрома устанавливали ретроспективно. К этой категории больных были отнесены пациенты, у которых симптомы поражения сердечно-сосудистой системы исчезли после эффективного оперативного лечения.

Показатели гемостаза и фибринолиза определяли с помощью стандартных методик, используя реактивы НПФ «SIMKO Ltd» (Россия), антиактиваторную активность крови исследовали методом Bennet (1967).

Все больные были обследованы в предоперационный период. В качестве физиологического контроля были использованы результаты обследования 20 здоровых лиц (15 женщин, 5 мужчин) в возрасте от 18 до 60 лет. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием вариационной статистики на основе программы Statistica for Windows.

Результаты исследования и их обсуждение

Из представленной таблицы видно, что концентрация фибриногена в крови у обследованных соответствует

Таблица
Показатели активности гемостаза и фибринолиза у больных с ХКХ и кардиальными нарушениями в предоперационный период ($M \pm m$)

Показатель	Группа больных		
	Норма (n=20)	1-я группа (n=20)	2-я группа (n=38)
Фибриноген, г/л	2,74±0,12	3,59±0,15 $p_1 < 0,05$	2,81±0,09 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$
Антитромбин III, %	100,0±2,2	92,2±5,1 $p_1 < 0,1$	83,4±3,8 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
Урокиназная активность, %	100,0±9,0	96,4±7,3 $p_1 > 0,5$	87,9±4,3 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
Активаторная активность крови, %	100,0±2,3	95,4±2,4 $p_1 > 0,5$	89,6±2,3 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$
Антиактиваторная активность	100,0±3,7	95,6±4,4 $p_1 > 0,5$	91,5±2,2 $p_1 < 0,02$ $p_2 < 0,05$
Быстродействующие антиплазмины, %	100,0±4,1	105,1±4,1 $p_1 > 0,5$	119,3±3,6 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$
Медленнодействующие антиплазмины, %	100,0±3,4	103,2±4,2 $p_1 > 0,5$	112,8±4,2 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
Плазмин, %	100,0±8,5	98,3±3,6 $p_1 > 0,5$	81,3±4,1 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,5$
Плазминоген, %	100,0±7,5	85,2±3,4 $p_1 > 0,5$	84,2±5,7 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,5$
Суммарная фибринолитическая активность, %	100,0±7,2	97,5±3,25 $p_1 > 0,5$	80,3±5,1 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$

Примечание: p_1 – достоверность различий по сравнению с нормой; p_2 – достоверность различий по сравнению с 1-й группой.

физиологической норме независимо от характера кардиальных проявлений. Более динамичным оказался показатель антикоагулянтной активности – антитромбин III (АТ-III). Изучение этого естественного антикоагулянта показало, что для пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, которые сопутствуют ХКХ, характерно снижение активности АТ-III до 83,4±3,8% ($p_1 < 0,05$). У больных с холецистокардиальным синдромом полученный показатель составил 92,2±5,1%, что не выходит за пределы физиологических колебаний ($p_1 < 0,1$). Сравнение же вышеуказанных показателей между собой, несмотря на видимую разницу статистически достоверных различий не выявило ($p_1 > 0,5$).

Результаты исследования показали, что активность активатора плазминогена в крови больных с ХКХ и сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы значительно понижена и составляет в среднем 89,6±2,3% ($p_1 < 0,01$) при норме 100,0±2,3%. Эта величина

существенно ниже, чем показатель активаторной активности крови у больных с холецистокардиальным синдромом, который составил $95,4 \pm 2,4\%$ ($p_1 < 0,1$; $p_2 < 0,05$).

Вышеуказанные параметры активаторной активности отчасти можно объяснить высоким уровнем ингибиторов активатора. Так, антиактиваторная активность была высокой только у больных с ХКХ, страдающих патологией сердца, и составила $91,5 \pm 2,2\%$ ($p_1 < 0,02$). У больных же с холецистокардиальным синдромом антиактиваторная активность находилась в пределах физиологической нормы – $95,6 \pm 4,4\%$ ($p_1 > 0,5$; $p_2 < 0,05$).

Активатором пламиногена является урокиназа. Это – трипсиноподобная сериновая протеиназа, которая входит в состав β -глобулиновой фракции и состоит из двух полипептидных цепей, соединенных дисульфидной связью. В моче человека представлена двумя формами – высокомолекулярной (ММ – 54 000 Д) и низкомолекулярной (ММ – 31 600 Д). С помощью иммобилизованных моноклональных антител в моче обнаружена и неактивная проферментная форма урокиназы, состоящая из одной полипептидной цепи; она превращается в активную форму под действием пламина и других ферментов. Урокиназа – наиболее продуктивный из всех известных активаторов пламиногена: образует пламины независимо от наличия фибрина, чем отличается от кровяного и сосудистого активаторов, действующих на пламиноген при наличии фибрина в 1000 раз быстрее, чем при его отсутствии.

Кроме пламиногена, в высоких концентрациях урокиназа способна гидролизовать казеин, многочисленные аминокислотные эфиры, относительно α -N-ацетил- α -лизин-р-нитроанилида проявляет и амидазную активность. Циркулирующая кровь освобождается от этого активатора при прохождении через печень, где он подвергается расщеплению. Время полураспада урокиназы исчисляется минутами. Снижение ее концентрации отмечается при почечной недостаточности, злокачественных опухолях, тромбозах, у гепатэктомированных животных, повышение наблюдается в острый период инфаркта миокарда и после экстракорпорального кровообращения.

По нашим данным, урокиназная активность мочи у больных с холецистокардиальным синдромом составляет $96,4 \pm 7,3\%$ при норме $100,0 \pm 9,0\%$, т.е. не выходит за пределы физиологического диапазона ($p_1 > 0,5$). При ХКХ и сопутствующей органической кардиоваскулярной патологии активность мочевого активатора пламиногена снижена в среднем по сравнению с нормой на 12,1%, и это различие достигает степени статистической достоверности ($p_1 < 0,05$). Кроме того, полученный показатель существенно ниже, нежели у больных с холецистокардиальным синдромом, развившимся на фоне ХКХ ($p_2 < 0,05$).

Антиплазминовая активность, как известно, представляет собой суммарный потенциал нескольких сывороточных ингибиторов – α_2 -антипламина, α_2 -макроглобулина, α_1 -протеиназного ингибитора, комплекса АТ-III + гепарин, С1-инактиватора эстеразы. Наиболее активным и быстродействующим ингибитором пламина является α_2 -антипламин. Особенно интенсивно этот гликопротеин блокирует активность свободного пламина. Вместе

с тем в процессе фибринообразования активация пламиногена активаторами происходит непосредственно на субстрате, т.е. нефибриновом волокне, и α_2 -антипламин, оставаясь в сыворотке, не инактивирует образующийся *in statu nascendi* пламин. Этим объясняется избирательность действия пламина на фибрин, а не на фибриноген.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что антиплазминовая активность крови у больных с ХКХ и сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы значительно выше, чем у больных с холецистокардиальным синдромом. Причем это относится как к быстродействующим, так и медленно действующим антипламинам. Из представленной таблицы видно, что различия, выявленные в процессе сравнительного анализа, достоверны.

Об умеренном снижении фибринолитической активности крови у данного контингента больных свидетельствуют относительно низкие показатели содержания пламина, его неактивного предшественника – пламиногена и суммарной фибринолитической активности крови. У данного контингента больных вышеуказанные показатели составили соответственно: $81,3 \pm 4,1\%$ (при норме $100,0 \pm 8,5\%$ $p_1 < 0,05$); $84,2 \pm 5,7\%$ (при норме $100,0 \pm 7,5\%$ $p_1 < 0,05$) и $80,3 \pm 5,1\%$ (при норме $100,0 \pm 7,2\%$).

У больных с ХКХ и симптоматикой холецистокардиального синдрома, как видно из представленной таблицы, ни пламин, ни пламиноген, ни суммарная фибринолитическая активность не выходят за пределы физиологического диапазона, поскольку коэффициент достоверности во всех случаях был больше 0,5. Не были достоверны и различия между концентрациями пламина и пламиногена в первой и второй обследуемых группах при сравнении их между собой ($p_2 > 0,5$). Только показатель суммарной фибринолитической активности у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы на фоне ХКХ был ниже, чем у больных с явлениями холецистокардиального синдрома ($p_2 < 0,05$).

Выводы

1. Для больных с ХКХ и сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы характерно снижение антикоагулянтной активности крови на фоне угнетения функциональной активности системы фибринолиза, проявляющееся в повышении концентрации антипламинов, активности антиактиватора в крови с параллельным уменьшением уровня активатора пламиногена, собственно пламиногена и пламина.

2. У больных с ХКХ и симптоматикой холецистокардиального синдрома комплекс показателей активности гемостаза и фибринолиза не выходит за пределы физиологического диапазона.

3. Динамика показателей активности гемостаза и фибринолиза при отсутствии дополнительных факторов, влияющих на активность вышеуказанных гомеостатических систем, может быть использована в качестве критериев для верификации холецистокардиального синдрома и сопутствующих соматических заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Список літератури

1. Баркаган З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Мотот. – М.: Ньюдиамед, 2001. – 280 с.
2. Губергриц Н.Б. Желчнокаменная болезнь в лекциях С.П. Боткина / Н.Б. Губергриц // Університетська клініка. – 2008. – Т. 4, № 1. – С. 56–67.
3. Келеджиева Э.В. Активность свертывающей и фибринолитической систем крови у пациентов пожилого и старческого возраста с гипертонической болезнью / Э.В. Келеджиева // Кровообіг та гемостаз. – 2007. – № 2. – С. 22–25.
4. Коркушко О.В. Возрастные особенности функционального состояния эндотелия сосудов / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневская, Г.В. Дужак // Кровообіг та гемостаз. – 2007. – № 4. – С. 5–12.
5. Коркушко О.В. Реологические свойства крови при старении и факторы, их определяющие / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневская, Г.В. Дужак // Кровообіг та гемостаз. – 2007. – № 1. – С. 5–15.
6. Котін В.З. Коронарний аспект електрокардіограми у пацієнтів із захворюваннями жовчного міхура / В.З. Котін, А.П. Черемиський, С.Б. Кутепов // Шпитальна хірургія. – 2007. – № 3. – С. 64–67.
7. Лыс П.В. Фибринолитная активность крови при хирургических заболеваниях печени и желчных путей / в кн. Механизмы реакций свертывания крови и внутрисосудистого тромбообразования. – Саратов, 1973. – С. 249–250.
8. Пирузян Г.М. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и адаптационные возможности у больных калькулезным холециститом / Г.М. Пирузян // Клин. медицина. – 2005. – Т. 83, № 3. – С. 38–42.
9. Свертываемость и фибринолиз при заболеваниях печени и желчных путей / В.Н. Дзяк, А.А. Коваль, В.И. Лозенко, Ф.Т. Курамова // Гастроэнтерология. – 1975. – № 7. – С. 35–40.
10. Система гемостаза и артериальная гипертензия / Т.Е. Цимбалова, В.Г. Баринев, О.Ю. Кудряшова, Д.А. Затеищев // Новости кардиологии. – 2009. – С. 1–18.
11. Стан згортальної, протизгортальної, фібринолітичної систем крові, показники системного протеолізу на тлі структурних змін сонних артерій у пацієнтів з гіпертонічною хворобою в поєднанні з ішемічною хворобою серця / В.К. Ташук, Д.В. Шорікова, М.О. Гінгуляк, Е.І. Шоріков // Кровообіг та гемостаз. – 2006. – № 4. – С. 39–44.
12. Bick R.S. Antitrombin III patterns in disseminated intravascular coagulation / R.S. Bick, M.D. Bick, B.S. Fekete // Amer. J. Clin. Pathology. – 1980. – Vol. 73, № 4. – P. 577–583.
13. Gianstane C. Fibrinogen, D-dimer and thrombin-antithrombin complexes in a random population sample: relationships with other cardiovascular risk factors / C. Gianstane, N. Fiotti, L. Cattin // Thromb. Haemostasis. – 1994. – Vol. 71. – P. 581–586.
14. Keskin A. Fibrinolytic activity and platelet release reaction in essential hypertension. / A. Keskin, M. Tombuloglu, F. Buyukkececi // Jpn. Heart. J. – 1994. – Vol. 35, № 6. – P. 757–763.
15. Woodward M. Epidemiology of coagulation factors, inhibitor and activator markers: The Third Glasgow Monica Survey II. Relationships to cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease / M. Woodward, G.D. Lowe, A. Rumpley // Brit. J. Haematol. – 1997. – Vol. 97. – P. 785–797.

Стратифікація показників активності гемостазу та фібринолізу у хворих на хронічний калькульозний холецистит з кардіальними порушеннями в передопераційний період

М.Ю. Пластун

РЕЗЮМЕ. У 58 хворих з хронічним калькульозним холециститом (ХКХ) вивчено комплекс показників згортання крові і параметрів фібринолітичної системи. Виявлено, що для хворих ХКХ з супутніми захворюваннями серцево-судинної системи характерно зниження антикоагулянтної активності крові на фоні пригнічення функціональної системи фібринолізу. У пацієнтів ХКХ з симптоматикою холецистокардіального синдрому комплекс показників гемостазу і фібринолізу не виходить за межі фізіологічного діапазону.

Динаміка показників активності гемостазу і фібринолізу може бути використана в якості критеріїв для верифікації холецистокардіального синдрому.

Ключові слова: гемостаз, фібриноліз, хронічний калькульозний холецистит, холецистокардіальний синдром, кардіальні порушення.

Stratification of indicators of hemostasis activity and fibrinolysis in patients with chronic calculous cholecystitis and cardiac disorders during preoperative period

M.Y. Plastun

SUMMARY. In the group of 58 patients with chronic calculous cholecystitis (CCC), we studied several parameters of blood coagulation and fibrinolysis. The CCC patients with accompanying cardiovascular

diseases showed a decreased anticoagulant activity of the blood against the background of reduced fibrinolysis. In the CCC patients with cholecystic-cardial syndrome the indicators of hemostasis and fibrinolysis were within physiologic range. Changes of hemostasis and fibrinolytic activity parameters can be used as criteria for cholecysto-cardial syndrome verification.

Key words: hemostasis, fibrinolysis, chronic calculous cholecystitis, cholecysto-cardial syndrome, cardiac disturbances.

Адрес для переписки:

Мария Юрьевна Пластун
Крымский государственный медицинский
университет им. С.И. Георгиевского,
95006, г. Симферополь, бульв. Ленина, 5/7

НОВИНИ

Терапия фенофибратом снижает альбуминурию и предотвращает снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) при сахарном диабете 2-го типа

В ходе исследований FIELD оценивалось влияние фенофибрата на функции почек. Заранее предопределенными конечными точками выступали альбуминурия (соотношение «альбумин/креатинин» в начале исследования, через 2 года и в конце исследования) и СКФ, измерявшаяся каждые 4–6 месяцев по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study, исследование с модификацией диеты при заболевании почек).

Снижение СКФ относительно исходных значений было менее выраженным в группе лечения фенофибратом (1,9 мл/мин на 1,73 м², $p=0,065$) при сравнении с плацебо (6,9 мл/мин на 1,73 м², $p<0,001$), предотвращение падения составило 5,0 мл/мин на 1,73 м², (95% ДИ: 2,3–7,7, $p<0,001$).

Фенофибрат снижал концентрацию альбумина в моче и, следовательно, соотношение «альбумин/креатинин» на 24% при сравнении с 11% ($p<0,001$; среднее различие составило 14% (95% ДИ: 9–18); $p<0,001$), при этом прогрессирование было на 14% ниже, а снижение альбуминурии

на 18% выше ($p<0,001$), чем у пациентов, получавших плацебо.

Вывод: Фенофибрат снижал альбуминурию и замедлял снижение СКФ в течение 5-летнего периода, несмотря на начальное обратимое повышение уровня креатинина плазмы крови. Терапия фенофибратом способна снижать альбуминурию и падение СКФ при сахарном диабете 2-го типа.

Diabetologia, 2011, vol. 54, no. 2, p. 280-90

Натрийуретический пептид В-типа (BNP) идентифицирует пациентов с миокардиальной ишемией

«У пациентов, не имеющих никаких очевидных причин (например, сердечной недостаточности) для повышенного уровня BNP, предполагается миокардиальная ишемия», – говорит доктор Аднан Надир (University of Dundee). Доктор Надир и коллеги выполнили метаанализ 16 исследований потенциальной связи между BNP и индуцибельной миокардиальной ишемией как индикатора неинвазивного стресс-теста. Исследователи сообщили о данных по 2784 пациентам из 14 популяционных исследований. Пять исследований включали данные по одному BNP,

четыре оценили только NT-про-BNP, и пять включили данные и по BNP, и по NT-про-BNP. В объединенных исследованиях BNP имел 71% чувствительность, 52% специфичность, для обнаружения стресс-индуцированной миокардиальной ишемии. В шести исследованиях, которые исключили пациентов с известной сердечной недостаточностью или сниженной фракцией выброса, объединенная специфичность была незначительно выше (74%). Хотя NT-про-BNP имел более высокую чувствительность (74%), чем BNP (67%), специфичность (53% против 60% соответственно) и диагностические отношения шансов (4,3 против 5,1 соответственно) были лучше для исследований, использовавших BNP. Чувствительность была выше в исследованиях, которые оценивали уровни BNP в покое, но объединенная специфичность была выше в исследованиях, сообщивших об измерениях BNP после стресса. «Хотя результаты проведенного метаанализа очень обнадеживающие, – предостерег доктор Надир, – необходима дальнейшая работа, которая точно оценит возможность использования BNP как биомаркера миокардиальной ишемии в различных популяциях пациентов».

American Journal of Cardiology

УДК 616.127:616-056.5-008.6:616-08:615.27

М.И. Стилиди

Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», Симферополь

Роль адипонектина в регуляции процессов ремоделирования миокарда у больных с метаболическим синдромом

АННОТАЦИЯ

Статья посвящена изучению взаимосвязей специфического гормона жировой ткани адипонектина с процессами ремоделирования миокарда в условиях наличия сердечно-сосудистой патологии у больных с метаболическим синдромом. Представлены результаты обследования 150 больных с метаболическим синдромом с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и постинфарктным кардиосклерозом. Определены концентрации сывороточного адипонектина методом иммуноферментного анализа. Проведено эхокардиографическое исследование. Выявлено, что повышение содержания адипонектина в сыворотке крови ассоциируется со снижением уровня холестерина липопротеидов низкой плотности. Также установлено, что гипертрофия левого желудочка сердца имеет меньшую выраженность у больных с метаболическим синдромом в условиях повышения концентрации адипонектина сыворотки крови.

Ключевые слова:

метаболический синдром, ожирение, адипонектин, ишемическая болезнь сердца, ремоделирование миокарда.

Метаболический синдром (МС) представляет собой комплекс патогенетически взаимосвязанных нарушений: снижения чувствительности тканей к инсулину, нарушения углеводного и липидного обмена, абдоминального ожирения и артериальной гипертензии (АГ). В европейских странах МС отмечают у 25–35% взрослого населения. В возрасте старше 60 лет доля лиц с МС составляет 42–43,5%. В целом в США от МС страдают примерно 47 млн человек [1, 3, 4]. Известно, что ожирение обуславливает возникновение ряда заболеваний в различных возрастных группах. В вопросах понимания патогенеза ожирения и связанных с ним метаболических нарушений наука существенно продвинулась вперед в течение последних десятилетий. В частности, было выявлено, что жировая ткань представляет собой активный эндокринный орган, который помимо осуществления функции регулирования жировой массы и сохранения гомеостаза нутриентов выделяет большое количество биологически активных медиаторов – адипокинов. Эти медиаторы играют важную роль во многих процессах, происходящих в организме человека, таких как регуляция артериального давления, энергетического метаболизма, воспаление и др.

Одним из адипокинов является адипонектин. Исследования *in vitro* продемонстрировали, что, помимо благоприятного действия на сосуды, адипонектин препятствует гибели клеток миокарда, предохраняет миокард от ишемического повреждения [6, 14, 15]. В свою очередь патологическое ремоделирование сердца ассоциировано со многими состояниями, связанными с ожирением [12]. Установлено также, что диастолическая дисфункция является одним из наиболее ранних проявлений инсулинорезистентности [13]. Y. Matsuzawa и соавторы доказали, что экспрессия, секреция и плазменный уровень адипонектина снижаются при МС [5]. В исследованиях последних лет показано, что адипонектин влияет на процессы ремоделирования миокарда в патологических условиях, замедляя развитие гипертрофии при повышенном артериальном давлении [6, 9]. Много споров возникает при обсуждении клинического значения системы адипокинов. Ряд экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о нарушениях в продукции некоторых адипокинов, возникающих уже на ранних стадиях развития острого и хронического патологического процесса в миокарде, которые часто предшествуют измене-

нию функционального состояния сердца, занимая одно из ведущих мест в патогенезе заболевания. Несмотря на достаточно большое количество работ по изучению кардиотропных эффектов гипoadипонектинемии на моделях животных, все еще нет четкого представления о характере взаимосвязей ремоделирования миокарда с уровнями адипонектинемии у пациентов с МС.

Цель работы – определить взаимосвязь уровней адипонектина крови с характером ремоделирования сердца у больных с МС и различными вариантами кардиоваскулярной патологии.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 150 больных с МС. Пациенты были разделены на 3 группы: 1-ю группу составили 53 больных с АГ без ишемической болезни сердца (ИБС) (средний возраст – $48,43 \pm 0,84$ года; 18 мужчин и 35 женщин), 2-ю – 50 пациентов со стабильной ИБС, не имевших в анамнезе инфаркт миокарда (ИМ) (средний возраст – $60,96 \pm 1,41$ года; 24 мужчины и 26 женщин), в 3-ю группу вошли 47 лиц с ИБС и постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) (средний возраст – $59,30 \pm 1,18$ года; 34 мужчин и 13 женщин).

Контрольную группу составили 22 человека без сердечно-сосудистой патологии и признаков МС. По возрастно-половому составу эта группа достоверно не отличалась от обследованных пациентов (средний возраст – $51,96 \pm 1,32$ года; 10 мужчин и 12 женщин).

Клинические диагнозы ИБС, ИМ, АГ были установлены в соответствии с рекомендациями Украинского и Европейского кардиологических обществ [10, 11]. Диагноз МС был установлен соответственно критериям, рекомендованным Международной диабетологической федерацией (2006 г.) [7]:

– наличие ожирения центрального типа, определенного по окружности талии в см: ≥ 94 см у мужчин, ≥ 80 см у женщин.

Плюс наличие каких-либо двух факторов из следующих:

1) повышенный уровень триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л (150 мг/дл);

2) сниженный уровень липопротеидов высокой плотности: $< 1,03$ ммоль/л (40 мг/дл) у мужчин и $< 1,29$ ммоль/л (50 мг/дл) у женщин;

3) АГ (уровень систолического АД ≥ 130 мм рт. ст. или уровень диастолического АД ≥ 85 мм рт. ст.);

4) повышенный уровень глюкозы в плазме крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л или ранее диагностированный сахарный диабет (СД) 2-го типа.

В 1-й группе обследованных АГ 2-й степени была обнаружена у 29 (55%) пациентов, АГ 3-й степени – у 24 (45%). Сердечная недостаточность (СН) I стадии была у 26 (49%), IIА стадии – у 18 (34%), IIБ стадии – у 7 (13%) и III стадии – у 2 (4%) пациентов. Средний индекс массы тела (ИМТ) составил $35,64 \pm 0,86$ кг/м². На основании анализа ИМТ ожирение 1-й степени было определено у 26 (49%) больных, 2-й степени – у 9 (17%) и 3-й степени – у 13 (25%) больных; избыточная масса тела была у 5 (9%)

пациентов. Средняя окружность талии в данной группе составила: у мужчин $97,29 \pm 1,24$ см, у женщин $85,43 \pm 0,34$ см.

У больных, страдающих ИБС (2-я группа), преобладала АГ 2-й степени – 14 (28%) пациентов; АГ 1-й степени – у 4 (13%), 3-й степени – у 6 (12%). У 26 (52%) больных данной группы АД было в пределах нормы. При анализе наличия и выраженности СН выявлено следующее: СН I стадии диагностирована у 16 (32%), IIА стадии – у 16 (32%), IIБ стадии – у 10 (20%), III стадии – у 8 (16%) пациентов. У 8 (16%) из числа обследованных был СД 2-го типа. Средний ИМТ составил $33,52 \pm 0,53$ кг/м². На основании анализа ИМТ ожирение 1-й степени отмечено у 28 (56%) больных, 2-й степени – 16 (32%), 3-й степени – у 2 (4%). Избыточная масса тела была у 4 (8%) пациентов. Средняя окружность талии составила $102,54 \pm 1,49$ см мужчин и $100,32 \pm 1,08$ см у женщин.

Среди больных, перенесших ИМ (3-я группа), АГ 1-й степени диагностирована у 2 (4%), 2-й степени – у 15 (32%), 3-й степени – у 2 (4%) пациентов. Нормальный уровень АД отмечен у 28 (60%) пациентов. СН I стадии имела место у 10 (21%), IIА стадии – у 20 (43%), IIБ стадии – у 13 (28%), III стадии – у 4 (8%) пациентов. У 6 (13%) больных данной группы был СД 2-го типа. Средний ИМТ составил $31,72 \pm 0,74$ кг/м². Ожирение 1-й степени диагностировано у 18 (38%) больных, 2-й степени – у 10 (21%) и 3-й степени – у 2 (4%). Средняя окружность талии у мужчин составила $112,39 \pm 1,28$ см, у женщин – $105,88 \pm 0,95$ см.

Всем больным было проведено общеклиническое исследование, включавшее сбор жалоб, анамнез, физикальное обследование. Для изучения морфометрического и функционального состояния сердца применяли эхокардиографический метод. Исследование проводили с помощью аппарата Philips EnVisor HDI 5000 (Голландия). При этом определяли следующие показатели: диаметр аорты, диаметр левого предсердия (ЛП), конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ), конечно-систолический размер ЛЖ (КСР ЛЖ), толщину задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), диаметр правого желудочка (ПЖ) в диастолу, фракцию выброса (ФВ) ЛЖ. Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле, рекомендованной Американским эхокардиографическим обществом: $ММЛЖ = 0,8 \times \{1,04[(КДР ЛЖ + ТЗСЛЖ + ТМЖП)^3 - (КДР ЛЖ)^3]\} + 0,6$ [8]. Индекс массы миокарда (ИММ) вычисляли как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела (ППТ) по формуле: $ППТ = ([рост \times масса тела] / 3600) \times 1/2$. Относительную толщину задней стенки (ОТС) ЛЖ вычисляли по формуле: $ОТС = (ТМЖП + ТЗСЛЖ) / КДР ЛЖ$. Тип гипертрофии миокарда определяли на основании вычисления ОТС и ИММ.

Сывороточную концентрацию адипонектина определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора Human adiponectin ELISA; Cat. No.: RD195023100; Lot No.: RD 1792 фирмы Biovendor (Чехия). Кровь для исследования брали из периферической вены натощак в период с 8.00 до 9.00.

От всех обследованных лиц получено согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программного пакета STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc., USA). Все данные представлены в виде $M \pm m$. Достоверность различий между соответствующими показателями оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни (Mann–Whitney test). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам ИФА были установлены средние концентрации адипонектина сыворотки крови, которые составили: для группы АГ (1-я) – $10,80 \pm 0,92$ мкг/мл, для группы ИБС (2-я) – $15,60 \pm 1,77$ мкг/мл, для группы ПИКС 93-я) – $20,65 \pm 2,93$ мкг/мл. Средний уровень адипонектина среди здоровых лиц – $22,58 \pm 3,02$ мкг/мл.

В процессе исследования были проанализированы данные эхокардиографического исследования пациентов с различными вариантами МС. Также было проведено сравнение морфометрических показателей у пациентов всех трех групп. На основании полученных результатов были определены тенденции ремоделирования миокарда и его функциональное состояние по данным ФВ ЛЖ.

При изучении эхокардиографических показателей (таблица) было установлено, что у больных с АГ толщина ЗСЛЖ и МЖП достоверно ($p < 0,05$) превышает таковую у больных с ПИКС. Толщина ЗСЛЖ была на 12% больше в группе больных с АГ, чем с ПИКС. Толщина МЖП была больше на 13% в группе пациентов с АГ по сравнению с таковой в группе с ПИКС. От 1-й группы ко 2-й и 3-й группам наблюдали увеличение КСР и КДР ЛЖ. Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных с МС при наличии АГ ремоделирование сердца происходит в виде гипертрофического ответа миокарда ЛЖ без увеличения его полости, а после развития ИМ

начинает преобладать действие механизмов, обуславливающих ремоделирование по типу дилатации, что сопровождается снижением общей насосной функции ЛЖ. Увеличение КДР и КСР отмечено во всех исследуемых группах. Увеличение КСР на 12% в группе больных с ПИКС по сравнению с группой ИБС ($p < 0,05$) может указывать на то, что у пациентов с МС дилатация ЛЖ и гипертрофия миокарда после ИМ могут рассматриваться как ответ на дисфункцию ЛЖ, возникшую в результате миокардиального повреждения. Растяжение жизнеспособного миокарда и увеличение полости ЛЖ по закону Франка–Старлинга, так же как и увеличение хроно- и инотропных эффектов за счет стимуляции адренергических рецепторов, направлено на поддержание насосной функции в условиях уменьшения массы сокращающегося миокарда [2].

В исследовании K. Shinmura [14] было показано, что чем выше содержание адипонектина в крови, тем меньше риск развития ИМ. Повышение концентрации адипонектина от группы больных с АГ к группам пациентов с ИБС и ПИКС может свидетельствовать о существовании компенсаторного механизма, препятствующего дальнейшему прогрессированию сердечно-сосудистой патологии. В группе больных с АГ уровень адипонектина положительно коррелирует с диаметром аорты ($r = 0,53$; $p = 0,006$). Также повышение концентрации адипонектина достоверно коррелировало с уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности ($r = -0,47$; $p = 0,018$), что подтверждает литературные данные об участии адипонектина в регуляции жирового обмена и его способности тормозить прогрессирование атеросклеротических изменений сосудов [6]. При анализе взаимосвязей уровня адипонектина с состоянием углеводного обмена было обнаружено, что существует тенденция к снижению уровня тощаковой гликемии при увеличении содержания адипонектина в крови у пациентов с МС, однако эти данные были ста-

Таблица

Основные эхокардиографические показатели больных с метаболическим синдромом и различными вариантами сердечно-сосудистой патологии

Показатель	Величина показателя в группах ($M \pm m$)			
	АГ (n=53)	ИБС (n=50)	ПИКС (n=47)	Контроль (n=22)
d аорты (см)	$3,13 \pm 0,05^{\circ*}$	$3,22 \pm 0,06$	$3,40 \pm 0,04$	$2,94 \pm 0,02$
d ЛП (см)	$4,61 \pm 0,07$	$4,58 \pm 0,08$	$4,95 \pm 0,12$	$3,72 \pm 0,04$
КДР ЛЖ (см)	$5,20 \pm 0,11$	$5,16 \pm 0,08$	$5,45 \pm 0,12$	$4,79 \pm 0,13$
КСР ЛЖ (см)	$3,65 \pm 0,10$	$3,67 \pm 0,09^{\circ*}$	$4,15 \pm 0,14$	$3,52 \pm 0,08$
ЗСЛЖ (см)	$1,27 \pm 0,04^{\circ*}$	$1,18 \pm 0,02$	$1,12 \pm 0,02$	$1,03 \pm 0,03$
МЖП (см)	$1,38 \pm 0,03^{\circ*}$	$1,30 \pm 0,03$	$1,21 \pm 0,04$	$1,09 \pm 0,03$
ФВ (%)	$57,85 \pm 1,25^{\circ*}$	$54,72 \pm 1,40^{\circ*}$	$46,38 \pm 1,72$	$64,43 \pm 1,79$
d ПЖ в диастолу (см)	$2,39 \pm 0,03$	$2,46 \pm 0,05$	$2,50 \pm 0,04$	$2,01 \pm 0,01$
ММ ЛЖ (г)	$293,87 \pm 10,13$	$263,88 \pm 8,57$	$265,89 \pm 11,03$	$138,23 \pm 8,07$
иММ ЛЖ (г/м ²)	$136,64 \pm 4,79$	$126,08 \pm 3,71$	$129,45 \pm 5,54$	$76,34 \pm 4,09$

Примечания: * – показатель достоверности отличия от группы контроля ($p < 0,05$); $^{\circ}$ – показатель достоверности отличия от группы ПИКС ($p < 0,05$).

тистически недостоверны. Корреляций между уровнями общего холестерина, С-реактивного белка и концентрацией адипонектина не выявлено. Уровень адипонектина линейно возрастает в зависимости от возраста во всех исследованных группах больных: с АГ ($r=0,42$; $p=0,037$), с ИБС ($r=0,40$; $p=0,045$) и с ПИКС ($r=0,41$; $p=0,048$). В рамках исследования были проанализированы структурно-функциональные параметры сердца, такие как: ММЛЖ, ИММ ЛЖ, КДРЛЖ, КСРЛЖ, ТЗСЛЖ, МЖП, ФВ ЛЖ у пациентов с низким, средним и высоким уровнями адипонектина в сыворотке крови. Было установлено, что в группе больных с АГ и низкими уровнями адипонектина сыворотки крови наблюдалось достоверное увеличение ОТС при снижении концентрации адипонектина ($r=-0,54$; $p=0,048$). Эти результаты свидетельствуют о наличии антигипертрофического действия адипонектина в отношении миокарда ЛЖ и подтверждают данные, полученные в экспериментах на животных, в которых была доказана способность адипонектина замедлять процессы гипертрофии ЛЖ. Однако данных об увеличении ФВ ЛЖ в зависимости от концентрации адипонектина в группе пациентов с АГ не выявлено. При рассмотрении группы пациентов с ИБС было установлено, что при высоком содержании адипонектина толщина ЗСЛЖ достоверно уменьшается в отличие от лиц с АГ ($r=-0,64$; $p=0,026$). В группе больных, перенесших острый инфаркт миокарда, адипонектин также оказывает тормозящее действие на процессы ремоделирования миокарда. Эти процессы характеризуются уменьшением ММЛЖ и КДР ЛЖ при увеличении уровня адипонектина ($r=-0,66$; $p=0,020$ и $r=-0,93$; $p=0,00001$ соответственно). При оценке параметров ремоделирования миокарда немаловажную роль играет ФВ ЛЖ как основной показатель, характеризующий состояние сократительной функции миокарда ЛЖ. ФВ ЛЖ у больных с ПИКС возрастала с увеличением уровня адипонектина ($r=-0,71$; $p=0,0003$).

Таким образом, исходя из полученных данных, можно констатировать, что у больных с МС и различными вариантами кардиоваскулярной патологии повышение концентрации адипонектина сыворотки крови ассоциируется с улучшением геометрии ЛЖ. Особенно четко данная зависимость прослеживается у больных с ПИКС. Многочисленные эпидемиологические исследования предоставили множество доказательств возможной связи между снижением уровня адипонектина и развитием сердечно-сосудистых заболеваний. Действительно, на моделях животных дефицит адипонектина показал, что он оказывает благотворное защитное воздействие, в том числе противовоспалительное и ангиогенное действие на эндотелий капилляров. Данное свойство адипонектина может снизить тяжесть последствий ишемических событий. Дальнейшая работа позволит определить, существует ли влияние различных олигомерных форм адипонектина на сердце и сосуды. Тем не менее результаты ряда исследований убедительно продемонстрировали полезный эффект от применения глобулярных форм адипонектина [6].

Выводы

Данные проведенного исследования продемонстрировали, что повышение уровня адипонектина крови и понижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности у больных с метаболическим синдромом с артериальной гипертензией, а также перенесших инфаркт миокарда, взаимосвязаны. Кроме того, было выявлено, что высокая концентрация адипонектина сыворотки крови ассоциируется с уменьшением выраженности гипертрофии левого желудочка у больных с метаболическим синдромом при артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и постинфарктном кардиосклерозе, а также со снижением выраженности дилатации левого желудочка у больных с метаболическим синдромом после перенесенного инфаркта миокарда.

Список литературы

1. Алешин С.Р. Метаболический синдром X: состояние высокого риска / С.Р. Алешин // Ортомолекулярная медицина. – 2003. – № 4. – С. 6–9.
2. Арипов М.А. Ишемическое ремоделирование левого желудочка: методологические аспекты, вопросы диагностики и лечения / М.А. Арипов, И.В. Бережинский, А.А. Иващенко. – М.: Медицина, 2002. – 300 с.
3. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению / С.А. Бутрова // Рус. мед. журн. – 2001. – № 2. – С. 56–60.
4. Перова Н.В. Патогенетические основы метаболического синдрома как состояния высокого риска атеросклеротических заболеваний / Н.В. Перова, В.А. Метельская, Р.Г. Оганов // Междунар. мед. журн. – 2001. – № 7. – С. 6–10.
5. Adiponectin and Metabolic Syndrome / Y. Matsuzawa, T. Funahashi, S. Kihara, I. Shimomura et al. // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2004. – Vol. 24. – P. 29–33.
6. Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms / R. Shibata, K. Sato, D.R. Pimentel et al. // Nat. Med. – 2005. – № 11. – P. 1096–1103.
7. Alberti K.G. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation / K.G. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw // Diabet Med. – 2006. – Vol. 23 (5). – P. 469–480.
8. DeSimone G. Link of nonhemodynamic factors to hemodynamic determinants of left ventricular hypertrophy / G. DeSimone, F. Pisanisi, F. Contaldo // Hypertension. – 2001. – Vol. 38. – P. 13–18.
9. Exacerbation of heart failure in adiponectin-deficient mice due to impaired regulation of AMPK and glucose metabolism / Y. Liao, S. Takashima, N. Maeda et al. // Cardiovasc Res. – 2005. – Vol. 67. – P. 705–713.
10. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus / S. Genuth, K.G. Alberti, P. Bennett et al. // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26. – P. 3160–3167.
11. Myocardial infarction redefined – a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American

- College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction / J.S. Alpert, K. Thygesen, E. Antman et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 36. – P. 959–969.
12. Relationship of impaired glucose tolerance to left ventricular structure and function: the Strong Heart Study / A. Ilcic, R.B. Devereux, M.J. Roman et al. // Am Heart J. – 2001. – Vol. 141. – P. 992–998.
13. Schannwell C.M. Left ventricular diastolic dysfunction as an early manifestation of diabetic cardiomyopathy / C.M. Schannwell, M. Schneppenheim, S. Perings // Cardiology. – 2002. – Vol. 98. – P. 33–39.
14. Shinmura K. Cardioprotective effects of short-term caloric restriction are mediated by adiponectin via activation of AMP-activated protein kinase / K. Shinmura // Circulation. – 2007. – Vol. 116. – P. 2809–2817.
15. Tao L. Adiponectin cardioprotection after myocardial ischemia/reperfusion involves the reduction of oxidative (nitrative) stress / L. Tao // Circulation. – 2007. – Vol. 115. – P. 1408–1416.

Роль адипонектину в регуляції процесів ремоделювання міокарда у хворих з метаболічним синдромом

М.І. Стіліді

РЕЗЮМЕ. Вивчено вплив специфічного гормону жирової тканини адипонектину на процеси ремоделювання міокарда за різної кардіоваскулярної патології у хворих з метаболічним синдромом. Представлено результати обстеження 150 хворих з метаболічним синдромом та ізольованою артеріальною гіпертензією, ішемічною хворобою серця і постінфарктним кардіосклерозом. Визначено концентрацію сироваткового адипонектину методом імуноферментного аналізу. Проведено ехокардіографічне обстеження. Виявлено, що підвищення вмісту адипонектину в сироватці крові асоціюється зі зниженням рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності. Також встановлено, що гіпертрофія лівого шлуночка серця має меншу вираженість у хворих з метаболічним синдромом в умовах підвищення концентрації адипонектину в сироватці крові.

Ключові слова: метаболічний синдром, ожиріння, адипонектин, ішемічна хвороба серця, ремоделювання міокарда.

Role of adiponectin in the regulation of myocardial remodeling in patients with metabolic syndrome

M.I. Stilidi

SUMMARY. We have studied influences of adipose tissue hormone, adiponectin, on the myocardial remodeling at various cardiovascular diseases in the patients with metabolic syndrome. Altogether 150 patients with metabolic syndrome associated with isolated arterial hypertension, ischemic heart disease and postinfarction cardiosclerosis were examined. Serum adiponectin concentrations were assessed by immune enzyme analysis. The patients underwent echocardiography. We have found that increase of serum adiponectin was associated with decrease of the cholesterol of low density lipoproteins. Left ventricle hypertrophy was less pronounced in the patients with metabolic syndrome at increased serum adiponectin concentrations.

Key words: metabolic syndrome, obesity, adiponectin, coronary heart disease, myocardial remodeling.

Адрес для переписки:

Михаил Иванович Стилиди
95014, Симферополь, ул. Локомотивная, 6
stilmi@gmail.com

УДК 616.12-008.331.1-092

Л.П. Сидорчук

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Вплив фармакогенетично детермінованого лікування на ліпідний профіль у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію

АНОТАЦІЯ

Досліджено зміни ліпідного профілю у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію залежно від поліморфізму I/D гена ангіотензинперетворювального ферменту, A1166C гена ангіотензину II рецептора першого типу (AGTR1), T894G гена ендотеліальної NO-синтази (eNOS), Arg389Gly гена β_1 -адренорецептора (ADRB1), Pro12Ala гена нуклеарного рецептора $\gamma 2$ активатора проліфератора пероксисом (PPAR- $\gamma 2$). Фармакогенетично детерміноване лікування впродовж 9–12 міс сприяло нормалізації вмісту загального холестерину (ЗХС) і холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) у 24,4 і 26,4% пацієнтів відповідно ($p < 0,001$). Додаткове призначення інгібітора КоА-редуктази аторвастатину до базової комбінації препаратів зумовило вагомніше зниження рівня ЗХС та ХС ЛПНЩ на 8,7–14,0% ($p \leq 0,05$ – $0,002$).

Ключові слова:

фармакогенетика, артеріальна гіпертензія, поліморфізм генів, ліпіди.

Чинниками ризику, що визначають прогноз у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) і включені до європейської системи стратифікації ризику, є дисліпідемія, абдомінальне ожиріння, порушення метаболізму глюкози та розвиток інсулінорезистентності (ІР) [22]. Серед них особливе місце відводиться гіперхолестеринемії, яка більш ніж у 50% випадків супроводжує розвиток атеросклерозу. Зростання рівня холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) втричі збільшує ймовірність розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) [20]. Високий ризик є найбільш очевидним в осіб із сімейною гіперхолестеринемією, у котрих підвищений рівень ХС ЛПНЩ супроводжується симптомами ІХС у віці до 30 років [23]. Наявність сімейної дисліпідемії вказує на можливу генетичну детермінованість цього процесу. Однак в Україні досліджень, які стосуються генетичних механізмів формування АГ та метаболічних порушень, проводиться вкрай мало і стосуються вони переважно поліморфізмів I/D гена ангіотензинперетворювального ферменту (ACE), A1166C гена ангіотензину II рецептора першого типу (AGTR1) та T786C гена ендотеліальної NO-синтази (eNOS) [2–4, 6, 10, 11].

Не менш важливою складовою даної проблеми із багатьма соціально-економічними наслідками є лікування таких хворих. Адже воно повинно бути, як правило, позитивним, а прихильність до терапії бажає бути кращою

[1, 9]. Низька чутливість до антигіпертензивних препаратів [17, 18, 26] вказує на можливе генетичне підґрунтя даної проблеми. Цей напрямок медицини вивчає фармакогенетика. Різні гени, котрі прямо чи опосередковано впливають на транспорт, абсорбцію і метаболізм препарату, виведення з організму або відповідають за спосіб його дії, є потенційними маркерами, що визначають варіабельність індивідуальної відповіді на нього. А це значить, що у пацієнта гіпотетично з'являється шанс на отримання ефективного засобу із мінімальним ризиком розвитку побічних ефектів. Масштабних подібних досліджень, на жаль, ще не проводили, а дані різних авторів часто суперечливі і значно відрізняються в окремих популяціях [2–4, 10, 11, 15, 16, 19, 21, 28, 31, 33, 37].

Вищезазначене засвідчує важливе наукове, практичне і соціально-економічне значення проблеми лікування АГ, заснований на урахуванні індивідуальної фармакогенетики препаратів.

Мета роботи – вивчити зміни ліпідного профілю у хворих з есенційною АГ (ЕАГ) залежно від поліморфізму I/D гена ACE, A1166C гена AGTR1, T894G гена eNOS, Arg389Gly гена β_1 -адренорецептора (ADRB1), Pro12Ala гена нуклеарного рецептора $\gamma 2$ активатора проліфератора пероксисом (PPAR- $\gamma 2$) під впливом тривалого фармакогенетично детермінованого лікування.

Матеріали і методи дослідження

У проспективному дослідженні взяли участь 370 хворих з ЕАГ I–III стадій (ВООЗ, 1999), у котрих через 7 днів після відміни антигіпертензивних препаратів середнє значення офісного артеріального тиску (АТ), виміряного відповідно до вимог Європейських товариств кардіології та гіпертензії (ESC/ESH, 2007), перевищувало 140/90 мм рт. ст. [22]. У результаті скринінгу (відповідності критеріям включення та виключення [6]) для подальшого обстеження було відібрано 249 осіб (жінок – 48,4%, чоловіків – 51,6%, середній вік – $50,5 \pm 10,4$ 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 ($p > 0,05$).

Хворим проводили: ЕКГ у 12 відведеннях, ехоКГ, 24-годинне моніторування АТ (ДМАТ), доплерографію сонних і плечової артерій, загальноклінічні та біохімічні аналізи, імуноферментні та генетичні дослідження, визначали ендотелійзалежну вазодилатацію. Пацієнтів консультували офтальмолог і невропатолог.

Показники ліпідного обміну вивчали на спектрофотометрі («ФП», Фінляндія) з довжиною хвилі 500 ± 20 нм за допомогою реактивів фірми BioSystems S.A. (Іспанія). У плазмі венозної крові, стабілізованій ЕДТА, взятої натще після 12-годинного голодування, визначали рівні: ЗХС, тригліцеридів (ТГ), ХС ліпопротеїнів низької, дуже низької та високої щільності (ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ та ХС ЛПВЩ). Індекс атерогенності (ІА) розраховували за формулою А.Н. Клімова: $ІА = (ЗХС - ХС ЛПВЩ) / ХС ЛПВЩ$. Нормальними вважали такі значення: $ІА \leq 2,5$; $ЗХС < 5$ ммоль/л, $ХС ЛПНЩ < 3$ ммоль/л, $ХС ЛПВЩ$ у чоловіків > 1 ммоль/л, у жінок $> 1,2$ ммоль/л, $ТГ < 1,7$ ммоль/л [22].

Алелі поліморфних ділянок I/D в гені ACE, A1166C в гені AGTR1, T894G в гені eNOS, Pro12Ala в гені PPAR- γ 2 та Arg389Gly в гені ADR β 1 вивчали шляхом виділення геномної ДНК із лейкоцитів периферійної крові з подальшою ампліфікацією поліморфної ділянки за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на ампліфікаторі «Amplify» (Москва). Дискримінацію алелей генів AGTR1, eNOS, PPAR- γ 2 та ADR β 1 проводили за допомогою ендонуклеаз рестрикції Ddel, BanII, CseI та FagI відповідно. Фрагменти ампліфікованої ДНК розділяли методом гель-електрофорезу, забарвлювали етидієм броміду, візуалізували за допомогою транслюмінатора у присутності маркера молекулярних мас (100–1000 bp) [7].

Після пробного емпіричного антигіпертензивного лікування препаратами першої лінії впродовж 2–3 тиж було проведено поглиблений аналіз результатів терапії залежно від генотипу аналізованих генів [8]. За досягнення адекватної відповіді АТ («responder rate») згідно з Європейськими рекомендаціями (2007) чи цільового рівня АТ $< 140/90$ мм рт. ст. [5, 22] виконували фармакогенетично детерміновану корекцію лікування залежно від I/D-поліморфізму гена ACE шляхом призначення фіксованих низькодозових комбінацій аналізованих препара-

тів, рекомендованих ESC і ESH (2007) [22]. Пацієнти з ЕАГ – носії II-генотипу ($n=42$) та I/D-генотипу ($n=18$), котрим призначали комбінацію гідрохлоротіазиду (ГДХТ) і блокатора ангіотензину II (БРА II – Телмісартан), склали 1-шу групу; хворі з I/D-генотипом ($n=34$), які отримували ГДХТ і бета1-адреноблокатор (β_1 -АБ – метопролол, небіволлол, бісопролол чи атенолол) – 2-гу групу. До цієї групи не входили пацієнти із цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу і метаболічним синдромом (МС). До 3-ї групи було включено хворих з I/D-генотипом ($n=50$), котрим призначали ГДХТ та інгібітор АСЕ (іАСЕ) – раміприл, еналаприл чи периндоприл; до 4-ї – носіїв DD-генотипу ($n=15$), які отримували блокатор кальцієвих каналів (БКК – нормодипін, амлодипін-S чи амлодипін) і БРА II; до 5-ї – носіїв DD-генотипу ($n=15$), котрим призначали БКК і β_1 -АБ; до 6-ї – носіїв DD-генотипу ($n=27$), які отримували БКК та іАСЕ. Пацієнтам рекомендували прийом препаратів в індивідуально підібраних дозах один чи два рази на добу. Корекцію доз і кратності прийому, за необхідності, проводили через 1 тиждень застосування комбінацій препаратів. Додатково до базової антигіпертензивної терапії 22 хворим з ЕАГ II стадії і 2-го ступеня (АТ $160\text{--}179/100\text{--}109$ мм рт. ст.) із рівнем $ЗХС > 5$ ммоль/л і $ХС ЛПНЩ > 3$ ммоль/л призначали гіполіпідемічний засіб аторвастатин у дозі 10 мг/добу. Загальний курс терапії склав 9–12 міс, період спостереження – 24–30 міс. Упродовж періоду лікування здійснювали контроль офісного АТ і ЧСС, скарг, ефективності терапії, 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 з різних причин (міграція, відмова від запропонованого лікування, не з'явилися на повторні обстеження тощо).

Оцінку ефективності фармакогенетично детермінованої терапії проводили відповідно до вітчизняних та європейських критеріїв Товариств кардіології та гіпертензії [5, 22]. Терапію вважали ефективною у разі досягнення в кінці спостереження цільового офісного рівня АТ $< 140/90$ мм рт. ст. Вторинну ефективність оцінювали за часткою осіб, у яких до кінця лікування було досягнуто цільового офісного рівня АТ $< 140/90$ мм рт. ст. чи адекватного рівня зниження офісного систолічного (САТ) і/чи діастолічного АТ (ДАТ) 20 і/або 10 мм рт. ст. відповідно; зниження плазматичного рівня $ЗХС < 5$ ммоль/л і $ХС ЛПНЩ < 3$ ммоль/л [22].

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 Стюдента (розподіл за тестом Колмогорова–Смирнова був близьким до нормального) та дисперсійного аналізу повторних вимірювань; кореляційні зв'язки – за коефіцієнтами Pearson та рангової кореляції Spearman; аналіз якісних ознак – за критерієм χ^2 (за частоти менше 5 – точний тест Фішера). Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Показники плазмового рівня ліпідів у хворих з АГ до лікування наведено у табл. 1, 2.

З огляду на те, що плазмовий рівень ХС ЛПВЩ під впливом лікування у переважної більшості пацієнтів зріс невірогідно, ліпідний спектр у подальшому аналізували за вмістом ЗХС, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ та ІА. Через 9–12 міс фармакогенетично детермінованої комбінованої терапії ГДХТ і БРА ІІ (n=60) спостерігали вірогідне зниження плазмового рівня ЗХС, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ та ІА у носіїв І/D-генотипу гена АСЕ на 8,5; 10,1; 11,4 і 12,3% (p<0,05), у пацієнтів із АС-генотипом гена АGTR1 – на 9,2; 11,3 і 7,3% (p<0,05), у носіїв СС-генотипу – на 13,5; 16,0; 14,9 і 9,4% (p<0,05) відповідно. У хворих із GG- і TG-генотипами гена eNOS плазмовий рівень ЗХС, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ та ІА знизився на 12,6, 20,8 і 17,6% (p<0,05) та на 13,2; 15,5; 15,3 і 14,8% (p<0,05) відповідно, у носіїв ТТ-генотипу рівень ХС ЛПНЩ та ІА знизився на 14,6 і 23,1% (p<0,05) відповідно. У хворих із Pro-алелем гена PPAR-γ2 рівень ЗХС, ХС ЛПДНЩ, ХС

ЛПНЩ та ІА знизився на 7,8; 11,2; 12,5 і 12,9% (p 0,05) та на 12,8; 13,5; 16,1 і 19,6% (p<0,05) відповідно. У пацієнтів із GlyGly-генотипом гена ADRβ1 під впливом лікування вміст ЗХС, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ та ІА знизився на 14,4; 16,8; 16,3 і 13,9% (p<0,05), у носіїв ArgGly-генотипу – на 8,4; 11,1; 9,9 і 7,7% (p<0,05), у носіїв ArgArg-генотипу – на 13,3; 15,5; 16,2 і 17,8% (p<0,05) відповідно. Терапія ГДХТ і БРА ІІ сприяла збільшенню частки хворих з ЕАГ із цільовим вмістом ЗХС та ХС ЛПНЩ на 23,3 і 28,3% відповідно (p<0,001): вірогідно у носіїв ІІ-генотипу гена АСЕ (p<0,001), АА-генотипу гена АGTR1 (p<0,001), G-алеля гена eNOS (p<0,009), Pro-алеля гена PPAR-γ2 (p<0,014) і ArgArg-генотипу гена ADRβ1 (p<0,001).

Комбінована терапія ГДХТ і β₁-АБ (n=34) упродовж 9–12 міс сприяла зниженню рівня ЗХС, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ та ІА недостовірно у хворих із І/D-генотипом гена АСЕ. Вірогідне зниження вмісту ЗХС, ХС ЛПНЩ та ІА виявили у носіїв АС-генотипу гена АGTR1 на 6,8; 9,1 та 11,6% (p<0,05), у хворих із ProPro-генотипом гена

Показники плазмового рівня ліпідів у хворих з ЕАГ до лікування залежно від поліморфізму генів АСЕ (І/D), АGTR1 (А1166С), ADRB1 (Arg389Gly), eNOS (Т894G) та PPAR-γ2 (Pro12Ala), M±m

Таблиця 1

Ген	Генотип, n=249 (%)	№	ЗХС, ммоль/л	ХС ЛПВЩ, ммоль/л		ІА, ум. од.
				Ч	Ж	
Практично здорові, n=20			4,49±0,50	1,38±0,27	1,52±0,26	2,11±0,48
ACE	II, n=50 (20,1)	1	5,20±0,42	1,30±0,18	1,25±0,19	3,02±0,36
	I/D, n=130 (52,2)	2	5,74±0,98	1,19±0,19	1,30±0,24	3,65±0,74 p<0,05
	DD, n=69 (27,7)	3	5,92±0,68	1,13±0,24	1,24±0,30	3,97±0,47 p<0,05
AGTR1	AA, n=123 (49,4)	1	5,21±0,68	1,26±0,29	1,33±0,27	2,98±0,29 p=0,05
	AC, n=96 (38,5)	2	5,76±0,52	1,18±0,09	1,32±0,21	3,58±0,26 p<0,04
	CC, n=30 (12,1)	3	6,13±0,50 p<0,04	1,07±0,10	1,36±0,18	4,03±0,58 p–p ₁ <0,05
eNOS	GG, n=94 (37,8)	1	5,95±0,72	1,09±0,33	1,38±0,27	3,58±0,91
	TG, n=134 (53,8)	2	5,74±0,42	1,15±0,14	1,35±0,11	3,51±0,27 p<0,04
	TT, n=21 (8,4)	3	5,97±1,69	1,05±0,23	1,23±0,25	4,02±0,49 p<0,03
PPAR-γ2	12Ala, n=15 (6,0)	1	5,03±0,24	1,23±0,20	1,53±0,22	2,78±0,31
	Pro12Ala n=72 (28,9)	2	5,51±0,65	1,21±0,14	1,32±0,10	3,41±0,54 p<0,05
	Pro12, n=162 (65,1)	3	6,02±0,58 p–p ₁ <0,05	0,98±0,35	1,13±0,12 p ₁ =0,038	4,58±0,75 p–p ₁ <0,05
ADRB1	389Gly, n=25(10,0)	1	5,95±0,34	1,25±0,11	1,40±0,12	3,52±0,40 p<0,05
	Arg389Gly, n=102 (41,0)	2	5,50±0,31	1,14±0,12	1,31±0,25	3,39±0,32 p<0,05
	Arg389, n=122 (49,0)	3	6,0±0,46 p<0,05	1,24±0,18	1,08±0,09 p–p ₁ <0,05	4,22±0,45 p, p ₂ <0,05

Примітки (тут і в табл. 2): 1. Ч – чоловіки; Ж – жінки. 2. p – вірогідність різниці показників відносно контролю; p₁ – вірогідність різниці показників за окремим геном відносно гомозигот (ІІ, АА, GG, 12Ala, 389Gly); p₂ – вірогідність різниці показників за окремим геном відносно гетерозигот (I/D, АС, GT, Pro12Ala, Arg389Gly). 3. n (%) – кількість (відсоток) спостережень.

Таблиця 2

Показники плазмового рівня ліпідів у хворих з ЕАГ до лікування залежно від поліморфізму генів ACE (I/D), AGTR1 (A1166C), ADRB1 (Arg389Gly), eNOS (T894G) та PPAR-γ2 (Pro12Ala), M±m

Ген	Генотип, n=249 (%)	№	ТГ, ммоль/л	ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	ХС ЛПНЩ, ммоль/л
Практично здорові (n=20)			1,24±0,22	0,64±0,15	2,52±0,39
ACE	II, n=50 (20,1)	1	1,69±0,28	0,86±0,09	3,02±0,34
	I/D, n=130 (52,2)	2	1,61±0,25	0,89±0,11	3,61±0,46 p<0,05
	DD, n=69 (27,7)	3	1,55±0,26	0,92±0,08 p<0,05	3,81±0,45 p<0,05
AGTR1	AA, n=123 (49,4)	1	1,52±0,13	0,95±0,14	2,92±0,48
	AC, n=96 (38,5)	2	1,68±0,12 p<0,05	0,84±0,05	3,63±0,21
	CC, n=30 (12,1)	3	1,74±0,14 p<0,05	1,06±0,15 p<0,05 p ₂ =0,05	3,88±0,56
eNOS	GG, n=94 (37,8)	1	1,67±0,17	0,87±0,16	3,74±0,73
	TG, n=134 (53,8)	2	1,63±0,26	0,90±0,07 p=0,05	3,52±0,42
	TT, n=21 (8,4)	3	1,44±0,32	0,89±0,13	3,89±0,58
PPAR-γ2	12Ala, n=15 (6,0)	1	1,43±0,15	0,83±0,09	2,87±0,23
	Pro12Ala n=72 (28,9)	2	1,60±0,12	0,89±0,14	3,44±0,23
	Pro12, n=162 (65,1)	3	1,73±0,12 p-p ₁ <0,05	0,96±0,21	3,98±0,51 p-p ₁ <0,05
ADRB1	389Gly, n=25 (10,0)	1	1,49±0,09	0,95±0,06 p<0,04	3,62±0,32
	Arg389Gly, n=102 (41,0)	2	1,63±0,17	0,81±0,05 p ₁ <0,05	3,44±0,29
	Arg389, n=122 (49,0)	3	1,69±0,13 p<0,05	0,97±0,13	3,88±0,44 p<0,05

PPAR-γ2 – на 10,1; 14,6 і 17,2% (p<0,05), у пацієнтів із GlyGly- і ArgArg-генотипів гена ADRβ1 – на 12,3 і 11,6% (p<0,05) та на 10,0; 12,6 і 11,8% (p<0,05) відповідно, що було невірогідно менше від показників після застосування комбінації препаратів ГДХТ та БРА II. Лікування ГДХТ і β₁-АБ зумовило збільшення кількості осіб із цільовим рівнем ЗХС на 14,7% (p=0,05): вірогідно у носіїв I/D-генотипу гена ACE (p=0,05), AA-генотипу гена AGTR1 (p=0,037) і ArgGly-генотипу гена ADRβ1 (p=0,045). Невірогідно збільшилася кількість осіб із цільовим вмістом у плазмі крові ХС ЛПНЩ на 17,7% (p>0,05).

Під впливом комбінованої терапії ГДХТ та іАСЕ (n=50) плазмовий рівень ЗХС, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ та ІА у хворих із I/D-генотипом гена ACE знизився на 9,6; 11,2; 12,7 і 13,7% (p<0,05) відповідно. Вірогідне зниження вмісту ЗХС, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ та ІА спостерігали у носіїв AC-генотипу гена AGTR1 на 8,2; 11,0 і 9,8% (p<0,05), у хворих із GG-генотипом гена eNOS – на 11,9; 15,5 і 10,9% (p<0,05), із TG- та TT-генотипами гена eNOS – на 11,5; 14,4; 12,8 і 12,0% (p<0,05) та на 12,1; 17,2 і 15,2% (p<0,05) відповідно, у пацієнтів із Pro-алелем гена PPAR-γ2 – на 8,3; 15,7 і 7,0% (p<0,05) та на 12,3; 13,5; 17,1 і 22,9% (p<0,05) відповідно, у хворих із GlyGly- і ArgArg-генотипів гена ADRβ1 – на 12,9; 15,8; 14,4 і 13,3% (p<0,05) та на 13,3; 16,5; 16,0 і 16,6% (p<0,05) відповідно, що було вагомніше, ніж під впливом лікування ГДХТ і β₁-АБ,

однак не відрізнялося від показників у разі застосування ГДХТ і БРА II (p>0,05). Терапія ГДХТ та іАСЕ сприяла збільшенню частки пацієнтів із цільовим рівнем ЗХС і ХС ЛПНЩ на 20 і 28% відповідно (p<0,001): вірогідно у носіїв I/D-генотипу гена ACE (p<0,001), A-алеля гена AGTR1 (p≤0,015), G-алеля гена eNOS (p≤0,014), Pro-алеля гена PPAR-γ2 (p≤0,011) та Arg-алеля гена ADRβ1 (p≤0,025).

Комбінована терапія БКК і БРА II (n=15) упродовж 9–12 міс сприяла зниженню рівня ЗХС, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ та ІА у носіїв DD-генотипу гена ACE на 11,5; 10,7; 15,5 і 15,6% (p<0,05) відповідно, що однак не відрізнялося вірогідно від показників у хворих за даним геном після проведення терапії комбінаціями препаратів із ГДХТ (p>0,05). Зниження плазмового вмісту ЗХС, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ та ІА під впливом лікування БКК і БРА II було вірогідним у носіїв C-алеля гена AGTR1, G-алеля гена eNOS, ProPro-генотипу гена PPAR-γ2 та GlyGly- і ArgArg-генотипів гена ADRβ1 (p<0,05) і сильнішим, ніж у разі застосування комбінацій препаратів із ГДХТ, однак вагомо не відрізнялося від них (p>0,05). Лікування БКК і БРА II зумовило збільшення кількості осіб із цільовим рівнем ЗХС на 46,7% (p<0,001): вірогідно у носіїв DD-генотипу гена ACE (p<0,001). Частка осіб із цільовим рівнем ХС ЛПНЩ збільшилася на 26,6% (p=0,002): вірогідно у носіїв DD-генотипу гена ACE (p=0,002), GG-генотипу гена eNOS (p=0,024), із погра-

ничим значенням у носіїв AA-генотипу гена AGTR1 та ArgArg-генотипу гена ADRβ1 ($p=0,052$).

Тривала терапія БКК і β_1 -АБ ($n=15$) у носіїв DD-генотипу гена ACE сприяла зниженню рівня ЗХС, ХС ЛПНЩ та ІА на 9,8; 12,9 і 12,1% ($p<0,05$) відповідно, що було невірогідно вагоміше (за зниженням вмісту ЗХС і ХС ЛПНЩ), ніж після терапії хворих за даним геном комбінаціями препаратів із ГДХТ. Аналогічну картину спостерігали у носіїв С-алеля гена AGTR1 (краще – за СС-генотипу), Pro-алеля гена PPAR- $\gamma 2$, GlyGly- і ArgArg-генотипів гена ADRβ1, яке вірогідно не відрізнялося після терапії хворих за даним геном комбінаціями препаратів із ГДХТ і було дещо гіршим, ніж після лікування БКК і БРА II ($p>0,05$). Терапія БКК і β_1 -АБ сприяла невірогідному (на 20%) збільшенню частки пацієнтів із цільовим рівнем ЗХС ($p>0,05$). Кількість пацієнтів із цільовим вмістом ХС ЛПНЩ після лікування БКК і β_1 -АБ збільшилася на 13,3% ($p=0,005$): вірогідно у носіїв DD-генотипу гена ACE ($p=0,005$), TG-генотипу гена eNOS ($p=0,002$) і ProPro-генотипу гена PPAR- $\gamma 2$ ($p=0,024$).

Під впливом комбінованої терапії БКК та iACE ($n=27$) у носіїв DD-генотипу гена ACE плазмовий рівень ЗХС, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ та ІА знизився на 12,8; 15,2; 17,6 і 20,4% ($p<0,05$) відповідно, що вірогідно відрізнялося від показників після терапії хворих за даним геном комбінаціями препаратів із ГДХТ ($p<0,05$), а зниження вмісту ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ та ІА було достовірно суттєвішим, ніж після терапії хворих із застосуванням БКК і β_1 -АБ ($p<0,05$). Зниження аналогічних показників під впливом терапії БКК та iACE виявили за генотипами генів AGTR1 (краще С-алеля), eNOS (краще Т-алеля), PPAR- $\gamma 2$ (краще Pro-алеля) та ADRβ1 (краще у носіїв GlyGly- і ArgArg-генотипів), які були вагомішими, ніж у разі застосування комбінацій із ГДХТ ($p<0,05$), особливо ГДХТ і β_1 -АБ ($p\leq 0,03$). Лікування БКК та iACE упродовж 9–12 міс сприяло збільшенню кількості осіб із цільовим рівнем ЗХС і ХС ЛПНЩ на 37,0 і 37,1% відповідно ($p<0,001$): вірогідно у носіїв DD-генотипу

гена ACE ($p<0,001$), незалежно від генотипу генів AGTR1 та ADRβ1 ($p\leq 0,009$), G-алеля гена eNOS ($p\leq 0,001$) і Pro-алеля гена PPAR- $\gamma 2$ ($p\leq 0,001$).

Зміни ліпідного профілю у хворих з ЕАГ ($n=22$) під впливом комбінованого фармакогенетично детермінованого лікування впродовж 9–12 міс із додатковим призначенням аторвастатину наведено в табл. 3. Плазмовий рівень ЗХС, ХС ЛПДНЩ і ХС ЛПНЩ у хворих з ЕАГ (II стадії, носіїв D-алеля гена ACE, без супутнього ЦД 2-го типу) до лікування був вище нормального і відповідав середньостатистичному показнику в даній групі (див. табл. 1, 2). Виявлено вірогідне зниження плазмового рівня ЗХС та ХС ЛПНЩ у хворих з ЕАГ із додатковим призначенням аторвастатину у порівнянні з такими у пацієнтів після застосування базової комбінації препаратів ($p_1\leq 0,05$), вміст ХС ЛПДНЩ достовірно додатково знизився тільки у хворих, яким проводили базову терапію БКК і БРА II ($p=0,033$), при невірогідному зростанні рівня ХС ЛПВЩ ($p>0,05$). Розрахований ІА вірогідно додатково зменшився у групі хворих, яким призначали базову терапію ГДХТ і БРА II і БКК та iACE ($p<0,05$) відповідно, із пограничним значенням після прийому БКК і БРА II та БКК і β_1 -АБ ($p=0,05$) відповідно.

Ефективність лікування за частотою досягнення цільового рівня ЗХС (<5 ммоль/л) та ХС ЛПНЩ (<3 ммоль/л) залежно від поліморфізму аналізованих генів наведено на рис. 1–5. Залежно від I/D-поліморфізму гена ACE (див. рис. 1) у носіїв II-генотипу кількість осіб із цільовим рівнем ЗХС та ХС ЛПНЩ збільшилася на 26,1% ($p=0,034$) і 33,3%, у носіїв I/D-поліморфізму – на 17,7% ($p=0,048$) і 22,5% ($p=0,007$), у хворих із DD-поліморфізмом – на 35,1% ($p=0,044$) і 28,1% відповідно. Залежно від A1166C-поліморфізму гена AGTR1 (див. рис. 2) кількість осіб із цільовим рівнем ЗХС та ХС ЛПНЩ серед носіїв AA-генотипу збільшилася на 27,7% ($p=0,04$) і 36,2% ($p=0,003$), AC-генотипу – на 16,5 і 12,7%, CC-генотипу – на 35,7 і 32,1% відповідно. Залежно від T894G-поліморфізму гена eNOS (див. рис. 3) серед носіїв GG-генотипу частка осіб із цільовим

Таблиця 3
Вплив комбінованої фармакогенетично детермінованої терапії із додатковим призначенням АС упродовж 9–12 міс на показники ліпідного спектра плазми крові у хворих з ЕАГ

Комбінація препаратів ($n=22$)	ЗХС, ммоль/л	ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	ХС ЛПНЩ, ммоль/л	ІА, ум. од.
Контроль ($n=20$)	4,49 $\pm$ 0,50	0,64 $\pm$ 0,15	2,52 $\pm$ 0,39	2,11 $\pm$ 0,48
ГДХТ + БРА II + АС ($n=5$)	4,72 $\pm$ 0,30 $p_1=0,004$ $p_2<0,01$	0,70 $\pm$ 0,06 $p_2<0,02$	2,76 $\pm$ 0,25 $p_1<0,05$ $p_2<0,01$	2,69 $\pm$ 0,34 $p_1<0,05$ $p_2<0,003$
ГДХТ + β_1 -АБ + АС ($n=4$)	4,85 $\pm$ 0,25 $p_1<0,05$ $p_2<0,01$	0,75 $\pm$ 0,05 $p_2<0,04$	2,83 $\pm$ 0,19 $p_1=0,05$ $p_2<0,01$	2,81 $\pm$ 0,26 $p_2<0,01$
ГДХТ + iACE + АС ($n=5$)	4,52 $\pm$ 0,29 $p_1<0,05$ $p_2<0,001$	0,64 $\pm$ 0,07 $p_2<0,01$	2,62 $\pm$ 0,24 $p_1=0,038$ $p_2<0,005$	2,59 $\pm$ 0,23 $p_2<0,005$
БКК + БРА II + АС ($n=20$)	4,75 $\pm$ 0,26 $p_1<0,05$ $p_2<0,01$	0,68 $\pm$ 0,05 $p_1=0,033$ $p_2<0,01$	2,83 $\pm$ 0,22 $p_1<0,05$ $p_2<0,03$	2,80 $\pm$ 0,32 $p_1=0,05$ $p_2<0,01$
БКК + β_1 -АБ + АС ($n=20$)	4,89 $\pm$ 0,17 $p_1<0,05$ $p_2<0,01$	0,72 $\pm$ 0,04 $p_2<0,01$	2,90 $\pm$ 0,15 $p_1=0,05$ $p_2<0,01$	2,85 $\pm$ 0,28 $p_1=0,05$ $p_2<0,01$
БКК + iACE + АС ($n=4$)	4,61 $\pm$ 0,23 $p_1<0,05$ $p_2<0,001$	0,65 $\pm$ 0,06 $p_2<0,01$	2,70 $\pm$ 0,18 $p_1<0,05$ $p_2<0,01$	2,66 $\pm$ 0,29 $p_1=0,043$ $p_2<0,005$

Примітки: p – вірогідність різниці показників відносно контролю; p_1 – вірогідність різниці показників відносно таких без застосування АС; p_2 – вірогідність різниці показників відносно стану до лікування; АС – аторвастатин; n – кількість спостережень.

рівнем ЗХС та ХС ЛПНЩ зросла на 24,4 і 23,0%, у хворих із TG-генотипом – на 23,7% ($p=0,004$) і 29,1% ($p<0,001$), із TT-генотипом – на 29,4 і 23,5% відповідно. Залежно від Pro12Ala-поліморфізму гена PPAR- $\gamma 2$ (див. рис. 4) кількість осіб із цільовим рівнем ЗХС та ХС ЛПНЩ серед носіїв AlaAla-генотипу збільшилася на 33,4 і 33,3% ($p<0,001$), ProAla-генотипу – на 25,8 і 27,4%, ProPro-генотипу – на 22,6 і 25,0% відповідно ($p<0,001$). Залежно від Arg389Gly-поліморфізму гена ADR $\beta 1$ (див. рис. 5) серед носіїв ArgArg-генотипу частка осіб із цільовим рівнем ЗХС та ХС ЛПНЩ у плазмі крові збільшилася на 24,0% ($p=0,013$) і 23,9% ($p=0,01$), ArgGly-генотипу – на 21,7 і 26,5%, GlyGly-поліморфізму – на 36,4 і 36,3% відповідно.

Середньодобові показники САТ₂₄ і ДАТ₂₄ корелювали ($r=0,48-0,66$) із рівнем ЗХС і ХС ЛПНЩ крові у носіїв DD-генотипу гена ACE ($p\leq 0,031-0,002$), негативно впливаючи ($r=-0,50-0,54$) на вміст ХС ЛПНЩ у хворих із CC-генотипом гена AGTR1 ($p\leq 0,035$); ДАТ₂₄ асоціювався зі зростанням вмісту ХС ЛПНЩ ($r=0,75$; $p=0,05$) та зниженням – ХС ЛПНЩ у пацієнтів із GG-генотипом гена eNOS ($r=-0,87$; $p=0,011$), Pro-алелем гена PPAR- $\gamma 2$ ($p<0,05$) та GlyGly-генотипом гена ADR $\beta 1$ ($r=-0,37$; $p=0,036$), а також сприяло підвищенню рівня ХС ЛПНЩ у хворих із ProPro-генотипом гена PPAR- $\gamma 2$ ($r=0,89$; $p=0,043$).

Таким чином, під впливом тривалого фармакогенетично детермінованого лікування цільового рівня ЗХС у плазмі крові (<5 ммоль/л) досягнуто у 114 (56,7%) осіб на відміну від 65 (32,3%) до лікування ($p<0,001$). Вміст ХС ЛПНЩ після терапії досяг цільового значення (<3 ммоль/л) у 111 (55,2%) осіб на відміну від 58 (28,8%) до лікування ($p<0,001$). Комбінацію препаратів БКК і БРА II визнано вірогідно кращою за ефективністю досягнення цільового плазматичного рівня ЗХС і ХС ЛПНЩ, ніж комбінацію ГДХТ та іАСЕ ($p=0,008$ і $p=0,012$ відповідно) і ГДХТ та β_1 -АБ ($p<0,001$); комбінація препаратів ГДХТ та іАСЕ була вірогідно кращою за частотою досягнення цільового рівня ЗХС та ХС ЛПНЩ, ніж БКК і β_1 -АБ ($p=0,039$ і $p=0,04$ відповідно).

Отримані нами дані узгоджуються з результатами Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study (США), в яких теж не було відзначено вірогідної різниці за рівнем ліпідів (ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ароВ) між генотипами гена ACE у хворих з ЕАГ та інфарктом міокарда в анамнезі до лікування; при цьому в носіїв DD-генотипу відзначено кращу відповідь на терапію флувастатином [25]. Не зовсім узгоджуються наші результати із даними A.V. Lapierre et al. [12], які виявили дещо вищі рівні ЗХС, ХС ЛПНЩ та ІМТ у носіїв AC-генотипу гена AGTR1 у хворих з ЕАГ і обтяженим АГ сімейним анамнезом.

Досить суперечливими є порівняння стосовно гена eNOS: наші результати узгоджуються із твердженнями, що Т-алель гена eNOS асоціюється з АГ та ендотеліальною дисфункцією і не має чіткої залежності з рівнем ліпідів крові [34], та не співпадають із даними C. Hu et al. [15], які встановили, що наявність Т-алеля гена eNOS асоціюється із гіперхолестеринемією ($OR=0,66$; $p=0,025$), а D-алеля гена ACE – із гіпертригліцеридемією ($OR=0,72$; $p=0,033$).

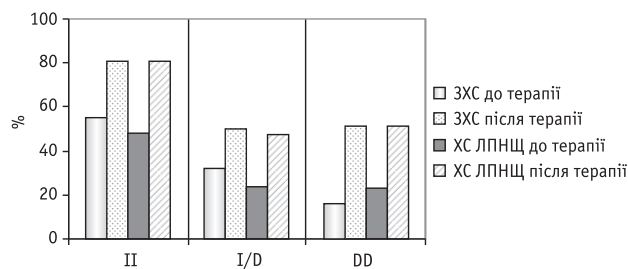


Рис. 1. Ефективність фармакогенетично детермінованої терапії залежно від I/D-поліморфізму гена ACE за частотою (%) досягнення цільового рівня ЗХС (<5 ммоль/л) та ХС ЛПНЩ (<3 ммоль/л)

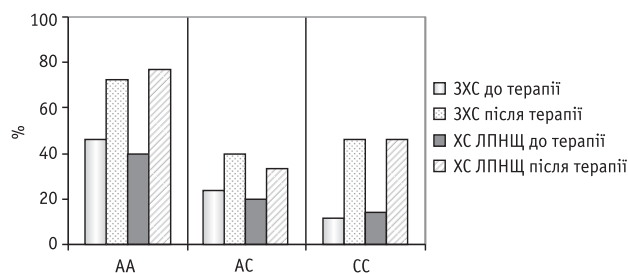


Рис. 2. Ефективність фармакогенетично детермінованої терапії залежно від A1166C-поліморфізму гена AGTR1 за частотою (%) досягнення цільового рівня ЗХС (<5 ммоль/л) та ХС ЛПНЩ (<3 ммоль/л)

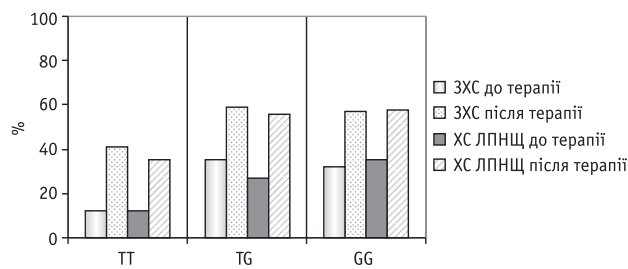


Рис. 3. Ефективність фармакогенетично детермінованої терапії залежно від T894G-поліморфізму гена eNOS за частотою (%) досягнення цільового рівня ЗХС (<5 ммоль/л) та ХС ЛПНЩ (<3 ммоль/л)

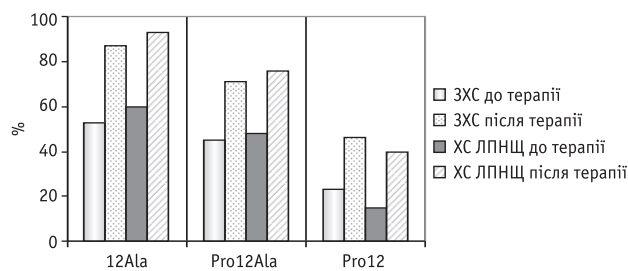


Рис. 4. Ефективність фармакогенетично детермінованої терапії залежно від Pro12Ala-поліморфізму гена PPAR- $\gamma 2$ за частотою (%) досягнення цільового рівня ЗХС (<5 ммоль/л) та ХС ЛПНЩ (<3 ммоль/л)

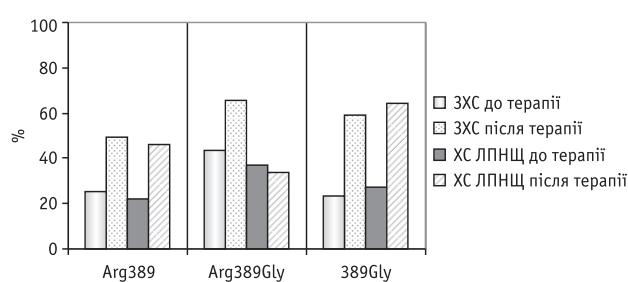


Рис. 5. Ефективність фармакогенетично детермінованої терапії залежно від Arg389Gly-поліморфізму гена ADR $\beta 1$ за частотою (%) досягнення цільового рівня ЗХС (<5 ммоль/л) та ХС ЛПНЩ (<3 ммоль/л)

Окремі автори відзначили вірогідно вищі рівні сироваткових ТГ у жінок із Ala-алелем гена PPAR- γ 2 ($p=0,001$), а також більш високий вміст «small density 4–7» ЛПНЩ (sdLDL 4–7) ($p=0,002$), ніж у носіїв ProPro-генотипу [14]. Деякі інші дані отримали B. Bendlova et al. (Чехія) [31] за результатами обстеження здорових осіб без/із сімейним анамнезом щодо ЦД 2-го типу: не виявлено змін ліпідного профілю залежно від генотипів гена PPAR- γ 2, однак вміст вільних жирних кислот у жінок – носіїв ProPro-генотипу істотно впливав на базальний рівень глюкози, лептину, ТГ, ХС ЛПНЩ і чутливість до інсуліну, що доводило захисну роль наявності Ala-алеля, де такого впливу не було, навіть у разі сімейного анамнезу щодо ЦД 2-го типу.

Невелика кількість робіт присвячена розвитку метаболічних порушень та поліморфізму гена ADR β 1. Вищий ІА та нижчий рівень ХС ЛПНЩ у жінок – носіїв ArgArg-генотипу гена ADR β 1 частково підтверджують дані деяких авторів за вмістом ЗХС у плазмі крові та більшою контр-активністю міокарда на введення добутаміну [13, 29].

Застосування статинів вагомо покращило ситуацію. Так, у Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), виконаному за участю 4444 пацієнтів із дисліпідемією з метою вторинної профілактики ІХС, під впливом терапії симвастатином упродовж 5 років спостерігали зниження загальної смертності від ІХС на 42%, зниження частоти основних серцево-судинних ускладнень на 37%, потреби в коронарній реваскуляризації на 37% [32]. За результатами Heart Protection Study (HPS) зниження рівня ЗХС та ХС ЛПНЩ внаслідок прийому симвастатину сприяло вірогідному покращенню прогнозу у пацієнтів із ІХС і ЦД 2-го типу [30]. У рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні PROVE-IT ($n=4162$ хворих із гострим коронарним синдромом) [24] та Treating to New Targets Study (TNT) ($n=10\,001$ пацієнт із ІХС) [36] аторвастатин у дозі 80 мг/добу виявився ефективнішим щодо зниження рівня ХС ЛПНЩ до 1,6–2 ммоль/л проти 2,5 ммоль/л ($p<0,05$), зниження ризику серцево-судинних подій на 15–27% ($p<0,005$) та цереброваскулярних ускладнень на 31% ($p=0,037$). Однак відомості щодо ефективності застосування статинів залежно від поліморфізму аналізованих генів у доступних джерелах літератури відсутні.

Дані впливу фармакогенетично детермінованого лікування хворих з ЕАГ на ліпідний профіль за поліморфізмом 5 генів отримано нами вперше. За прогнозами експертів [16, 22, 26, 27, 35], фармакогенетичний підхід дасть можливість уникнути розвитку серйозних побічних ефектів препаратів, досягти максимального терапевтичного результату і є одним із найперспективніших на сучасному етапі розвитку практичної медицини.

Висновки

1. Серед хворих з ЕАГ групами ризику щодо порушення ліпідного профілю є носії СС-генотипу гена AGTR1, ProPro-генотипу гена PPAR- γ 2 та ArgArg-генотипу гена ADR β 1. Не встановлено чіткої залежності змін вмісту ліпідів крові та поліморфізму I/D гена ACE, T894G гена eNOS.

2. Фармакогенетично детерміноване лікування впродовж 9–12 міс сприяло нормалізації вмісту ЗХС і ХС ЛПНЩ у 24,4 і 26,4% пацієнтів відповідно ($p<0,001$): під впливом ГДХТ і БРА II частка пацієнтів із нормальним рівнем ЗХС та ХС ЛПНЩ збільшилась на 23,3 і 28,3% відповідно ($p<0,001$), вірогідно у носіїв II-генотипу гена ACE, AA-генотипу гена AGTR1, G-алеля гена eNOS, Pro-алеля гена PPAR- γ 2 і ArgArg-генотипу гена ADR β 1 ($p\leq 0,014$); після ГДХТ і β_1 -АБ кількість осіб із цільовим рівнем ХС ЛПНЩ невірогідно збільшилась на 17,7% ($p>0,05$), погранично із цільовим рівнем ЗХС – на 14,7% ($p=0,05$); після ГДХТ та iACE – на 20 і 28% відповідно ($p<0,001$), вірогідно у носіїв I/D-генотипу гена ACE, A-алеля гена AGTR1, G-алеля гена eNOS, Pro-алеля гена PPAR- γ 2 та Arg-алеля гена ADR β 1 ($p\leq 0,025$); після БКК і БРА II – на 46,7% ($p<0,001$) і 26,6% ($p=0,002$) відповідно, вірогідно у носіїв DD-генотипу гена ACE, додатково за рівнем ХС ЛПНЩ – у хворих із GG-генотипом гена eNOS із пограничним значенням у носіїв AA-генотипу гена AGTR1 та ArgArg-генотипу гена ADR β 1 ($p\leq 0,052$); після БКК і β_1 -АБ частка пацієнтів із цільовим рівнем ЗХС невірогідно збільшилась на 20,0% ($p>0,05$) при достовірному зростанні частоти цільового рівня ХС ЛПНЩ на 13,3% ($p=0,005$); після БКК і iACE – на 37,0 і 37,1% відповідно ($p<0,001$), вірогідно у носіїв DD-генотипу гена ACE, G-алеля гена eNOS, Pro-алеля гена PPAR- γ 2, незалежно від генотипу генів AGTR1 та ADR β 1 ($p\leq 0,001$).

3. Додаткове призначення інгібітора КоА-редуктази аторвастатину до базової комбінації препаратів сприяло вагомому зниженню рівня ЗХС та ХС ЛПНЩ на 8,7–14,0% ($p\leq 0,05$ – $0,002$).

4. Комбінація препаратів БКК і БРА II є вірогідно кращою за ефективністю досягнення цільового плазматичного рівня ЗХС і ХС ЛПНЩ, ніж комбінація ГДХТ та iACE ($p=0,008$ і $p=0,012$ відповідно) і ГДХТ та β_1 -АБ ($p<0,001$); комбінація препаратів ГДХТ та iACE є вірогідно кращою за частотою досягнення цільового рівня ЗХС та ХС ЛПНЩ, ніж БКК і β_1 -АБ ($p=0,039$ і $p=0,04$ відповідно).

Перспектива даного дослідження полягає в аналізі впливу фармакогенетично детермінованого лікування хворих з ЕАГ на показники обміну вуглеводів.

Список літератури

1. 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.
2. 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.
3. Поліморфізм гена рецептора ангіотензину 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.

4. Полиморфизм T-786C промотора гена ендотеліальної NO-синтази: зв'язь з ефективністю тромболітичної терапії у пацієнтів з острым інфарктом міокарда / А.Н. Пархоменко, С.Н. Кожухов, Я.М. Лутай [и др.] // Укр. мед. часопис. – 2008. – № 4 (66). – С. 20–23.
5. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії // Артеріальна гіпертензія. – 2009. – № 1. – С. 38–75.
6. 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.
7. Сидорчук Л.П. Інсулінорезистентність і поліморфізм генів ACE, AGTR1, ADRβ1, eNOS та PPAR-γ2 у хворих на артеріальну гіпертензію / Л.П. Сидорчук // Кровообіг та гемостаз. – 2008. – № 3. – С. 27–33.
8. 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.
9. 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.
10. Тихонова С.А. Поліморфізм генів рецептора ангіотензину 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.
11. Целуйко В.І. Влияние типа I/D полиморфизма гена АПФ на антигипертензивную эффективность ингибиторов АПФ и сартанов у больных с артериальной гипертензией / В.І. Целуйко, О.В. Пелецкая // Серце і судини. – 2008. – № 4. – С. 47–52.
12. Angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism and essential hypertension in San Luis / A.V. Lapiere, M.E. Arce, J.R. Lopez [et al.] // Biocell. – 2006. – Vol. 30, № 3. – P. 447–455.
13. Association of beta (1)-adrenergic receptor gene polymorphisms with left ventricular hypertrophy in human essential hypertension / C. Fu, H. Wang, S. Wang [et al.] // Clin. Biochem. – 2008. – Vol. 15. – P. 392–397.
14. Association of Pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 gene with small dense low-density lipoprotein in the general population / T. Hamada, K. Kotani, K. Tsuzaki [et al.] // Metabolism. – 2007. – Vol. 56, № 10. – P. 1345–1349.
15. Association between polymorphisms of ACE, B2AR, ANP and eNOS and cardiovascular diseases: a community-based study in the Matsu area / C.J. Hu, C.H. Wang, J.H. Lee [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. – 2007. – Vol. 45, № 1. – P. 20–25.
16. Cadman P.E. Pharmacogenomics of hypertension / P.E. Cadman, D.T. O'Connor // Current Opin. Nephrol. Hypertension. – 2003. – Vol. 12. – P. 61–70.
17. Cardiovascular pharmacogenetics in the SNP era / V. Mooser, D.M. Waterworth, T. Isenhour, L. Middleton // J. Thromb. Haemost. – 2003. – Vol. 1, Is. 7. – P. 1398–1402.
18. 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.
19. Endothelial nitric oxide synthase genotype and ischemic disease. Meta-analysis of 26 studies involving 23028 subjects / J.P. Casas, L.E. Bautista, S.E. Humphries, A.D. Hingorani // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 1359–1365.
20. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) / Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report // Circulation. – 2002. – Vol. 106, № 25. – P. 3143–3421.
21. Gene polymorphism of the renin-angiotensin system in relation to hypertension and parental history of myocardial infarction and stroke: the PEGASE Study / L. Tiret, H. Blanc, J.B. Ruidavets [et al.] // J. Hypertension. – 1998. – Vol. 16. – P. 37–44.
22. 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.
23. High density level lipoprotein cholesterol regulates endothelial progenitor cells by increasing eNOS and preventing apoptosis / Raza Noor, Umar Shuaib, Chen Xu Wang [et al.] // Atherosclerosis. – 2007. – Vol. 192. – P. 92–99.
24. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes / C.P. Cannon, E. Braunwald, C.H. McCabe [et al. 22 Investigators of PROVE IT Study] // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350 (15). – P. 1495–1504.
25. Interactions between angiotensin-I converting enzyme insertion/deletion polymorphism and response of plasma lipids and coronary atherosclerosis to treatment with fluvastatin. The lipoprotein and coronary atherosclerosis study / J. Ali Marian, Faye Safavi, Laura Ferlic [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 35. – P. 89–95.
26. 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.
27. Ioannidis J.P.A. Limits to forecasting in personalized medicine: an overview / J.P.A. Ioannidis // Int. J. Forecast. – 2009. – Vol. 159. – P. 168–170.
28. Lipids profile and insulin resistance (IR) changes under long-term pharmacogenetically determined treatment in relation to polymorphisms of ACE, AGTR1, eNOS,

- PPAR-g2, ADRB1 genes / L.P. Sydorchuk, K.M. Amosova, V.P. Pishak [et al.] // J. Hypertension. – 2010. – Vol. 28 (A). – P. 344–345.
29. Michael A. Pacanowski. PharmGKB Submission Update: IX. ADRB1 Gene Summary / A. Michael Pacanowski, Julie A. Johnson // Pharm. Rev. – 2007. – Vol. 59, № 1. – P. 2–4.
 30. MRS/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial / R. Collins, J. Armitage, S. Parish [et al.] Heart Protection Study Collaborative Group // Lancet. – 2003. – Vol. 361 (9374). – P. 2005–2016.
 31. PPARgamma2 Pro12Ala polymorphism in relation to free fatty acids concentration and composition in lean healthy Czech individuals with and without family history of diabetes type 2 / B. Bendlova, D. Vejrazkova, J. Vcelak [et al.] // Physiol. Res. – 2008. – Vol. 57 (Suppl. 1). – P. 1827–1835.
 32. Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels. Subgroup analysis in the Scandinavian Simvastatin Survival Study / S.M. Haffner, C.M. Alexander, T.J. Cook [et al.] // Arch. Intern. Med. – 1999. – Vol. 159 (2). – P. 213–219.
 33. Renal Function Dependent Association of AGTR1 Polymorphism (A1166C) and Electrocardiographic Left-Ventricular Hypertrophy / D.J. Tom Smilde, W. Mike Zuurman, L. Hans Hillege [et al.] // Am. J. Hypertension. – 2007. – Vol. 20, № 10. – P. 1097–1103.
 34. Sampaio M.F. AMI is associated with polymorphisms in the NOS3 and FGB but not in PAI-1 genes in young adults / M.F. Sampaio, M.H. Hirata, R.D. Hirata // Clin. Chim. Acta. – 2007. – Vol. 377, № 1–2. – P. 154–162.
 35. Scheuner M.T. Delivery of genomic medicine for common chronic adult diseases: a systematic review / M.T. Scheuner, P. Sieverding, P.G. Shekelle // JAMA. – 2008. – Vol. 299. – P. 1320–1334.
 36. Shepherd J. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to the New Targets (TNT) Study / J. Shepherd, P. Barter, P. Deedwania // Diabetes Care. – 2006. – Vol. 29 (6). – P. 1220–1226.
 37. Wu K. The association between polymorphism of renin-angiotensinogen genes and hypertension in Chinese / K. Wu, Q. Ye, L. Xie // J. Hypertension. – 1999. – Vol. 17 (suppl. 3). – P. 297.

Влияние фармакогенетически детерминированного лечения на липидный профиль у больных с эссенциальной артериальной гипертензией

Л.П. Сидорчук

РЕЗЮМЕ. Исследовано изменение липидного профиля у больных с эссенциальной артериальной гипертензией в зависимости от полиморфизма I/D гена ангиотензинпревращающего фермента, A1166C гена ангиотензина II рецептора первого типа (AGTR1), Arg389Gly гена β_1 -адренорецептора (ADRB1), T894G гена эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), Pro12Ala гена ядерного рецептора γ_2 активатора пролифератора пероксисом (PPAR- γ_2). Фармакогенетически детерминированное лечение в течение 9–12 мес способствовало нормализации уровня общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) у 24,4 и 26,4% пациентов соответственно ($p < 0,001$). Дополнительное назначение ингибитора КоА-редуктазы аторвастатина к базовой комбинации препаратов обусловило более достоверное снижение уровня ОХС и ХС ЛПНП на 8,7–14,0% ($p \leq 0,05$ –0,002).

Ключевые слова: фармакогенетика, артериальная гипертензия, полиморфизм генов, липиды.

Effects of pharmacogenetically determined treatment on the lipid profile in patients with essential arterial hypertension

L.P. Sydorchuk

SUMMARY. We have assessed lipid profile changes in the patients with essential arterial hypertension depending on the polymorphism of I/D in the angiotensin-converting enzyme gene, A1166C in the gene of the first type receptor of angiotensin II (AGTR1), T894G in the gene of endothelial NO-synthase (eNOS), Arg389Gly in the gene of β_1 -adrenergic receptor (ADRB1), Pro12Ala in the gene of peroxisome proliferators-activated receptor- γ_2 (PPAR- γ_2). The pharmacogenetically determined treatment during 9–12 months normalized plasma total cholesterol level (TC) and level low density lipoproteins cholesterol (LDL-C) level respectively in 24.4% and 26.4% patients ($p < 0.001$). Additional administration of Ko-A reductase inhibitor, Atorvastatin, to basic drug combination caused a more significant decrease of TC and LDL-C by 8.7–14.0% ($p \leq 0.05$ –0.002).

Key words: pharmacogenetic, arterial hypertension, genetic polymorphism, lipids.

Адреса для листування:

Лариса Петрівна Сидорчук

58029, Чернівці, просп. Незалежності, 123/74

УДК 616.379-008.64:612.172-014.3

В.Є. Кондратюк

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

Формування електричної негомогенності міокарда у хворих на цукровий діабет 2-го типу

АНОТАЦІЯ

З метою вивчення особливостей формування електричної негомогенності міокарда обстежено 20 хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу і 34 практично здорові особи. Проведено електрокардіографію високого підсилення (ЕКГ ВП), доплер-ехокардіографію, дуплексне сканування загальних сонних артерій і векторелектрокардіографію. У хворих на ЦД виявлено значне порушення електричної гомогенності передсердь і шлуночків, що проявлялося погіршенням результатів ЕКГ ВП, більш високою частотою ранніх і пізніх потенціалів передсердь (відповідно 80 і 85%), а також пізніх потенціалів шлуночків (50%). У цих хворих електрична негомогенність міокарда пов'язана з порушеннями структурно-функціонального стану артерій еластичного типу, що проявлялося збільшенням товщини стінок загальної сонної артерії та їхньої ригідності. Для хворих на ЦД порівняно зі здоровими особами характерні підвищення артеріального тиску, збільшення маси міокарда лівого шлуночка (ЛШ), ступеня гіпертрофії ЛШ, концентричне ремоделювання ЛШ, більші розміри правих і лівих відділів серця, погіршення систолодіастолічної функції ЛШ, що супроводжувалося відсутністю відповідного зростання біоелектричної активності міокарда та порушенням процесу реполяризації шлуночків.

Ключові слова:

ЕКГ високого підсилення, цукровий діабет, електрична негомогенність міокарда.

Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу у період пізнього онтогенезу залишається не тільки найчастішою супутньою патологією ішемічної хвороби серця (ІХС), артеріальної гіпертензії (АГ), серцевої недостатності, гострого та хронічного порушення мозкового кровообігу, ренальної недостатності, але й є одним із основних чинників виникнення даних кардіоваскулярних ускладнень [8, 16, 21]. Найхарактернішим ураженням у хворих на ЦД є діабетична кардіоміопатія, формування якої досить часто поєднується з порушеннями серцевого ритму [7, 17, 22]. Саме серцеві аритмії визначають рівень серцево-судинної смертності та інвалідизації як за рахунок шлуночкової та передсердної тахіаритмії, так і внаслідок високого ризику раптової серцевої смерті, що обумовлює вагомість даної медико-соціальної проблеми [6, 23, 24, 26]. Відомо, що однією з передумов розвитку серцевих аритмій вважається формування електричної негомогенності міокарда (ЕНМ), ознаками якої (поряд з дисперсією зубця *P* і інтервалів *QRS* і *Q-T*, альтернацією зубців *P* і *T* на стандартній ЕКГ) є ранні та пізні потенціали передсердь і шлуночків (відповідно РПП та ППП і РПШ та ППШ) [13, 20, 27]. Даний електрофізіологічний феномен можна зареєструвати лише за використання ЕКГ високого

підсилення (ЕКГ ВП) [5, 14, 25, 30]. Їхню високу позитивну і негативну прогностичну цінність щодо виявлення несприятливих кардіальних подій, тим більше у сукупності зі зниженою глобальною скоротливою здатністю, доведено насамперед у відношенні пацієнтів з ІХС, які перенесли гострий інфаркт міокарда, а також для хворих із аритмогенною дисплазією правого шлуночка та дилатаційною кардіоміопатією [11, 19]. Незважаючи на це, питання щодо чинників формування порушень електричної однорідності міокарда, що виникають в умовах формування «діабетичного серця», і дотепер залишаються відкритими. Слід зазначити, що розвиток ЕНМ має не тільки прогностичне значення, а й може виступати як одна із значних характеристик морфофункціонального стану серця загалом [1]. Вивчення механізмів розвитку порушень електричної гомогенності серця, тим більше у взаємозв'язку зі структурно-геометричною перебудовою та систолодіастолічною дисфункцією серця, може бути підставою для розробки заходів для попередження серцевих аритмій у пацієнтів із ЦД.

Мета дослідження – визначити особливості формування розладів електрофізіологічної однорідності міокарда у хворих на ЦД у порівнянні зі здоровими особами.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 20 хворих на ЦД (5 чоловіків і 15 жінок, середній вік $63,1 \pm 1,9$ року), у яких середня тривалість ЦД склала $10,1 \pm 2$ року. Пацієнтів із ЦД розділили за станом компенсації вуглеводного обміну: 30% – із задовільною компенсацією ЦД за рівнем глікемії і 70% – з недостатньою компенсацією ЦД; а також за ступенем тяжкості ЦД: легкий ступінь виявлено у 35%, а середній – у 65% осіб. Усі хворі на ЦД отримували стандартну цукрознижувальну терапію. Діагноз ЦД встановлювали відповідно до доповіді Комітету експертів ВООЗ «Цукровий діабет» на підставі анамнезу та у разі рівня глікемії натще 7 ммоль/л і вище, що відзначали під час неодноразових обстежень, або рівня глікемії $11,1 \text{ ммоль/л}$ і вище у разі випадкового дослідження [3]. У хворих на ЦД рівень глікемії натще досліджували з використанням ферментативного методу на апараті «Autolab 18» фірми «Boehringer Mannheim». Ступінь компенсації вуглеводного обміну оцінювали на підставі вираженості клінічних симптомів ЦД, визначаючи показники глікемії, добової глюкозурії та рівня глікозильованого гемоглобіну.

Контрольну групу склали 34 здорові особи (12 чоловіків і 22 жінок, середній вік $67,1 \pm 1,3$ року). У процесі дослідження до цієї категорії не включали хворих із порушеннями серцевого ритму, серцевою недостатністю, вадами серця, онкологічними, аутоімунними, психічними, гематологічними, інфекційними, бронхолегеневими хворобами, ІХС та АГ. Для виключення серцево-судинних захворювань обстеженим проводили клінічне, лабораторне та інструментальне дослідження (велоергометрію та холтерівське моніторування ЕКГ).

У всіх обстежених вимірювали систолічний і діастолічний АТ (САТ і ДАТ відповідно), розраховуючи пульсовий АТ (ПАТ) і середньогемодинамічний АТ (АТсер.). Проводили ЕКГ ВП і векторелектрокардіографію (ВЕКГ). Допплерехокардіографію (доплер-ехоКГ) у стані спокою виконували за загальноприйнятими методиками на апараті Versa (Siemens, Німеччина). За допомогою датчиків з частотою 3,5 і 7,5 МГц оцінювали структурно-функціональні характеристики артерій – відповідно аорти (Ао) та загальних сонних артерій (а. carot.). Вимірювали діаметр аорти (D Ао), товщину інтими-медії правої (d) й лівої (s) загальних сонних артерій (ТІМ а. carot.). Розраховували відношення ТІМ правої та лівої загальних сонних артерій до їхнього діаметра (ТІМ/D а. carot.). Для аорти та загальних сонних артерій розраховували коефіцієнт розтяжності (DC) і коефіцієнт податливості (CC).

За даними доплер-ехоКГ визначали кінцево-систолічний і кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка (ЛШ), товщину міжшлуночкової перегородки (МШП) та задньої стінки (ЗС) ЛШ, розміри лівого передсердя (ЛП) і правого шлуночка (ПШ). Розраховували показники інтракардіальної гемодинаміки: кінцево-систолічний і кінцево-діастолічний об'єм (КСО і КДО відповідно), масу міокарда (ММ) ЛШ за методикою Penn, об'ємно-масове співвідношення (КДО/ММЛШ), відношення товщини стінок ЛШ до розміру його порожнини в діастолу

(ІР) і відношення розміру ЛП до кінцево-діастолічного розміру ЛШ (ЛП/КДР ЛШ). Величини КДО, КСО, ЛП і ММЛШ відносили до площі поверхні тіла, розраховуючи їхні індекси (І) – відповідно ІКДО, ІКСО, ІЛП, ІММЛШ. Гіпертрофію ЛШ (ГЛШ) виявляли при ІММ ЛШ $>125 \text{ г/м}^2$ для чоловіків і $>110 \text{ г/м}^2$ – для жінок, а гіпертрофію ЛП (ГЛП) – при ІЛП $>2,2 \text{ см/м}^2$. Геометричний тип ГЛШ визначали за ІР: якщо він $>0,42$, це розцінювали як концентричну геометрію (КГ), якщо $<0,42$ – як ексцентричну (ЕГ); при ІР $>0,42$ і ІММЛШ менше порогових значень констатували концентричне ремоделювання (КР), а в усіх інших випадках – нормальну геометрію (НГ). Розраховували подовжні (под.) і поперечні (попер.) розміри ЛП, ПП, ПШ і ЛШ в систолу (с) та діастолу (д), а також індекс сферичності ЛШ (ІСЛШд) як співвідношення коротко- та довговісьового діаметрів ЛШ. Виразовували параметри системної гемодинаміки: хвилинний об'єм кровообігу і ударний об'єм ЛШ (ХОК і УО ЛШ) та відповідні їм індекси – ударний (УІ) і серцевий (СІ); загальний периферичний судинний опір (ЗПСО), загальний еластичний опір артеріальної системи (Е_а) і частоту серцевих скорочень (ЧСС). Розраховували показники скоротливої функції серця: фракцію викиду (ФВ) і фракцію передньозаднього скорочення ЛП (ΔS_{лп}), а також діастолічної функції ЛШ (ДФЛШ): максимальну швидкість раннього (Е) і пізнього (А) наповнення ЛШ та їхнє співвідношення (Е/А). Визначали рівень міокардіального стресу (МС) і споживання міокардом кисню (СМК).

ВЕКГ виконували на апараті Megacart (Siemens), реєструючи її у трьох взаємно перпендикулярних площинах – горизонтальній, правій сагітальній і фронтальній (відповідно Н, Rs і F) за Synt. Frank. Розраховували величини максимальних векторів (MV) петель P, QRS і T (відповідно MV P, MV QRS і MV T) у кожній з площин та їхню сумарну величину (Sum) (відповідно Sum MV P, Sum MV QRS і Sum T).

ЕКГ реєстрували у 12 стандартних відведеннях. Аналізували такі показники: ЧСС, ектопічну активність, тривалість і амплітуду зубця P, тривалість інтервалів Q–T і QRS, наявність гіпертрофії лівих відділів серця.

Автоматично визначали дисперсію інтервалу Q–T як різницю між найбільшою та найменшою величиною даного показника, а також проводили корекцію дисперсії інтервалу Q–T залежно від ЧСС, використовуючи модифіковану формулу Bazett.

За допомогою ЕКГ ВП реєстрували РПП, ППП, РПШ і ППШ. Розраховували такі показники: для шлуночків – тривалість фільтрованого комплексу QRS (DFQRS, мс), середньоквадратичну амплітуду частотного спектра за перші (RMS40e) і останні (RMS40l) 40 мс комплексу QRS, тривалість низькоамплітудних (40 мкВ) сигналів на початку (LAS40e) та у кінці (LAS40l) комплексу QRS; для передсердь – тривалість фільтрованої хвилі P (DFiP, мс), середньоквадратичну амплітуду частотного спектра за перші (RMS20e) та останні (RMS20l) 20 мс хвилі P, тривалість низькоамплітудних (5 мкВ) сигналів на початку (D5e) та у кінці (D5l) хвилі P. Критеріями РПШ і

ППШ вважали наявність двох із трьох параметрів: $DFQRS > 120$ мс, $RMS40 < 20$ мкВ, $LAS40 > 38$ мс, а РПП і ППП – $DFiP \geq 120$ мс, $RMS20 < 3,5$ мкВ, $D5 > 15$ мс.

При статистичній обробці даних розраховували середні величини (M), їхні середні стандартні похибки (m) та достовірний 95% інтервал. Проводили кореляційний аналіз. Достовірність відмінності оцінювали за допомогою параметричного (за t -критерієм Стюдента для неперемішаних виборок) і непараметричного (χ^2 Пірсона) методів.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз порушень ЕКГ ВП показав, що у хворих на ЦД порівняно зі здоровими особами відзначено достовірне збільшення величин часових показників передсердної ЕКГ ВП $DFiP$, $D5e$ і $D5l$ (відповідно на 13,5; 58,3 і 40,6%) і зменшення амплітудного параметра $RMS20l$ (на 38,4%), що свідчить про погіршення електричної гомогенності міокарда передсердь за наявності даної ендокринопатії (табл. 1). Це проявлялося також більш частим виявленням РПП і ППП (маркерів ЕНМ передсердь) у хворих на ЦД у порівнянні зі здоровими особами (відповідно на 62,3 і 61,5%; $p < 0,001$), що може свідчити про, можливо, вищий ризик розвитку надшлуночкових порушень ритму серця.

Таблиця 1

Показники ЕКГ ВП і частота виявлення РПП, ППП, РПШ і ППШ у хворих на ЦД 2-го типу порівняно зі здоровими особами ($M \pm m$)

Показник	Група обстежених	
	Здорові ($n=34$)	ЦД ($n=20$)
$DFiP$, мс	112,29 $\pm$ 1,82	127,40 $\pm$ 2,80*
$D5e$, мс	20,88 $\pm$ 2,70	33,05 $\pm$ 4,20*
$D5l$, мс	28,09 $\pm$ 2,34	39,50 $\pm$ 3,39*
$RMS20e$, мкВ	3,09 $\pm$ 0,40	1,85 $\pm$ 0,18*
$RMS20l$, мкВ	2,03 $\pm$ 0,17	1,25 $\pm$ 0,16*
РПП, абс. ч. (%)	6 (17,7)	16 (80,0)*
ППП, абс. ч. (%)	8 (23,5)	17 (85,0)*
$DFQRS$, мс	87,88 $\pm$ 1,27	101,25 $\pm$ 3,84*
$LAS40e$, мс	23,71 $\pm$ 1,36	28,15 $\pm$ 1,64*
$LAS40l$, мс	29,65 $\pm$ 1,03	42,85 $\pm$ 4,74*
$RMS40e$, мкВ	54,25 $\pm$ 4,17	41,40 $\pm$ 3,77*
$RMS40l$, мкВ	47,38 $\pm$ 2,36	19,00 $\pm$ 2,08*
РПШ, абс. ч. (%)	–	–
ППШ, абс. ч. (%)	–	10 (50,0)*

Примітка (тут і в табл. 2–4): * $p < 0,05$ порівняно з показником у здорових осіб.

Подібні тенденції виявлено за результатами аналізу параметрів вентрикулярної ЕКГ ВП. Так, у хворих на ЦД порівняно з особами контрольної групи значення часових показників ($DFQRS$, $LAS40e$ і $LAS40l$) були достовірно

більшими (відповідно на 15,2; 18,7 і 44,5%), а амплітудних параметрів ($RMS40e$ і $RMS40l$) – меншими (відповідно на 23,7 і 59,9%), що говорить про збільшення вираженості порушень електричної гомогенності шлуночків (див. табл. 1). У здорових осіб РПШ і ППШ взагалі не реєстрували, а у хворих на ЦД ППШ реєстрували частіше (відповідно у кожного другого пацієнта), що більше, ніж отримано у іншому дослідженні (28%) [2]. Це можна пояснити включенням у наше дослідження пацієнтів у більш тяжкому стані за компенсацією та важкістю ЦД.

Слід зазначити, що вже проведено дослідження, які довели можливість використання методу ЕКГ ВП для діагностики діабетичної вегетативної нейропатії [4, 9]. Також існує припущення, що ППШ є субклінічним проявом ураження міокарда при ЦД [10, 28, 29].

Дослідження електричної гомогенності реполяризації шлуночків свідчить про вірогідне збільшення значень дисперсії інтервалу $Q-T$ (абсолютного та коригованого до ЧСС) від групи здорових осіб до групи хворих на ЦД (відповідно 24,59 $\pm$ 1,40 і 25,16 $\pm$ 1,45 мс проти 29,50 $\pm$ 2,17 і 31,98 $\pm$ 2,47 мс), що вказує на підвищення ризику шлуночкових порушень ритму.

Отже, для хворих на ЦД характерним є генералізоване порушення електричної гомогенності міокарда, яке проявлялося вираженим порушенням гомогенності реполяризації шлуночків та високою частотою виявлення РПП і ППП (більше ніж 80% пацієнтів), що перевищувало частоту реєстрації ППШ (50%). ЕНМ можна розглядати як додаткову характеристику діабетичного ураження міокарда.

Наявність ЦД погіршує електричну гомогенність серця, супроводжуючись відповідними змінами параметрів системної гемодинаміки. Так, у хворих на ЦД порівняно зі здоровими особами, незважаючи на те, що рівень АТ перебував у межах нормальних величин, значення САТ, ДАТ і АТсер. були вищими (відповідно на 3,9; 6,0 і 5,1%; усі $p < 0,05$). Поряд із цим відзначено підвищення ЧСС на 10,1%, що є компенсаторним механізмом в умовах гіпоксії за діабетичної кардіоміопатії (табл. 2). Слід зазначити, що у хворих на ЦД, навіть за умов нормотензії, відзначається виражене погіршення електричної однорідності міокарда. Поряд з цим у пацієнтів із ЦД у порівнянні з особами контрольної групи значення ХОК, УО та їхні індексовані показники були зіставними. Така гемодинамічна картина відображається відсутністю достовірних розбіжностей під час розподілу обстежених за типами системної гемодинаміки. Так, гіпокінетичний, еукінетичний і гіперкінетичний тип виявлено у здорових осіб (відповідно у 20,6; 70,6 і 8,8%) та у хворих на ЦД (відповідно у 5, 85 і 10%). Тобто як у хворих на ЦД, так і у здорових осіб найчастіше зареєстровано еукінетичний тип. Необхідно відзначити відсутність очевидних розбіжностей серед обстежених обох груп у значеннях ЗПСО і E_0 (параметра, який непрямо характеризує жорсткість аорти), що не співпадає з даними дуплексного сканування артерій еластичного типу.

В обстежених обох груп поряд із дослідженням параметрів центральної гемодинаміки проаналізовано структурно-функціональні зміни магістральних артерій. У

Таблиця 2
Параметри системної гемодинаміки у хворих на ЦД 2-го типу порівняно зі здоровими особами (M±m)

Показник	Група обстежених	
	Здорові (n=34)	ЦД (n=20)
САТ, мм рт. ст.	124,9±1,2	129,8±1,6*
ДАТ, мм рт. ст.	77,8±1,0	82,5±2,0*
АТсер., мм рт. ст.	93,5±0,9	98,3±1,7*
ПАТ, мм рт. ст.	47,1±1,1	47,3±1,9
ЧСС, хв ⁻¹	65,6±1,6	72,2±2,3*
ХОК, л/хв	4,81±0,21	5,44±0,26
УО, мл	73,3±2,5	75,83±3,05
ЗПСО, кПа·с·л ⁻¹	164,9±7,1	150,45±7,25
СІ, л/хв·м ²	2,76±0,11	2,91±0,11
УІ, мл/м ²	41,98±1,24	40,64±1,41
Е ₀ , кПа·м ⁻⁷	134,65±6,10	138,73±9,62

пацієнтів із ЦД у порівнянні з особами контрольної групи, незважаючи на відсутність у них підвищеного АТ, відзначено зменшення величин DC Ao та CC Ao (відповідно на 24,6 і 24,4%; обидва $p<0,05$), що свідчить про збільшення ригідності магістральних артерій за розвитку ЦД (табл. 3). При цьому значення DC і CC a. carot. у хворих на ЦД були співставними з такими у здорових осіб. Слід зазначити, що величини діаметра аорти у досліджуваних не розрізнялися між собою, але зафіксовано розбіжність у значеннях товщини судинної стінки a. carot. Так, у хворих на ЦД у порівнянні зі здоровими особами TIM і відношення TIM до діаметра a. carot. були більшими (відповідно на 27,9 і 29,3% – праворуч і на 32,8 і 32,2% – ліворуч; див. табл. 3).

Отже, у хворих на ЦД виявлено порушення електричної гомогенності міокарда та структурно-функціональ-

Таблиця 3
Показники структурно-функціонального стану аорти і загальних сонних артерій у хворих на ЦД 2-го типу порівняно зі здоровими особами (M±m)

Показник	Група обстежених	
	Здорові (n=34)	ЦД (n=20)
D Ao, мм	29,99±0,42	30,91±0,49
DC Ao·10 ⁻³ , кПа ⁻¹	13,52±0,72	10,20±1,54*
CC Ao·10 ⁻³ , мкПа ⁻¹	0,41±0,02	0,31±0,04*
DC a. carot.·10 ⁻³ , кПа ⁻¹	11,88±0,39	11,34±0,82
CC a. carot.·10 ⁻³ , мкПа ⁻¹	0,67±0,02	0,65±0,05
TIM a. carot. d., мм	0,61±0,02	0,78±0,02*
TIM a. carot. s., мм	0,61±0,02	0,81±0,03*
TIM/D a. carot.d.·10 ⁻² , ум. од.	10,70±0,32	13,83±0,44*
TIM/D a. carot.s.·10 ⁻² , ум. од.	10,76±0,35	14,22±0,62*

ного стану артерій, що характеризувалося збільшенням ригідності, абсолютної та відносної товщини стінки магістральних артерій і асоціювалося з порушенням електричної гомогенності міокарда.

Метаболічні та гемодинамічні зміни, що характерні для ЦД і діабетичної кардіоміопатії, зумовлюють погіршення електричної гомогенності міокарда та супроводжуються погіршенням еластичних властивостей і структури магістральних артерій.

Погіршення структурно-функціонального стану магістральних артерій у хворих у порівнянні з таким в осіб контрольної групи підвищує навантаження на міокард, що призводить до ремоделювання лівих відділів серця. За даними ехоКГ у хворих на ЦД у порівнянні з показником в осіб контрольної групи відзначено тенденцію до підвищення частоти виявлення ГЛП (відповідно 44% проти 65%). ГЛШ виявляли у хворих на ЦД частіше, ніж у здорових осіб (відповідно 75% проти 44%), що співпадає з даними інших досліджень [12, 15]. Це відбувається за рахунок збільшення кількості КГ (відповідно 45% проти 5,9%) за відсутності достовірних розбіжностей у частоті виявлення ЕГ (відповідно 30% проти 38,2%). Отримана картина розподілу пацієнтів за геометричними типами ремоделювання ЛШ пояснює достовірне збільшення величини ІР і зменшення значень КДО/ММ ЛШ у хворих на ЦД у порівнянні з показниками в осіб контрольної групи (відповідно на 10 і 13,8%) (табл. 4).

Аналізуючи структурний стан серця за довгою віссю, не виявлено достовірних міжгрупових розбіжностей у показниках ІКДО ЛШ, ІКСО ЛШ і ІЛП, при цьому діастолічний розмір ЛП у хворих на ЦД був більше на 11,7% ($p<0,05$), ніж у здорових осіб (див. табл. 4). У хворих на ЦД у порівнянні з особами контрольної групи була збільшена товщина МПП і ЗС ЛШ (відповідно на 18 і 10,9%; обидва $p<0,05$). Це зумовило достовірне збільшення ММЛШ і ІММ ЛШ у хворих на ЦД у порівнянні з показником у здорових осіб (відповідно на 29,7 і 20,9%).

Отже, діабетичне ураження серця, навіть за відсутності ГХ, призводить до підвищення ступеня ГЛШ і концентричної перебудови геометрії ЛШ.

Аналіз розмірів камер серця із верхівкового доступу показав, що у хворих на ЦД у порівнянні зі здоровими особами вірогідно збільшені подовжні і поперечні величини ЛП у діастолу (відповідно на 12,7 і 10,5%), подовжні розміри ЛП у систолу (на 13,4%), поперечні розміри ЛШ у діастолу (на 8,7%), подовжні і поперечні розміри ЛШ у систолу (відповідно на 7,6 і 14,2%), подовжні розміри ПП і поперечні ПП у діастолу (відповідно на 9,6 і 12,0%; див. табл. 4).

У свою чергу, у пацієнтів порівнюваних груп не виявлено різниці в значеннях співвідношення Е/А, хоча величина співвідношення ЛП/КДР ЛШ (непрямий показник порушення ДФЛШ) у хворих на ЦД була більшою, ніж у здорових (на 7,7%; $p<0,05$). Це співпадає з результатами інших досліджень, які довели, що порушення функції розслаблення ЛШ у хворих на ЦД відзначається навіть за відсутності ГЛШ і може розглядатися як доклінічний прояв діабетичної кардіоміопатії [18, 31].

Таблиця 4
**Параметри структурно-функціонального стану серця
у хворих на ЦД 2-го типу порівняно зі здоровими особами
(M±m)**

Показник	Група обстежених	
	Здорові (n=34)	ЦД (n=20)
ІКДО, мл/м ²	64,33±1,93	65,79±2,16
ІКСО, мл/м ²	22,34±1,36	25,15±1,25
ІЛП, см/м ²	2,17±0,04	2,27±0,06
ЛПд, см	3,77±0,06	4,21±0,09*
ЛПд под., см	4,89±0,13	5,51±0,18*
ЛПд попер., см	3,53±0,09	3,90±0,10*
ЛПс под., см	4,24±0,14	4,81±0,15*
ЛПс попер., см	3,31±0,09	3,56±0,16
ЛШд под., см	7,17±0,15	7,59±0,22
ЛШд попер., см	4,49±0,11	4,88±0,13*
ІСЛШд, ум. од.	0,63±0,01	0,65±0,02
ЛШс под., см	6,18±0,13	6,65±0,16*
ЛШс попер., см	3,80±0,10	4,34±0,14*
ППд под., см	4,58±0,11	5,02±0,09*
ППд попер., см	3,06±0,10	2,94±0,11
ППс под., см	3,93±0,14	4,19±0,14
ПШд попер., см	2,93±0,10	3,28±0,13*
ПШс под., см	5,02±0,12	5,02±0,12
ПШс попер., см	2,88±0,10	3,01±0,10
МШП, см	1,00±0,03	1,18±0,06*
ЗС, см	0,92±0,02	1,02±0,04*
ММ ЛШ, г	200,08±9,66	259,56±17,44*
ІММ ЛШ, г/м ²	114,09±4,90	137,91±7,37*
ІР, ум. од.	0,40±0,01	0,44±0,02*
ЛП/КДР ЛШ, ум. од.	0,78±0,01	0,84±0,02*
КДО/ММЛШ, ум. од.	0,58±0,02	0,50±0,03*
ФВ, %	65,75±1,31	61,93±1,10*
Е/А, ум. од.	0,96±0,03	0,92±0,07
ΔСлп, %	0,23±0,01	0,20±0,01*
МС, мм рт. ст./м ²	109,71±2,96	118,94±4,45
СМК, ум. од.	131,84±4,22	128,00±4,01

У хворих на ЦД у порівнянні з особами контрольної групи була зменшена ФВ (на 5,8%; $p<0,05$), хоча її значення перебували у межах норми. Поряд з цим у хворих на ЦД помітно більшим було значення Δ Слп (у порівнянні з показником у здорових осіб на 13%), що свідчить про погіршення у них скоротливої здатності ЛП. Також не виявлено помітних розбіжностей між здоровими та хворими на ЦД у рівнях СМК і МС (див. табл. 4).

Таким чином, у хворих на ЦД порушення електричної гомогенності серця пов'язане з погіршенням скоротливої здатності ЛШ і ЛП.

Наступним завданням було виявити розбіжності серед обстежених щодо стану біоелектричної активності міокарда (БАМ). Так, не відзначено достовірних розбіжностей в інтегральних і парціальних величинах МV як P -, так і QRS -петлі БЕКГ (табл. 5). Тобто збільшення у хворих обох груп розмірів передсердь і шлуночків, а також підвищення ступеня ГЛШ не мало свого відображення у змінах електричного потенціалу передсердь і шлуночків у фазу їхньої деполаризації. На відміну від цього, у хворих на ЦД у порівнянні з особами контрольної групи виявлено вірогідне зменшення величини МV петлі T у Н- і F-площинах і сумарного (відповідно на 22,3; 34,4 і 21,1%), що свідчить про погіршення метаболічних процесів у міокарді [32].

Таким чином, у хворих з даною ендокринопатією зниження активності процесів реполяризації шлуночків супроводжується зростанням електричної гетерогенності серця.

Виявлена невідповідність між БАМ і структурним станом серця дає підстави стверджувати, що значення співвідношень амплітуди зубця P у II стандартному відведенні стандартної ЕКГ до діастолічного розміру ЛП і амплітудного критерію ГЛШ Соколова–Лайона (RV_5+SV_1) до ММЛШ, які зменшуються від групи здорових осіб до групи хворих на ЦД (відповідно від $36,30\pm2,09$ і $11,88\pm0,91$ ум. од. до $31,49\pm2,21$ і $8,08\pm0,81$ ум. од.), можуть непрямо свідчити про стан електричної гомогенності серця.

З метою оцінки механізмів розвитку ЕНМ у хворих на ЦД проведено кореляційний аналіз між частотою виявлення РПП, ППП, РПШ, ППШ і показниками, що відображають стан системної та інтракардіальної гемодинаміки, структурно-функціональний стан серця та артерій. У пацієнтів із ЦД зростання частоти виявлення ППП супроводжується підвищенням рівня САТ і ДАТ (відповідно $r=0,27$ і $0,29$; обидва $p<0,05$) та збільшенням поперечного розміру ЛШ у діастолу ($r=0,33$; $p<0,05$). Аналогічні кореляції отримано для РПП: зростання частоти реєстрації РПП асоціюється з підвищенням рівня ПАТ, АТсер. (відповідно $r=0,26$ і $0,27$; обидва $p<0,05$) і збільшенням поперечного розміру ЛПд ($r=0,31$; $p<0,05$). Частота одночасного виявлення РПП і ППП підвищувалася за збільшення товщини ЗС, ММ ЛШ, ІММ ЛШ і товщини стінок загальних сонних артерій (відповідно $r=0,24$; $0,25$; $0,23$ і $0,29$; усі $p<0,05$). Отже, у пацієнтів із ЦД підвищення частоти реєстрації як РПП, так і ППП супроводжується зростанням АТ, підвищенням ступеня ГЛШ і гіпертрофічним ремоделюванням стінок загальних сонних артерій.

У хворих на ЦД виявлено кореляцію між окремими показниками передсердної ЕКГ ВП і параметрами структурно-функціонального стану серця та артерій. Значення DFiP зростали у міру підвищення рівня САТ і ДАТ (відповідно $r=0,25$ і $0,29$; обидва $p<0,05$) зі збільшенням ММ ЛШ, ІММ ЛШ, діастолічного розміру ЛП (відповідно $r=0,23$; $0,25$ і $0,28$; усі $p<0,05$) і ТІМ а. carot. ($r=0,29$; $p<0,05$).

Таблиця 5

Показники максимальних векторів петель ВЕКГ у хворих на ЦД 2-го типу порівняно зі здоровими особами ($M \pm m$), мВ

Група	Площина			
	H	Rs	F	Sum
P-петля				
Здорові (n=34)	0,096±0,004	0,112±0,007	0,131±0,008	0,338±0,018
ЦД (n=20)	0,096±0,005	0,110±0,009	0,133±0,010	0,339±0,022
QRS-петля				
Здорові (n=34)	1,273±0,062	0,947±0,056	1,252±0,073	3,473±0,158
ЦД (n=20)	1,228±0,070	1,107±0,080	1,065±0,097	3,399±0,194
T-петля				
Здорові (n=34)	0,390±0,025	0,237±0,015	0,398±0,025	1,024±0,059
ЦД (n=20)	0,303±0,027*	0,244±0,024	0,261±0,025*	0,808±0,063*

Отже, у хворих на ЦД погіршення електричної гомогенності передсердь, яке виявляється зростанням частоти як РПП, так і ППП, збільшується з підвищенням рівня АТ, ступеня дилатації ЛП, ступеня ГЛШ і асоціюється зі збільшенням товщини стінок артерій.

Аналіз взаємозв'язків показав, що у хворих на ЦД зі зростанням частоти виявлення ППП, з одного боку, збільшуються діастолічний розмір ЛП ($r=0,29$; $p<0,05$), поперечний розмір ЛШ і ПШ у діастолу (відповідно $r=0,28$ і $0,30$; обидва $p<0,05$), з іншого – зменшуються ФВ і Sum MV T у F-площині (відповідно $r=-0,34$ і $-0,29$; обидва $p<0,05$).

Також відзначено позитивну кореляцію DFQRS із показниками центральної гемодинаміки – САТ і ПАТ (відповідно $r=0,29$ і $0,36$; обидва $p<0,05$), структурними параметрами серця – МШП, ЗС і ІММ ЛШ (відповідно $r=0,27$; $0,30$ і $0,26$; усі $p<0,05$) та загальних сонних артерій – ТІМ ($r=0,35$; $p<0,05$), а також негативна з показниками БМ – MV T-петлі ВЕКГ у H- і F-площинах і сумарний (відповідно $r=-0,26$; $-0,31$ і $-0,25$; усі $p<0,05$), що свідчить про наявність зв'язку між затримкою електричного проведення імпульсу міокардом та підвищенням рівня АТ, збільшенням ступеня ГЛШ і порушенням процесу його реполяризації, а також зі зростанням ступеня гіпертрофії артерій. Отже, ЕНМ шлуночків у вигляді ППП пов'язана з підвищенням АТ, ступеня ГЛШ, збільшенням товщини стінок артерій, а також зі зниженням скоротливої здатності ЛШ на тлі зниження активності процесу реполяризації шлуночків.

Висновки

При ЦД, навіть за нормотензії, характерне виражене порушення електричної гомогенності серця: висока частота виявлення як ранніх і пізніх потенціалів передсердь (відповідно 80 і 85%), так і пізніх потенціалів шлуночків (50%). Збільшення електричної гетерогенності серця у хворих на ЦД супроводжується підвищенням артеріального тиску, ступеня та збільшенням вираженості гіпертрофії лівого шлуночка, переважно за рахунок концентричного типу, збільшенням розмірів лівих відділів серця,

погіршенням скоротливої здатності лівого шлуночка та лівого передсердя на фоні зниження активності процесів реполяризації шлуночків. Електрична гетерогенність міокарда зростає у разі збільшення ступеня невідповідності електричного потенціалу структурній перебудові міокарда та пов'язана з підвищенням жорсткості та збільшенням товщини магістральних артерій.

Список літератури

1. Кондратюк В.Є. Аналіз ранніх і пізніх потенціалів передсердь і шлуночків методом електрокардіографії високого підсилення (огляд літератури та власних досліджень) / В.Є. Кондратюк, Л.М. Єна // Журн. АМН України. – 2010. – Т. 16, № 1. – С. 47–55.
2. Abnormalities suggestive of cardiomyopathy in patients with type 2 diabetes of relatively short duration / J.F. Robillon, J.L. Sadoul, D. Jullien [et al.] // Diabet. Metab. – 1994. – Vol. 20, № 5. – P. 473–480.
3. Alberti K.G. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation / K.G. Alberti, P. Zimmet // Diabetic Medicine. – 1998. – Vol. 15. – P. 539–553.
4. An approach to the detection of autonomic neuropathy by use of signal-averaged electrocardiography / T. Yamada, M. Fukunami, M. Ohmori [et al.] // Pacing Clin. Electrophysiol. – 1997. – Vol. 20. – P. 261–267.
5. Are maximum P wave duration and P wave dispersion a marker of target organ damage in the hypertensive population? / N. Dagli, I. Karaca, M. Yavuzkir [et al.] // Clin. Res. Cardiol. – 2008. – Vol. 97, № 2. – P. 98–104.
6. Bergner D.W. Diabetes mellitus and sudden cardiac death: what are the data? / D.W. Bergner, J.J. Goldberger // Cardiol. J. – 2010. – Vol. 17, № 2. – P. 117–129.
7. Boudina S. Rev. Diabetic cardiomyopathy, causes and effects / S. Boudina, E.D. Abel // Endocr. Metab. Disord. – 2010. – Vol. 11, № 1. – P. 31–39.
8. Cardiac abnormalities in a prospective series of 40 patients with type 2 diabetes / B. Barthélemy, J. Delarue,

- D. Babuty [et al.] // Arch. Mal. Coeur Vaiss. – 2000. – Vol. 93, № 3. – P. 253–261.
9. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus: prevalence, risk factors and utility of corrected QT interval in the ECG for its diagnosis / J.M. Pappachan, J. Sebastian, B.C. Bino [et al.] // Postgrad. Med. J. – 2008. – Vol. 84, № 990. – P. 205–210.
 10. Cardiac impairment of elderly patients with diabetes mellitus as studied with non-invasive myocardial scintigraphy and signal averaged electrocardiography / T. Matsuki, N. Adachi, A. Kondo [et al.] // Nippon Ronen Igakkai Zasshi. – 1996. – Vol. 33 – P. 465–469.
 11. Correlation between the parameters of signal-averaged ECG and two-dimensional echocardiography in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / Y. Park, Y. Cho, D.Y. Lee [et al.] // Ann. Noninvasive Electrocardiol. – 2009. – Vol. 14, № 1. – P. 50–56.
 12. Dawson A. The epidemiology of left ventricular hypertrophy in type 2 diabetes mellitus / A. Dawson, A.D. Morris, A.D. Struthers // Diabetologia. – 2005. – Vol. 48, № 10. – P. 1971–1979.
 13. Diabetic cardiomyopathy / O. Asghar, A. Al-Sunni, K. Khavandi [et al.] // Clin. Sci. – 2009. – Vol. 116, № 10. – P. 741–760.
 14. Evaluation of the relationship between atrial septal aneurysm and cardiac arrhythmias via P-wave dispersion and signal-averaged P-wave duration / Deveci O.S., Aytemir K., Okutucu S. [et al.] // Ann. Noninvasive Electrocardiol. – 2010. – Vol. 15, № 2. – P. 157–164.
 15. Impact of Diabetes on Cardiac Structure and Function. The strong Heart Study / R.B. Devereux, M.J. Roman, M. Parancas [et al.] // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P. 2271–2276.
 16. Impact of new-onset diabetes mellitus on development of atrial fibrillation and heart failure in high-risk hypertension (from the VALUE Trial) / T.A. Aksnes, R.E. Schmieder, S.E. Kjeldsen [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2008. – Vol. 101, № 5. – P. 634–638.
 17. Influence of diabetes on the maintenance of sinus rhythm after a successful direct current cardioversion in patients with atrial fibrillation / H. Soran, N. Younis, P. Currie [et al.] // QJM. – 2008. – Vol. 101, № 3. – P. 181–187.
 18. Left ventricular anatomical and functional changes with ageing in type 2 diabetic adults / A. Stefanidis, S. Bousboulas, J. Kalafatis [et al.] // Eur. J. Echocardiogr. – 2009. – Vol. 10, № 5. – P. 647–653.
 19. Liew R. Prediction of sudden arrhythmic death following acute myocardial infarction / Heart. – 2010. – Vol. 96, № 14. – P. 1086–1094.
 20. Madias J.E. Microvolt T-wave alternans in type 2 diabetic patients with poor glycemic control / J.E. Madias // Pacing Clin. Electrophysiol. – 2008. – Vol. 31, № 2. – P. 260–261.
 21. Marks J.B. Cardiovascular risk in diabetes: a brief review / J.B. Marks, P. Raskin // J. Diabetes Complications. – 2000. – Vol. 14, № 2. – P. 108–115.
 22. Marwick T.H. Diabetic heart disease / T.H. Marwick // Postgrad. Med. J. – 2008. – Vol. 84. – P. 188–192.
 23. Mortality in people with type 2 diabetes in the UK / H.E. Mulnier, H.E. Seaman, V.S. Raleigh et al. // Diabet. Med. – 2006. – Vol. 23, № 5. – P. 516–521.
 24. Movahed M.R. Increased prevalence of ventricular fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus / M.R. Movahed, M. Hashemzadeh, M. Jamal // Heart Vessels. – 2007. – Vol. 22, № 4. – P. 251–253.
 25. Nemirovsky D. The electrical substrate of vagal atrial fibrillation as assessed by the signal-averaged electrocardiogram of the P wave / D. Nemirovsky, R. Hutter, J.A. Gomes // Pacing Clin. Electrophysiol. – 2008. – Vol. 31, № 3. – P. 308–313.
 26. Pappone C. Cardiac electrophysiology in diabetes / C. Pappone, V. Santinelli // Minerva Cardioangiol. – 2010. – Vol. 58, № 2. – P. 269–276.
 27. Signal-averaged P wave duration and the long-term risk of permanent atrial fibrillation / U. Dixen, M.V. Larsen, L. Ravn [et al.] // Scand. Cardiovasc. J. – 2008. – Vol. 42, № 1. – P. 31–37.
 28. Signal-averaging electrocardiogram in patients with diabetes mellitus / Q. Yang, K. Kiyoshige, T. Fujimoto [et al.] // Jpn. Heart J. – 1990. – 31, № 1. – P. 25–33.
 29. Takami Y. Impact of diabetes mellitus on the improvement in signal-averaged electrocardiography after coronary artery bypass grafting / Y. Takami, H. Ina // Circ. J. 2004. – Vol. 68, № 4. – P. 334–337.
 30. Tong N.W. Ventricular late potentials in patients with diabetes mellitus / N.W. Tong, T.G. Yang, J.Z. Liang // Zhonghua Nei Ke Za Zhi. – 1993. – Vol. 32, № 7. – P. 464–466.
 31. Transmitral E/A ratio decreases in association with abdominal fat accumulation in patients with impaired glucose tolerance or mild diabetes without left ventricular hypertrophy / H. Wada, D. Shinjo, S. Kameda [et al.] // Heart Vessels. – 2010. – Vol. 25, № 1. – P. 45–50.
 32. Vanninen E. Ventricular repolarization is correlated with metabolic control in newly diagnosed type 2 diabetes / E. Vanninen, M.I. Unsitupa, E. Länsimies // Clin. Physiol. – 1996. – Vol. 16, № 4. – P. 449–461.

Формирование электрической негомогенности миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа

В.Е. Кондратюк

РЕЗЮМЕ. В целях изучения особенностей формирования электрической негомогенности миокарда обследованы 20 больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа и 34 практически здоровых лиц. Проведены электрокардиография высокого разрешения (ЭКГ ВР), доплер-эхокардиография, дуплексное сканирование общих сонных артерий и векторэлектрокардиография. У больных СД отмечено выраженное нарушение электрической гомогенности предсердий и желудочков, что проявлялось ухудшением результатов ЭКГ ВР, более высокой частотой выявления ранних и поздних потенциалов предсердий (соответственно 80 и 85%), а также поздних потенциалов желудочков (50%). У этих больных электрическая негомогенность миокарда связана с нарушениями структурно-функционального состояния артерий эластического типа, что проявлялось увеличением толщины стенок общей сонной артерии и их ригидности. Для больных СД по сравнению со здоровыми лицами характерны повышение артериального давления, увеличение массы миокарда левого желудочка (ЛЖ), повышение степени гипертрофии ЛЖ, концентрическое ремоделирование ЛЖ, большие размеры правых и левых отделов сердца, ухудшение систолодиастолической функции ЛЖ, что сопровождалось отсутствием соответствующего повышения биоэлектрической активности миокарда и нарушением процесса реполяризации желудочков.

Ключевые слова: ЭКГ высокого разрешения, сахарный диабет, электрическая негомогенность миокарда.

Formation of electrical non-homogeneity of the myocardium in patients with type 2 diabetes mellitus

V.E. Kondratiuk

SUMMARY. In the group of 20 patients with type 2 diabetes mellitus (DM) and their age-matched healthy individuals (n=34), we studied the formation of electrical non-homogeneity of the myocardium by using high resolution ECG (HR ECG), doppler echocardiography, ultra sonography of common carotid arteries, and vector electrocardiography. There were marked disturbances noticed in the electrical homogeneity of atria and ventricles, showing themselves in the worsened HR ECG results and higher frequency of early and late atrium potentials (respectively 80 and 85%) as well as late ventricle potentials (50%). Furthermore, electrical non-homogeneity of the myocardium was associated with disturbances of the structural-functional state of elastic type arteries, namely, an increased thickness and rigidity of common carotid artery walls. The DM patients versus healthy individuals had increased blood pressure values, greater mass of left ventricle (LV) myocardium, higher LV hypertrophy, concentric remodeling of LV, larger sizes of right and left parts of the heart, and worsened systolic and diastolic functions. All the above occurred without respective increase of the bioelectric activity of the myocardium and derangement of repolarization of its ventricles.

Key words: ECG high resolution, diabetes mellitus, electrical non-homogeneity of the myocardium.

Адреса для листування:

Кондратюк Віталій Євгенович

ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»

04114, Київ, вул. Вишгородська, 67

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

С.В. Валуєва

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Ехокардіографічні показники діастолічної функції лівого шлуночка у пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда, та їхня корекція впродовж дворічного лікування

АНОТАЦІЯ

Описано особливості показників внутрішньосерцевої гемодинаміки і систолічної функції залежно від типу діастолічного трансмітрального кровотоку в постінфарктний період. Доведено можливість їхньої корекції під впливом терапії протягом 24 міс.

Ключові слова:

постінфарктний період, внутрішньосерцева гемодинаміка, тип діастолічного трансмітрального кровотоку, дворічне лікування.

Інфаркт міокарда (ІМ), в основі якого лежить ішемічний некроз ділянки серцевого м'яза, залишається основною причиною смертності пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС). Щорічно в Україні реєструють близько 50 тис. нових випадків ІМ.

Постінфарктне (ПІ) ремоделювання – структурна і функціональна перебудова лівого шлуночка (ЛШ) у ПІ період, результатом якої є дилатація і порушення геометрії ЛШ, що призводить до систолічної та діастолічної дисфункції і розвитку серцевої недостатності (СН) [4].

Однак особливості міокардіальної функції за різних типів діастолічного трансмітрального кровотоку (ДТМК) у пацієнтів, які перенесли ІМ, та вплив тривалої комбінованої терапії залишаються маловивченими у таких хворих.

Мета дослідження – вивчити особливості внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих, які перенесли ІМ, залежно від типів ДТМК, а також визначити їхню динаміку під впливом тривалого лікування.

Матеріали і методи дослідження

У дослідженні брали участь 126 хворих, які перенесли ІМ давністю не менше 6 міс на момент обстеження (1-ша група). До контрольної групи було включено 39 осіб без ІМ в анамнезі (2-га група). Середній вік пацієнтів склав $50,32 \pm 1,12$ року, тривалість спостереження – $1,82 \pm 1,16$ року. В обстеження не включали хворих з нестабільною стенокардією, симптоматичною артеріальною гіпертензією, складними порушеннями ритму і провідності, ревматичною та ендокринною патологією.

Ехокардіографічне обстеження проводили в М- та В-режимах з імпульсною міокардіальною доплерографією на апараті SONOACE 6000С фірми «Medison» за рекомендаціями Американського ехокардіографічного товариства. Для зменшення впливу на показники індивідуальних показників конституції розраховували відповідні індекси. Діагностику діастолічної дисфункції ЛШ здійснювали на основі аналізу порушень ДТМК за загальноприйнятими критеріями. Обстеження проводили до та через 3, 6, 12 і 24 міс лікування.

Симвастатин (20 мг/добу) приймали 95,23% пацієнтів, ацетилсаліцилову кислоту (100 мг/добу) – 96,03%, клопідогрел (75 мг/добу) – 50,79%, бісопролол (2,5–5 мг/добу) – 61,90%, периндоприл (2,5–5 мг/добу) – 38,95%. За потреби призначали нітрати і діуретики. Усі хворі були проінформовані щодо участі в дослідженні.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми Statistica 5.5 for Windows'98. Для оцінки достовірності різниці середніх величин застосовували критерій Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

На початку спостереження діастолічна функція (ДФ) була порушена в усіх хворих, які перенесли ІМ, та у 88,58% осіб з ІХС без ІМ. Рестриктивний тип реєстрували в 14,95% пацієнтів у ПІ період, що в 5,19 разу більше, ніж в осіб контрольної групи. Псевдонормальний тип виявлено у третини хворих, які перенесли ІМ, в осіб без ІМ – в 1,64 разу рідше. Тип ДТМК із порушенням релак-

сації ЛШ спостерігали у 65,70% пацієнтів з ІХС без ІМ та у 52,34% – з ІІІ кардіосклерозом.

Отже, особливістю пізнього ІІІ періоду є збільшення кількості патологічних типів ДТМК, які визначали у половини таких хворих. Пригнічення ДФ у них є результатом ІІІ ремоделювання, яке супроводжується подальшим розтягненням інфарктної зони, збільшенням розмірів ділянок дискінезу та акінезу, регіональною дилатацією і деформацією сегментів ЛШ. При значно знижених пружних властивостях стінки і збільшенні кінцево-діастолічного об'єму формувалися псевдонормальний і рестриктивний типи ДТМК [1, 2].

Дворічне лікування сприяло відновленню діастолічної функції у половини з пацієнтів з ІХС і ІІІ кардіосклерозом, поширеність патологічних типів ДТМК зменшилась у 2,26 разу порівняно з початковими даними і зустрічалась у 21,28% хворих. В осіб без ІМ через півроку патологічні типи ДТМК не визначались, через 24 міс нормальну ДФ виявлено у 53,33% пацієнтів.

Покращання параметрів діастолічної функції у пацієнтів з ІХС та її ускладненнями можна пояснити здатністю препаратів покращувати баланс між потребою і доставкою кисню до міокарда, знижувати артеріальний тиск та частоту серцевих скорочень, а також зумовлювати регрес гіпертрофії ЛШ. Внаслідок цього подовжується період діастолічного наповнення, зменшується навантаження кардіоміоцитів кальцієм, підтримується скоротлива функція передсердь [3, 5].

У пацієнтів з ІХС, які перенесли ІМ із порушенням релаксації ЛШ до лікування (рис. 1), виявлено достовірне збільшення максимальної швидкості раннього діастолічного наповнення ЛШ (Е), зменшення максимальної швидкості пізнього діастолічного наповнення ЛШ (А) ($p < 0,001$), визначено відношення Е/А ($p < 0,001$) і тенденцію до збільшення часу сповільнення раннього діастолічного наповнення (Tdec) порівняно з показниками у пацієнтів з ІХС без ІМ в анамнезі. Описане супроводжува-

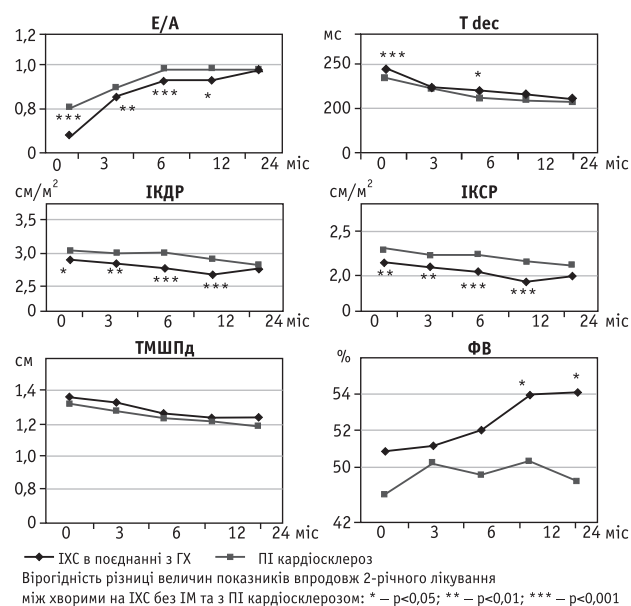


Рис. 1. Динаміка показників внутрішньосерцевої гемодинаміки залежно від типу ДТМК з порушенням релаксації ЛШ під впливом дворічного лікування

лось достовірним збільшенням лінійних та об'ємних показників обох шлуночків та лівого передсердя ($p < 0,01$) порівняно з показниками у пацієнтів ІХС без ІМ. Дилатація порожнин не супроводжувалась істотним порушенням функціональних показників – міокардіального напруження (МН), фракції викиду (ФВ), ступеня вкорочення передньозаднього розміру ЛШ (FS), які майже не відрізнялись у хворих обох груп.

Отже, у пацієнтів, які перенесли ІМ, зміни діастолічної функції за типом порушення релаксації ЛШ були більш виражені порівняно з такими у пацієнтів з ІХС без ІМ: збільшувались Е та час уповільнення, що свідчило про зростання жорсткості міокарда і призводило до більш значного інтерстиційного ремоделювання серця; зменшувался внесок пізнього передсердного наповнення ЛШ. Зазначені зміни супроводжувались дилатацією камер серця без витончення стінок ЛШ. Це свідчить, що в ІІІ період дилатація порожнин компенсується гіпертрофією стінок ЛШ і у таких хворих процеси ремоделювання носять адаптивний характер, що узгоджується з даними інших дослідників [3]. Систолічна функція ЛШ залишалась збереженою у хворих обох груп.

В обстежених із порушенням релаксації ЛШ впродовж лікування встановлено достовірне збільшення Е, зменшення ролі атріальної систоли і зростання внаслідок цього відношення Е/А ($p < 0,001$). Жорсткість міокарда істотно зменшувалась у хворих, які перенесли ІМ ($p < 0,001$), і мала тенденцію до зменшення у пацієнтів з ІХС. Це супроводжувалось зменшенням лінійних (індекси кінцево-сistolічного розміру, лівого передсердя і правого шлуночка; $p < 0,05$) та об'ємних (індекс кінцево-сistolічного об'єму (ІКСО); $p < 0,01$) характеристик ЛШ у хворих, які перенесли ІМ. В осіб з ІХС описані показники мали тенденцію до зниження. Товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу (ТМШПд) істотно зменшилась в обох групах, що призвело до зниження МН на 13,31% у пацієнтів 1-ї групи і на 17,74% – 2-ї ($p < 0,001$). Через півроку у пацієнтів з ІХС зменшились індекси кінцево-сistolічного розміру та ІКСО ЛШ ($p < 0,05$), у хворих, які перенесли ІМ, істотно зменшились розміри і об'єми обох шлуночків і лівого передсердя. Товщина стінок зменшилась в обох групах ($p < 0,001$) порівняно з початковими даними, внаслідок чого відбулось зменшення МН ($p < 0,001$), зростання ФВ, FS, яке було достовірним тільки у пацієнтів з ІІІ кардіосклерозом ($p < 0,05$).

Через рік у хворих, які перенесли ІМ, істотно зменшились структурно-геометричні показники всіх камер серця ($p < 0,001$), в осіб без ІМ – тільки розміри ЛШ ($p < 0,001$). Функціональні показники в 1-й групі мали тенденцію до покращання, в 2-й – неістотно погіршилися, що пов'язано з переходом патологічних профілів ДТМК у тип з порушенням релаксації ЛШ. Протягом другого року показники міокардіальної функції мали позитивну динаміку, але істотно не змінились.

Аналіз показників міокардіальної функції у пацієнтів з ІХС без ІМ та з ІІІ кардіосклерозом із псевдонормальним типом ДТМК до лікування (рис. 2) виявив достовірне зростання Е та Е/А ($p < 0,001$), що свідчило про погіршення релаксації ЛШ, зменшення Tdec ($p < 0,001$) і збіль-

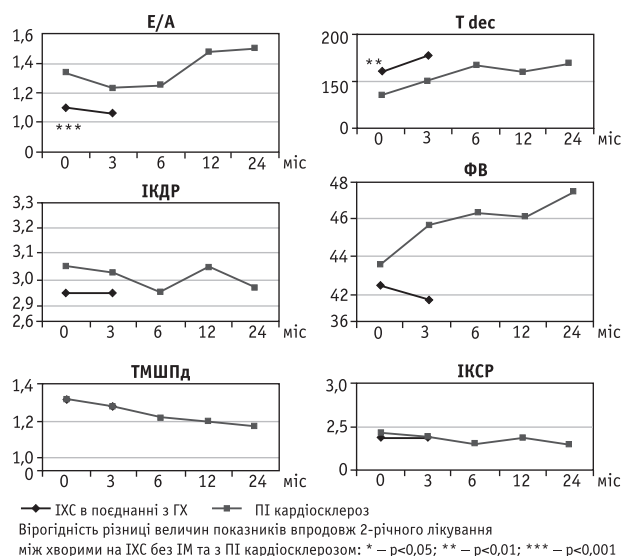


Рис. 2. Динаміка показників внутрішньосерцевої гемодинаміки при псевдонормальному типі ДТМК під впливом дворічного лікування

шення жорсткості міокарда. Зниження А ($p < 0,001$) було свідченням зменшення внеску атріальної систоли в діастолічне наповнення ЛШ порівняно з такими показниками у пацієнтів з ІХС без ІМ. У результаті структурно-геометричні параметри серця погіршувались, але не достовірно. Показники насосної функції мали тенденцію до зменшення порівняно з такими у пацієнтів з ІХС без ІМ.

Таким чином, псевдонормальний тип ДТМК у пізній ПІ період розвивався на тлі значної дилатації лівих відділів серця, зростання міокардіального стресу та зниження насосної функції ЛШ.

У ПІ період у хворих із псевдонормальним типом ДТМК дворічна терапія сприяла зменшенню Е, жорсткості міокарда ($p < 0,001$) і збільшенню ролі систоли лівого передсердя ($p < 0,01$), що асоціювалося із зменшенням міокардіального стресу і покращанням пружних властивостей серця. У хворих, які перенесли ІМ, впродовж дворічного лікування лінійні та об'ємні показники ЛШ мали тенденцію до зменшення. Товщина міжшлуночкової перегородки та задньої стінки ЛШ в діастолу через 6 міс зменшились на 7,58 і 6,45% ($p < 0,01$) відповідно. Це супроводжувалося достовірним зниженням МН вже через 3 міс ($p < 0,001$) та зростанням ФВ і FS через півроку ($p < 0,01$). Показники зберегли позитивну динаміку впродовж 2 років.

Таким чином, у пізній ПІ період у хворих із псевдонормальним типом ДТМК дворічна терапія сприяла зменшенню проявів дезадаптивного ремоделювання шляхом регресу гіпертрофії стінок ЛШ, що привело до зменшення міокардіального стресу і покращення скорочувальної функції міокарда. Зокрема, через 24 міс ФВ склала $47,54 \pm 1,47\%$, що свідчить про відновлення систолічної функції у таких хворих. Таким чином, терапія протягом 2 років у хворих із псевдонормальним типом сприяла зменшенню проявів дезадаптивного ремоделювання шляхом регресу гіпертрофії стінок ЛШ, зниження МН, покращання скорочувальної функції міокарда, яка здатна відновлюватись.

Аналіз ДТМК у пацієнтів з ІХС, які перенесли ІМ із рестриктивним типом, до лікування (рис. 3) виявив достовірне збільшення піку Е, зниження А, Tdec, зростання Е/А ($p < 0,001$) порівняно з показниками у пацієнтів з ІХС без ІМ. Вказане супроводжувалося достовірним збільшенням лінійних та об'ємних показників серця ($p < 0,001$), тенденцією до зменшення товщини стінок ЛШ. У результаті індекс маси міокарда ЛШ збільшився, вірогідно зросла МН ($p < 0,001$). ФВ знизилась до $38,87 \pm 0,7\%$, FS – до $19,30 \pm 0,39\%$ ($p < 0,001$) порівняно з показниками в осіб без ІМ. Порівнюючи показники міокардіальної функції у пацієнтів з ІХС без ІМ і з ПІ кардіосклерозом на тлі ГХ упродовж 24 міс лікування, відзначено збереження описаних відмінностей між групами.

Таким чином, розвиток рестриктивного типу супроводжувався значною дилатацією порожнини серця, надмірним зростанням міокардіального стресу, що опосередковано вказує на ознаки переходу еліпсоїдної форми в сферичну і розвитком дезадаптивного ремоделювання. Ці явища супроводжувалися глибоким пригніченням глобальної скоротливості і прогресуванням СН.

У хворих із рестриктивним типом ДТМК упродовж лікування пік Е мав тенденцію до зменшення, систола ЛП істотно зросла через 6 міс ($p < 0,001$) і зберігала позитивну динаміку протягом наступних 1,5 року, супроводжуючись зменшенням відношення Е/А ($p < 0,001$). Жорсткість міокарда достовірно зменшувалась протягом першого півріччя ($p < 0,001$), в подальшому зростала, але істотно не відрізнялась від початкових значень, що пов'язано із збільшенням вираженості дилатаційних процесів, підвищенням МН, яка зменшувала еластичні властивості міокарда, і порушенням активного розслаблення ЛШ.

Через 3 міс істотно зменшились МН ($p < 0,01$), через 6 міс структурно-геометричні показники мали тенденцію до зниження, товщина стінок зменшилась достовірно ($p < 0,05$), що супроводжувалося зниженням МН на 14,01% ($p < 0,05$). Через рік істотно зменшились ІКДО, ІКСО ($p < 0,001$), товщина стінок продовжувала знижуватись ($p < 0,001$). Внаслідок цих процесів МН зросла, але це істотно не відрізнялось від початкових значень. Таким чином, регрес гіпертрофії відбувався швидше, ніж зменшення вираженості дилатаційних процесів. Це свідчить, що навіть адекватна терапія не може зупинити зрив компенсації і розвиток дезадаптивного типу ремоделювання за рестриктивного типу ДТМК [2]. Однак систолічна функція істотно не змінювалась. Протягом другого року описані тенденції зберігались, однак функціональні показники майже не відрізнялись від початкових значень. Таким чином, зазначена терапія не може зупинити сферичної трансформації серця, однак стримує прогресування СН.

Висновки

1. У пізній ПІ період діастолічна функція була порушена в усіх хворих та у 88,58% осіб без ІМ в анамнезі.
2. У пацієнтів з ІХС без ІМ переважав тип трансмітрального кровотоку з порушенням релаксації ЛШ; у пізній ПІ період – псевдонормальний тип.
3. У пацієнтів з ІХС без ІМ та з ПІ кардіосклерозом тип ДТМК із порушенням релаксації ЛШ супроводжу-

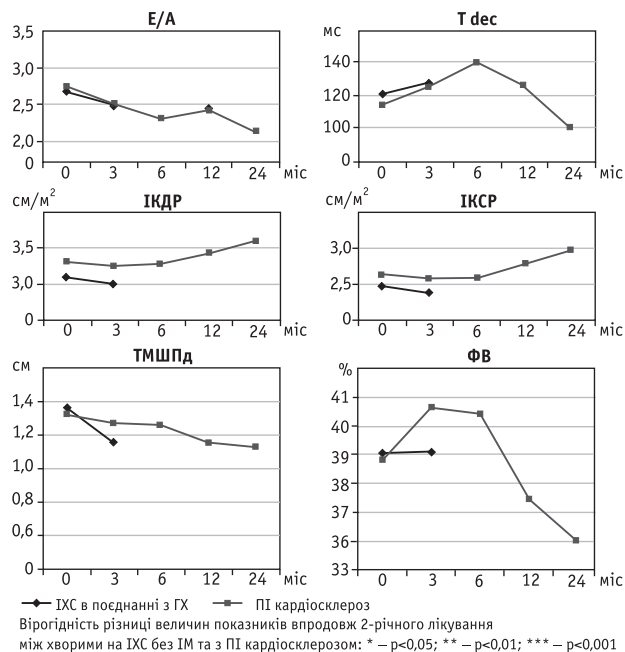


Рис. 3. Динаміка показників в внутрішньосерцевій гемодинаміці при рестриктивному типі ДТМК під впливом 2-річного лікування

вався вираженою дилатацією камер серця, однак процеси ремоделювання залишались адаптивними.

4. У пацієнтів з ІХС без ІМ та з ПІ кардіосклерозом рестриктивний та псевдонормальний типи ДТМК характеризувались наростанням дилатації всіх камер серця ($p < 0,001$), зменшенням товщини стінок ЛШ, ростом МН, що свідчить про дезадаптивний характер ремоделювання у таких пацієнтів.

5. У пацієнтів з ІХС без ІМ та з ПІ кардіосклерозом із нормальним типом трансмітрального кровотоку та порушенням релаксації ЛШ терапія сприяла істотному покращенню структурно-функціональних показників ЛШ

($p < 0,01$). За псевдонормального типу показники поліпшились в осіб з ПІ кардіосклерозом і не змінилися у разі формування аневризми серця. Рестриктивний тип не супроводжувався істотним покращанням міокардіальної функції.

Список літератури

1. Белов Ю.В. Структурно-геометрические изменения миокарда и особенности центральной гемодинамики при постинфарктном ремоделировании левого желудочка [Текст] / Ю.В. Белов, В.А. Вараксин // Кардиология. – 2003. – № 1. – С. 19–23.
2. Денисюк В.І. Особливості внутрішньосерцевої гемодинаміки в пізньому постінфарктному періоді в поєднанні з гіпертонічною хворобою, можливості її корекції під впливом стандартної 24-місячної терапії [Текст] / В.І. Денисюк, С.В. Валуєва // Кровообіг і гемостаз. – 2007. – № 3. – С. 48–53.
3. Канорский С.Г. Динамика постинфарктного ремоделирования левого желудочка на фоне длительного лечения периндоприлом, амиодароном и β -адреноблокаторами [Текст] / С.Г. Канорский, А.Г. Старицкий, А.А. Божко // Кардиология. – 2005. – № 3. – С. 31–35.
4. Challenges and opportunities in quantifying the quality of care for acute myocardial infarction. Summary from acute myocardial infarction working group of the American Heart association/American College of Cardiology first scientific forum on quality of care and outcomes research in cardiovascular disease and stroke [Текст] / K. Fox, M.A. Garcia et al. // J. of Amer. Coll. of Cardiology. – 2008. – V. 81 – P. 1653–1663.
5. Zile M.R. New concepts in diastolic heart failure: Part I. Diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function [Текст] / M.R. Zile, D.L. Brutsaert // Circulation. – 2002. – V. 105. – P. 1387.

Эхокардиографические показатели диастолической функции левого желудочка у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, и их коррекция при двухлетнем лечении
 С.В. Валуева

РЕЗЮМЕ. Описаны особенности показателей внутрисердечной гемодинамики и систолической функции в зависимости от типов диастолического трансмитрального кровотока в ранний постинфарктный период. Доказана возможность их коррекции под влиянием терапии в течение 24 мес.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, внутрисердечная гемодинамика, типы диастолического трансмитрального кровотока, двухлетнее лечение.

Echocardiographic indices of left ventricle diastolic function in patients with acute myocardial infarction and its correction by 24 month therapy

S.V. Valueva

SUMMARY. This work analyses indices of intracardiac hemodynamic and systolic function depending on the types of diastolic transmitral blood flow at early post-infarction period. The possibility of their correction in the course of 24-month therapy has been proved.

Key words: myocardial infarction, intracardiac hemodynamics, types of diastolic transmitral blood flow, 2-year treatment.

Адреса для листування:

С.В. Валуєва

Вінниця, вул. Саксаганського, 11, кв. 67

УДК 616.12-008.318:612.014.42-612.172

Ю.В. Зинченко

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

Влияние продолжительности трепетания предсердий на электрофизиологические характеристики предсердий, морфофункциональное состояние миокарда и эффективность чреспищеводной электрокардиостимуляции

АННОТАЦИЯ

С целью восстановления синусового ритма при изолированном трепетании предсердий (ТП) I типа неклапанного генеза проведены чреспищеводные электрокардиостимуляции (ЧПЭКС) без предварительной антиаритмической терапии (ААТ) у 92 (89,3%) мужчин и 11 (10,7%) женщин на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) – 76 (73,8%) и миокардиофиброза – 27 (26,2%). Всего выполнено 108 ЧПЭКС. Все больные были разделены на две группы: в 1-й (n=45) – продолжительность ТП до 7 сут ($2,9 \pm 0,3$ сут), во 2-й (n=63) – более 7 сут ($81,4 \pm 18,4$ сут). По результатам проведенного исследования продолжительность аритмии не влияет на эффективность ЧПЭКС, поэтому кардиоверсии могут выполняться без предварительной ААТ. У больных с длительными эпизодами ТП достоверно чаще наблюдалось отсроченное в течение суток восстановление синусового ритма после проведения процедуры, а также отмечалось достоверное увеличение полостей сердца, но эти изменения носили обратимый характер после успешной кардиоверсии. Между группами не выявлено различий по электрофизиологическим показателям предсердий и проводящей системы сердца, что свидетельствует об отсутствии значимого электрофизиологического ремоделирования, но в то же время отмечено достоверное увеличение интервала Q-T, что связано с дисфункцией миокарда левого желудочка и может вызывать проаритмогенные эффекты ААТ.

Ключевые слова:

трепетание предсердий, восстановление ритма, чреспищеводная электрокардиостимуляция, антиаритмические препараты.

Трепетание предсердий (ТП) занимает второе место среди тахикардий по распространенности после фибрилляции предсердий (ФП) с частотой встречаемости до 10–15% всех наджелудочковых нарушений ритма. Ведение больных с ТП описано в современных рекомендациях Американского кардиологического колледжа, Американской Ассоциации сердца и Европейского общества кардиологов по лечению наджелудочковых аритмий (2003 г.) и ФП (2006 г.). В них определена тактика при неотложных состояниях и длительных эпизодах ТП,

фармакологическая терапия и показания к хирургическому лечению, подходы к медикаментозной и электрической кардиоверсии, способы поддержания синусового ритма [13, 14].

Однако вопросы восстановления синусового ритма при длительных пароксизмах в настоящее время остаются недостаточно разработанными. Согласно рекомендациям при длительном пароксизме с хорошей переносимостью показана только электроимпульсная терапия (ЭИТ) (класс I, уровень доказательности В) и радиоча-

стотная абляция (РЧА) (класс ПА, уровень доказательности В). Антиаритмические препараты (ААП) в таких ситуациях малоэффективны, а электрокардиостимуляция не рассматривается. В отдельных работах описано применение чреспищеводной электрокардиостимуляции (ЧПЭКС) у больных с длительными эпизодами ТП и предполагается влияние этого фактора на эффективность восстановления ритма [7, 11].

Как правило, ТП характеризуется высокой кратностью проведения на желудочки – 2:1 вследствие улучшения атриовентрикулярной (АВ) проводимости [8, 10]. На фоне длительной тахисистолии развивается диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка (ЛЖ), а в дальнейшем – систолическая, и затем формируется аритмогенная кардиомиопатия, приводящая к прогрессированию сердечной недостаточности (СН) [2, 12]. Кроме того, длительное существование пароксизма затрудняет восстановление синусового ритма из-за процесса электрофизиологического и морфологического ремоделирования миокарда предсердий и желудочков [14, 17].

ЧПЭКС является высокоэффективным и наиболее безопасным методом кардиоверсии при трепетании предсердий (ТП) I типа, так как отсутствуют противопоказания, побочные эффекты, а также жизнеугрожающие осложнения. По данным литературы на результаты метода влияют различные факторы: возраст пациента, продолжительность анамнеза аритмии, тяжесть кардиальной и экстракардиальной патологии, длительность пароксизма и тяжесть СН [8, 10, 18].

Цель работы – оценить влияние продолжительности изолированного трепетания предсердий I типа неклапанного генеза на электрофизиологические характеристики предсердий и проводящей системы сердца, морфофункциональное состояние миокарда и эффективность ЧПЭКС у больных без предварительной антиаритмической терапии.

Материалы и методы исследования

В лаборатории электрофизиологических исследований отдела аритмий сердца ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» с целью восстановления синусового ритма при изолированном ТП I типа неклапанного генеза проведены кардиоверсии у 92 (89,3%) мужчин и 11 (10,7%) женщин в возрасте 28–80 лет (в среднем $60,5 \pm 1$ года). С учетом повторных процедур выполнено 108 ЧПЭКС.

ТП возникало на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) у 76 (73,8%) (в том числе постинфарктного кардиосклероза – у 6 (5,8%), стабильной стенокардии – у 8 (7,8%) и миокардиофиброза – у 27 (26,2%) пациентов). Сопутствующая артериальная гипертензия (АГ) выявлена у 68 (66%) больных, в том числе с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) и транзиторными ишемическими атаками (ТИА) в анамнезе у 2 (1,9%). Кардиохирургические вмешательства перенесли 14 (13,6%) больных (аортокоронарное шунтирование – 2, стентирование коронарных артерий – 5, аневризмэктомия ЛЖ – 1, коррекция дефекта межпредсердной перего-

родки (МПП) – 2, РЧА ТП – 4). Хроническая СН I стадии (по классификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко) диагностирована у 71 (68,9%), ПА стадии – у 13 (12,6%) больных. У 19 (18,4%) пациентов не выявлено признаков СН, поскольку аритмия не ограничивала выполнение ими физических нагрузок.

Выявлена сопутствующая патология: сахарный диабет – у 5 (4,9%), различные заболевания щитовидной железы без нарушения ее функции – у 9 (8,7%) и хронические заболевания легких – у 32 (31,1%) больных.

У 20 (19,4%) пациентов пароксизм аритмии зарегистрирован впервые. При проведении обследования на фоне синусового ритма выявлены нарушения проводящей системы сердца (ПСС): синдром слабости синусового узла (СУ) – у 3 (2,9%), дисфункция СУ – у 6 (5,8%), нарушения АВ-проводения органического генеза – у 3 (2,9%) и функционального – у 7 (6,8%) пациентов. Анамнез аритмии составлял от 1 сут до 17 лет (в среднем 4,8 года), а продолжительность существующего эпизода от 1 сут до 3 лет (в среднем $48,6 \pm 11,3$ сут).

В исследование не включали больных с ревматизмом, врожденными и приобретенными клапанными пороками, острым миокардитом, острым коронарным синдромом, тяжелыми нарушениями функции печени и почек, СН выше ПА стадии, а также пациентов с зафиксированной в анамнезе ФП или получающих какую-либо антиаритмическую терапию (ААТ).

Перед восстановлением ритма всем больным проводили лечение основного заболевания, коррекцию артериального давления (АД), компенсацию СН, а также антикоагулянтную терапию (варфарин, синкумар, фенилин или низкомолекулярные гепарины) в соответствии с существующими рекомендациями [13, 14]. У всех больных попытки медикаментозной кардиоверсии до ЧПЭКС оказались неэффективными.

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

ЧПЭКС осуществляли с помощью временного электрокардиостимулятора «Cordelectro-05» (Литва) диагностическими электродами «ПЭДМ-6» и «ПЭДМ-9» (Украина); регистрацию ЭКГ проводили на электрокардиографе «Mingograf-82» («Siemens-Elema», Швеция). Положение электрода определяли по монополярной чреспищеводной электрограмме (ЧПЭГ). Оптимальным считали такое положение, когда от дистального полюса электрода регистрировались двухфазные зубцы А максимальной амплитуды. Эффективность навязывания ритма на предсердия контролировали по ЭКГ. Стимуляцию начинали с частоты, на 25–35% превышающей частоту ТП, и впоследствии ее повышали до восстановления синусового ритма или перевода в стойкую ФП. Сила тока – 15–30 мА, продолжительность импульса – 10 мс, продолжительность стимуляции – 1–5 с, межполюсные интервалы 10–20 мм. При стабильном ритмовождении пред-

сердий и сохранении ТП стимуляцию повторяли через несколько секунд в том же режиме, а при отсутствии эффекта – повышали частоту стимуляции. Количество повторных стимуляций не ограничивали. При сохранении ФП в течение 15–20 мин внутривенно вводили прокаинамид в дозах до 2000 мг.

При первой процедуре не удалось восстановить синусовый ритм у 8 (7,8%) пациентов. У 5 (4,9%) из них ФП в течение суток трансформировалась в ТП и ритм восстановлен повторной ЧПЭКС, а у 2 (1,9%) больных ритм восстановился в течение 1–2 сут после планового назначения амиодарона 1200 мг/сут. У 2 (1,9%) больных синусовый ритм восстановить не удалось, а у 1 (1%) пациента, несмотря на успешную кардиоверсию, возник ранний рецидив аритмии. Все они выписаны с постоянной формой ФП/ТП в связи с неэффективностью ААТ, тяжестью основного заболевания, наличием значимой сопутствующей патологии или СН.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета прикладных программ «Microsoft-Excel 2003» и «Statistica» на базе персональ-

ного компьютера. Использовались методы вариационной статистики, t-критерий Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Все больные были разделены на две группы: у вошедших в 1-ю группу (n=45) продолжительность ТП была до 7 сут, во 2-ю (n=63) – более 7 сут (табл. 1). По возрасту, полу, индексу массы тела, длительности аритмического анамнеза, основному и сопутствующим заболеваниям, наличию АГ и дисфункций ПСС, тяжести СН обе группы были сопоставимы.

По данным эхокардиографии (эхоКГ) у больных 2-й группы выявлено достоверное увеличение размеров ЛП и ЛЖ, массы миокарда и его индекса, но без нарушения сократительной функции (табл. 2). Следовательно, длительное существование аритмии приводит к диастолической дисфункции, а затем и систолической с формированием аритмогенной кардиомиопатии, что соответствует данным литературы [9, 13]. Уровни АД и частота сокращений желудочков (ЧСЖ) при проведении исследования были сопоставимы. Следует отметить, что в

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных больных

Показатель	Количество пациентов в группах, абс. (%)		p
	1-я (n=44)	2-я (n=59)	
Мужчины	41 (93,2%)	51 (86,4%)	нд
Женщины	3 (6,8%)	8 (13,6%)	нд
Миокардиофиброз	9 (20,5%)	18 (30,5%)	нд
ИБС:	35 (79,5%)	41 (69,5%)	нд
– Стабильная стенокардия	1 (2,3%)	7 (11,9%)	нд
– Постинфарктный кардиосклероз	2 (4,5%)	4 (6,8%)	нд
Кардиохирургические вмешательства:			
– Аортокоронарное шунтирование	0	2 (3,4%)	нд
– Стентирование коронарных артерий	1 (2,3%)	4 (6,8%)	нд
– Аневризмэктомия ЛЖ	0	1 (1,7%)	нд
– Коррекция дефекта МПП	0	2 (3,4%)	нд
– Радиочастотная абляция ТП	1 (2,3%)	3 (5,1%)	нд
Артериальная гипертензия	30 (68,2%)	38 (64,4%)	нд
Нарушения ПСС:			
– Синдром слабости СУ	2 (4,5%)	1 (1,7%)	нд
– Дисфункция СУ	5 (11,3%)	1 (1,7%)	нд
– Нарушение АВ-проводимости органическое	0	3 (5,1%)	нд
– Дисфункция АВ-проводимости	5 (11,3%)	2 (3,4%)	нд
СН 0 стадии	9 (20,5%)	10 (16,9%)	нд
I стадии	32 (72,7%)	39 (66,1%)	нд
IIA стадии	3 (6,8%)	10 (16,9%)	нд
Сопутствующая патология:			
– Сахарный диабет	1 (2,3%)	4 (6,8%)	нд
– Заболевания щитовидной железы	3 (6,8%)	6 (10,2%)	нд
– Хронические заболевания легких	14 (31,8%)	18 (30,5%)	нд
– ОНМК и ТИА в анамнезе	0	2 (3,4%)	нд
	Величина показателя (M±m)		
Возраст больных, лет	58,6±1,8	59,9±1,4	нд
Анамнез аритмии, сут	1843,6±218,8	1269,3±186,4	нд
Продолжительность ТП, сут	2,9±0,3	81,4±18,4	0,002
Индекс массы тела, кг/м ²	29±0,7	30±0,7	нд

обеих группах отмечается тахисистолическая форма ТП, что связано с электрофизиологическими особенностями течения аритмии, т.е. функциональным состоянием АВ-проводимости [8, 10].

При проведении ЧПЭКС не отмечено снижения эффективности метода у пациентов с длительным существованием аритмии (табл. 3). С учетом повторных процедур больным 1-й группы проведено 46, а пациентам 2-й – 62 электростимуляции.

При анализе электрофизиологических показателей у больных 2-й группы отмечена более редкая частота сокращений предсердий (ЧСП) (интервал $F-F$) ($p=0,002$), что, по-видимому, обусловлено гемодинамическим влиянием на длину волны круга re-entrancy за счет увеличения размеров предсердий при длительном существовании аритмии (табл. 4). Кроме того, вегетативная нервная система оказывает воздействие на электрофизиологические характеристики предсердий и ПСС. При ТП в отличие от ФП

преобладает парасимпатический генез аритмии. А ЧСЖ напрямую зависит от ритма предсердий и также подвергнута вагусному воздействию на рефрактерность и проводимость в АВ-соединении. Поэтому у больных 2-й группы ЧСЖ также была реже ($p=0,006$). В то же время между группами не выявлено отличий величины амплитуды зубца А на ЧПЭГ, которая отражает электрический потенциал кардиомиоцитов предсердий, а чем больше локальный ток (разница потенциалов между зоной поляризации и зоной деполяризации, т.е. амплитуда потенциала действия), тем быстрее распространяется импульс по кругу re-entrancy [8, 10]. Следовательно, несмотря на длительность эпизода аритмии и существующую диастолическую дисфункцию с достоверным увеличением полостей сердца, нами не выявлено снижения амплитуды электрического потенциала действия кардиомиоцитов предсердий. Этим можно объяснить высокую эффективность метода кардиоверсии ТП даже при систолической дисфункции ЛЖ [5, 6].

Таблица 2

Эхокардиографические показатели у обследованных больных

Показатель	Величина показателя в группах ($M \pm m$)		p
	1-я (n=44)	2-я (n=59)	
ЛП (М-режим), мм	41,7 $\pm$ 0,7	43,9 $\pm$ 0,7	0,048
КСР ЛЖ, см	36,7 $\pm$ 0,7	40,1 $\pm$ 0,8	0,006
КДР ЛЖ, см	52 $\pm$ 0,7	55,7 $\pm$ 0,7	0,0008
КСО ЛЖ, мл	56,9 $\pm$ 2,7	69,6 $\pm$ 3	0,009
КДО ЛЖ, мл	129,3 $\pm$ 4,4	150,9 $\pm$ 4,4	0,003
ФВ ЛЖ, %	56 $\pm$ 1,1	54,3 $\pm$ 1,1	нд
ТМЖП ЛЖ, мм	10,7 $\pm$ 0,2	10,9 $\pm$ 0,2	нд
ТЗС ЛЖ, мм	9,8 $\pm$ 0,3	10 $\pm$ 0,2	нд
КДР ПЖ (М-режим), мм	27,8 $\pm$ 1	30,7 $\pm$ 0,9	нд
Систолическое АД, мм рт. ст.	125,5 $\pm$ 2,4	129,2 $\pm$ 1,5	нд
Диастолическое АД, мм рт. ст.	79,5 $\pm$ 1,8	82 $\pm$ 1,1	нд
ЧСЖ в 1 мин	91,8 $\pm$ 5,6	91,5 $\pm$ 3,2	нд
Масса миокарда ЛЖ, г	199,1 $\pm$ 5,8	231,7 $\pm$ 5,7	0,0007
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	98,5 $\pm$ 2,8	112,4 $\pm$ 2,8	0,004

Примечание: КСР – конечно-систолический размер, КДР – конечно-диастолический размер, КСО – конечно-систолический объем, КДО – конечно-диастолический объем, ФВ – фракция выброса, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗС – толщина задней стенки.

Таблица 3

Эффективность восстановления синусового ритма у обследованных больных

Показатель	Количество пациентов в группах, абс. (%)		p
	1-я (n=44)	2-я (n=59)	
Восстановление ритма ЧПЭКС всего:	44 (100%)	56 (94,9%)	нд
– при первой попытке	42 (95,5%)	53 (89,8%)	нд
– при повторной попытке	2 (4,5%)	3 (5,1%)	нд
Восстановление ритма медикаментозно	0	2 (3,4%)	нд
Сохраняется ФП/ТП после ЧПЭКС	0	1 (1,7%)	нд
Выписаны с постоянной ФП/ТП	0	2 (3,4%)	нд

Таблиця 4

Электрофизиологические показатели и результаты ЧПЭК

Показатель	Величина показателя в группах (M±m)		p
	1-я (n=46)	2-я (n=62)	
Интервал F-F, мс	225,9±4,7	245,6±3,8	0,002
Средняя ЧСЖ, мс	551,1±26,4	655,2±23,5	0,006
Амплитуда зубца А на ЧПЭГ, мм	14,2±1,1	14,1±0,8	нд
На фоне ТП: Систолическое АД, мм рт. ст. Диастолическое АД, мм рт. ст.	123,5±2,5 83,3±2,5	140,5±2,6 91,6±1,6	0,0004 0,007
На синусовом ритме после ЧПЭК: Систолическое АД, мм рт. ст. Диастолическое АД, мм рт. ст.	118,9±2,4 75,2±1,9	130,1±2,3 84,3±1,4	0,006 0,0005
Дозы прокаинамида, мг	1000±0	1380±151,6	нд
Количество пациентов, абс. (%)			
ТП → синусовый ритм	12 (26,1%)	28 (45,2%)	0,046
ТП → ФП → синусовый ритм	34 (73,9%)	22 (35,5%)	0,0002
Восстановление ритма в течение суток	0	6 (9,7%)	0,03
Сохраняется ФП/ТП	0	6 (9,7%)	0,03
Применение прокаинамида	7 (15,2%)	14 (22,6%)	нд

Примечание: 1 мВ = 10 мм.

Достоверные отличия в уровнях АД при проведении кардиоверсии мы связываем с фактором психоэмоционального стресса, так как у больных 2-й группы чаще регистрируются впервые выявленные эпизоды ТП ($p < 0,0001$), в то же время при проведении эхоКГ эти показатели были сопоставимы [3].

Выявлены достоверные отличия в частоте возникновения ТП (табл. 5). У больных 1-й группы преобладали частые пароксизмы (более 1 раза в 3 мес) ($p = 0,007$), а во 2-й – впервые зафиксированные эпизоды ($p < 0,0001$).

При проведении кардиостимуляции у больных 2-й группы чаще проходила прямая конверсия в синусовый ритм ($p = 0,046$) без периодов ФП, и восстановление ритма осуществлялось отсроченно в течение суток после процедуры ($p = 0,03$). Частота применения и дозы прокаинамида при постстимуляционной ФП, реакции и ослож-

нения при проведении кардиоверсии были сопоставимы в обеих группах (табл. 6).

Таблиця 6

Реакции и осложнения, возникшие при проведении ЧПЭК

Показатель	Количество пациентов в группах, абс. (%)		p
	1-я (n=46)	2-я (n=62)	
Количество больных	3 (6,5%)	3 (4,8%)	нд
Брадикардии, блокады	1 (2,2%)	2 (3,2%)	нд
Артериальная гипотензия	2 (4,3%)	1 (1,6%)	нд
Желудочковые аритмии	0	1 (1,6%)	нд

Прямая конверсия у больных с длительными эпизодами изолированного ТП, по-видимому, связана с формированием устойчивости доминирующего круга тасгоentry и подавлением очагов micro-entry, повышением давления в предсердиях на фоне более высокого уровня АД при проведении процедуры, а также с отсутствием значимой дилатации полостей сердца и нарушений систолической функции миокарда.

Отсроченное восстановление синусового ритма после выполнения протокола электростимуляции обусловлено гемодинамическим и структурным ремоделированием на фоне длительного существования тахикардии, которое может способствовать пролонгированию постстимуляционной ФП, особенно у больных с АГ и дилатацией ЛП. Применение фоновой ААТ перед электростимуляцией у таких больных может приводить к проаритмогенному действию за счет усиления дисперсии рефрактерных пе-

Таблиця 5
Частота пароксизмов ТП у обследованных больных

Показатель	Количество пациентов в группах, абс. (%)		p
	1-я (n=44)	2-я (n=59)	
Впервые возникшее ТП	0	20 (33,9%)	<0,0001
1 раз в году и реже	10 (22,7%)	19 (32,2%)	нд
2 раза в году	9 (20,5%)	5 (8,5%)	нд
1 раз в 3 месяца	13 (29,5%)	11 (18,6%)	нд
Чаще 1 раза в 3 месяца	12 (27,3%)	4 (6,8%)	0,007

риодов кардиомиоцитов и созданию условий для формирования micro-re-entry, а также усугубления систолической функции предсердий [8, 10]. Поэтому применение ААП при постстимуляционной ФП у таких пациентов, вероятно, уменьшит частоту проаритмий при проведении кардиоверсии [4].

Сопоставимые величины амплитуды А на ЧПЭГ, отсутствие разницы в дозах и частоте применения прокаинамида в обеих группах свидетельствует об отсутствии существенного электрофизиологического ремоделирования миокарда предсердий, несмотря длительное существование тахикардии.

Уровни АД после восстановления ритма также достоверно отличались в обеих группах. У пациентов 2-й группы отмечается более существенное и достоверное снижение систолического ($p=0,005$) и диастолического АД ($p=0,0009$), а у больных 1-й группы – только диастолического ($p=0,03$). Следовательно, сразу после успешной кардиоверсии в обеих группах зафиксировано достоверное улучшение диастолической функции ЛЖ.

После восстановления синусового ритма больным проводили диагностическую электрокардиостимуляцию (табл. 7). Выявлено достоверное увеличение интервала Q–T у пациентов 2-й группы ($p=0,03$), что можно объяснить нарушением процессов реполяризации на фоне диастолической дисфункции миокарда желудочков. Можно предположить, что это еще один из механизмов возникновения проаритмогенных эффектов ААТ у больных с затянувшимися эпизодами тахикардии. Других достоверных отличий в электрокардиографических и

Таблица 7

Данные электрокардиографии и диагностической ЧПЭК после восстановления синусового ритма

Показатель (мс)	Величина показателя в группах (M±m)		p
	1-я (n=44)	2-я (n=59)	
P	139,1±5,2	134,1±2,6	нд
P–Q	202,2±11,7	191,8±4,6	нд
QRS	90,4±2,1	95,7±2,5	нд
Q–T	372,7±5,2	391,4±4,9	0,03
ЧСС	900,9±30,1	838,9±19,5	нд
A–V	154,8±8,8	155,3±4,7	нд
ВВФСУ	1285,3±42,9	1225,2±29,9	нд
КВВФСУ	422,7±29,5	404,8±16	нд
Точка Венкебаха	393,3±20,4	420±17,8	нд
ЭРП предсердий	220±9,4	219,3±4,8	нд
ФРП предсердий	270,7±5	269±3,8	нд
ЭРП АВ-узла	278,6±16	302,6±14,7	нд
ФРП АВ-узла	395,7±13	418,6±12,2	нд

Примечание: A–V – интервал на ЧПЭГ, ВВФСУ – время восстановления функции СУ, КВВФСУ – скорректированное ВВФСУ, ЭРП и ФРП – эффективный и функциональный рефрактерный период.

электрофизиологических показателей не выявлено. Но следует отметить отсутствие какого-либо влияния продолжительности эпизода аритмии на функцию СУ. В то же время выявлена тенденция к замедлению АВ-проводимости (точка Венкебаха) и увеличению рефрактерных периодов АВ-узла, что обусловлено повышением тонуса парасимпатической нервной системы как компенсаторного механизма при длительном существовании аритмии. Нами не выявлено динамики рефрактерных периодов предсердий, что свидетельствует об отсутствии процессов электрофизиологического ремоделирования в предсердиях и подтверждает высокую эффективность метода кардиоверсии [1].

На 5–7-е сутки после восстановления синусового ритма у больных 2-й группы проводилась повторная эхоКГ (табл. 8). Отмечается достоверное уменьшение полостей сердца с повышением систолической функции ЛЖ ($p<0,0001$). Таким образом, дисфункция миокарда, вызванная длительной аритмией, носила обратимый характер.

По нашему мнению, электрофизиологическое ремоделирование наступает гораздо раньше при ФП вследствие высокой частоты предсердного ритма и асинхронности сокращений отдельных кардиомиоцитов, а при ТП I типа,

Таблица 8

Динамика эхокардиографических показателей после восстановления синусового ритма у больных 2-й группы

Показатель	Величина показателя (M±m)		p
	ТП	Синусовый ритм	
ЛП (М-режим), мм	43,9±0,7	41,7±0,5	0,01
S ЛП (диастола), см ²	20,6±0,7	18,8±0,5	0,04
S ЛП (систола), см ²	25,6±0,7	25,5±0,5	нд
КСР ЛЖ, см	40,1±0,8	38,2±0,5	0,04
КДР ЛЖ, см	55,7±0,7	56,5±0,5	нд
КСО ЛЖ, мл	69,6±3	62,6±1,7	0,045
КДО ЛЖ, мл	150,9±4,4	155,8±3,4	нд
ФВ ЛЖ, %	54,3±1,1	59,7±0,7	<0,0001
ТМЖП ЛЖ, мм	10,9±0,2	10,9±0,2	нд
ТЗС ЛЖ, мм	10±0,2	10,2±0,2	нд
КДР ПЖ (М-режим), мм	30,7±0,9	29,9±0,9	нд
S ПП (диастола), см ²	21,1±1,4	18,2±0,7	0,045
S ПП (систола), см ²	26±0,9	24,6±0,9	нд
Систолическое АД, мм рт. ст.	129,2±1,5	129,5±1,5	нд
Диастолическое АД, мм рт. ст.	82±1,1	80,1±0,9	нд
ЧСЖ, сок/мин	91,5±3,2	63,3±1,1	<0,0001
Масса миокарда ЛЖ, г	231,7±5,7	242,1±5,7	нд
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	112,4±2,8	117,8±2,5	нд

как правило, ЧСП в несколько раз меньше, и кроме того, сохраняется систолическая функция предсердий. Существует мнение, что ФП гемодинамически более благоприятна аритмией, чем ТП. Дисфункция миокарда, возникающая во время длительного эпизода ТП, обусловлена в первую очередь высокой кратностью проведения на желудочки и трудностями при создании АВ-блокады. Применение высоких доз ААП и их комбинаций для замедления АВ-проводимости усугубляет эту дисфункцию. При успешном урежении ЧСЖ до нормоформы у больных сохраняется гемодинамический предсердный вклад в систолу желудочков, хотя и сниженный по сравнению с синусовым ритмом. Этим объясняется отсутствие клинических проявлений аритмии у пациентов с кратностью проведения 3:1, 4:1 и выше. В то же время при ФП систолическая функция предсердий отсутствует независимо от функционального состояния АВ-проводимости и проявления дисфункции миокарда полностью зависят от ЧСЖ [15, 16, 19].

Электрофизиологическое ремоделирование значительно быстрее развивается в ткани с высокой частотой сокращений отдельных кардиомиоцитов и отсутствием полноценной глобальной систолы. По данным литературы ФП возникает, как правило, на фоне органической кардиальной патологии, в то же время у большинства больных с ТП не выявляют грубых структурных заболеваний миокарда (идиопатическое ТП, аритмия при вегетативной дисфункции или острой сопутствующей патологии). Поэтому больные с изолированным ТП в большинстве случаев не нуждаются в профилактической ААТ [13, 18, 20].

Нами не выявлено признаков электрофизиологического ремоделирования предсердий у больных с длительными эпизодами изолированного ТП, несмотря на достоверное увеличение размеров полостей сердца. Об этом свидетельствуют:

- отсутствие влияния длительности эпизода ТП на эффективность метода электростимуляционной кардиоверсии;
- отсутствие влияния предварительной антиаритмической подготовки на эффективность восстановления синусового ритма у больных как с остро возникшими пароксизмами, так и с длительными эпизодами аритмии;
- отсутствие снижения амплитуды зубца А на ЧПЭГ как показателя электрического потенциала кардиомиоцитов предсердий;
- отсутствие укорочения рефрактерных периодов предсердий у больных с длительными эпизодами аритмии;
- прямая конверсия в синусовый ритм без периодов ФП у больных с длительными эпизодами ТП независимо от фоновой ААТ;
- частота и дозы применяемого прокаинамида при постстимуляционной ФП не зависели от продолжительности аритмии и предварительной ААТ.

В то же время дилатация предсердий при длительной аритмии создает условия для формирования петель *micro-re-entry*, но эти изменения происходят на мембран-

но-клеточном уровне [15, 16]. Сроки появления макроскопических изменений связаны с тяжестью кардиальной и экстракардиальной патологии.

Таким образом, в результате проведенного исследования не выявлено влияния продолжительности эпизода изолированного ТП I типа неклапанного генеза на эффективность ЧПЭКС, поэтому кардиоверсию можно выполнять без назначения предварительной ААТ. На фоне длительного существования тахикардии отмечено достоверное увеличение полостей сердца – обратимое после успешного восстановления синусового ритма. В то же время у этих больных отсутствуют проявления значимого электрофизиологического ремоделирования.

Выводы

1. Продолжительность изолированного трепетания предсердий I типа неклапанного генеза не влияет на эффективность чреспищеводной электрокардиостимуляции, поэтому кардиоверсии могут выполняться без предварительной антиаритмической терапии.
2. У больных с длительными эпизодами трепетания предсердий чаще наблюдалось отсроченное в течение суток восстановления синусового ритма после проведения процедуры, а также отмечалось достоверное увеличение полостей сердца, но эти изменения носили обратимый характер после успешной кардиоверсии.
3. Между группами не выявлено различий по электрофизиологическим показателям предсердий и проводящей системы сердца, что свидетельствует об отсутствии значимого электрофизиологического ремоделирования предсердий, но в то же время отмечается достоверное увеличение интервала Q–T, что связано с дисфункцией миокарда левого желудочка и может вызывать проаритмогенные эффекты антиаритмической терапии.

Список литературы

1. Антиаритмическая подготовка перед восстановлением синусового ритма у больных с трепетанием предсердий более 7 суток / Ю.В. Зинченко, Вализаде Чари Джафар, А.П. Степаненко, Е.С. Рей // Укр. кардіол. журн. – 2009. – № 3. – С. 72–78.
2. Ардашев А.В. Трепетание предсердий: клиническая электрофизиология и катетерная абляция / А.В. Ардашев. – М.: Экономика, 2001. – 142 с.
3. Зинченко Ю.В. Влияние уровня систолического артериального давления на эффективность чреспищеводной электрокардиостимуляции при трепетании предсердий I типа / Ю.В. Зинченко, В.Н. Гранич, А.П. Степаненко // Таврический медико-биологический вестник. – 2010. – Т. 13, № 3 (51). – С. 92–98.
4. Зинченко Ю.В. Проаритмогенные эффекты антиаритмической терапии при чреспищеводной электрокардиостимуляции у больных с трепетанием предсердий / Ю.В. Зинченко // Укр. кардіол. журн. – 2010. – № 5. – С. 47–53.
5. Зинченко Ю.В. Чреспищеводная электрокардиостимуляция при восстановлении синусового ритма у больных с трепетанием предсердий и систолической

- дисфункцією левого желудочка / Ю.В. Зинченко // Ліки України. – 2009. – № 9 (135). – С. 89–93.
6. Зинченко Ю.В. Эффективность чреспищеводной электрокардиостимуляции при трепетании предсердий I типа неклапанного генеза в зависимости от стадии сердечной недостаточности / Ю.В. Зинченко // Укр. кардіол. журн. – 2010. – № 4. – С. 61–69.
 7. Клиническая оценка использования чреспищеводной электрокардиостимуляции для купирования впервые выявленного трепетания предсердий I типа / И.А. Олсин, З.Ю. Смолин, О.А. Коновалова, А.В. Шабров // Рос. кардіол. журн. – 2008. – № 3. – С. 12–17.
 8. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. (Расстройства сердечного ритма и нарушения проводимости. Причины, механизмы, электрокардиографическая и электрофизиологическая диагностика, клиника, лечение): руководство для врачей / М.С. Кушаковский. – 2-е изд., доп., расш. и частич. перераб. – СПб: Фолиант, 2004. – 672 с.
 9. Кушаковский М.С. Фибрилляция предсердий (причины, механизмы, клинические формы, лечение и профилактика) / М.С. Кушаковский. – СПб: Фолиант, 1999. – 174 с.
 10. Мерцательная аритмия / Под ред. С.А. Бойцова. – СПб: ЭЛБИ-СПб, 2001. – 335 с.
 11. Методика чреспищеводной электрокардиографии и электрокардиостимуляции / Л.В. Чирейкин, Ю.В. Шубик, М.М. Медведев и др. – СПб: Инкарт, 1999. – 84 с.
 12. Типичное трепетание предсердий: классификация, клинические проявления, диагностика и лечение / А.В. Ардашев, Е.Г. Желяков, А.А. Шаваров и др. // Кардиология. – 2010. – № 4. – С. 57–65.
 13. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias – executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias) / Blomström-Lundqvist C., Scheinman M.M., Aliot E.M. et al. // Circulation. – 2003. – Vol. 108, № 15. – P. 1871–1909.
 14. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society / Fuster V., Rydén L.E., Cannom D.S. et al. // Circulation. – 2006. – Vol. 114, № 7. – P. e257–e354.
 15. Atrial ultrastructural changes during experimental atrial tachycardia depend on high ventricular rate / B.A. Schoonderwoerd, J. Ausma, H.J. Crijns et al. // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2004. – Vol. 15, № 10. – P. 1167–1174.
 16. Prognostic differences between atrial fibrillation and atrial flutter / P. Leloir, K.H. Humphries, A. Krahn et al. // Am. J. Cardiol. – 2004. – Vol. 93, № 5. – P. 647–649.
 17. The natural history of lone atrial flutter / S.C. Halligan, B.J. Gersh, R.D. Brown et al. // Ann. Intern. Med. – 2004. – Vol. 140, № 4. – P. 265–268.
 18. Waldo A.L. Atrial flutter: from mechanism to treatment / A.L. Waldo // New York: Futura Pub. Co, 2001. – 64 p.
 19. Waldo A.L. Inter-relationships between atrial flutter and atrial fibrillation / A.L. Waldo // Pacing Clin. Electrophysiol. – 2003. – Vol. 26, № 7, pt. 2. – P. 1583–1596.
 20. Wellens H.J. Contemporary management of atrial flutter / H.J. Wellens // Circulation. – 2002. – Vol. 106, № 6. – P. 649–652.

Вплив тривалості тріпотіння передсердь на електрофізіологічні характеристики передсердь, морфофункціональний стан міокарда та ефективність чресстраховідної електрокардіостимуляції

Ю.В. Зінченко

РЕЗЮМЕ. З метою відновлення синусового ритму при ізольованому тріпотінні передсердь (ТП) I типу неклапанного генезу проведено чресстраховідні електрокардіостимуляції (ЧСЕК) без попередньої антиаритмічної терапії (ААТ) у 92 (89,3%) чоловіків і 11 (10,7%) жінок на тлі ішемічної хвороби серця (ІХС) – 76 (73,8%) і міокардіофіброзу – 27 (26,2%). Усього зроблено 108 ЧСЕК. Усіх хворих було розділено на дві групи: у 1-й (n=45) – тривалість ТП до 7 діб (2,9±0,3 доби), у 2-й (n=63) – більше 7 діб (81,4±18,4 доби). За результатами проведеного дослідження тривалість аритмії не впливає на ефективність ЧСЕК, тому кардіоверсії можна виконувати без попередньої ААТ. У хворих з тривалими епізодами ТП достовірно частіше спостерігали відстрочене протягом доби відновлення синусового ритму після проведення процедури, а також відзначено достовірне збільшення порожнини серця, але ці зміни носили зворотний характер після успішної кардіоверсії. Між групами не виявлено відмінностей за електрофізіологічними показниками передсердь і провідникової системи серця, що свідчить про відсутність значущого електрофізіологічного ремоделю-

вання, але в той самий час відзначено достовірне збільшення інтервалу $Q-T$, що пов'язане з дисфункцією міокарда лівого шлуночка і може зумовлювати проаритмогенні ефекти ААТ.

Ключові слова: тріпотіння передсердь, відновлення ритму, черезстраховідна електрокардіостимуляція, антиаритмічні препарати.

Influence of flutter duration of the atria upon their electrophysiological characteristics, morpho-functional state of the myocardium and transesophageal electric cardiac stimulation efficacy

Yu.V. Zinchenko

SUMMARY. We performed transesophageal electric cardiac stimulation (TEECs) procedures without preliminary antiarrhythmic medication therapy (AAT) in 92 men (89.3%) and 11 women (10.7%) with coronary arteries disease (CAD) (76 (73.8%) cases) and myocardial fibrosis (27 (26.2%) cases) in order to restore sinus rhythm at isolated atrial flutter (AF) of non-valve genesis. All patients were divided into two groups: 1st group (n=45) with AF duration up to 7 days (2.9 ± 0.3 of days) and 2nd group (n=63) with AF duration over 7 days (81.4 ± 18.4 of days). The results obtained showed that AF episode duration did not influence TEECs efficacy. Hence cardioversion can be performed without preliminary AAT. In the patients with long-lasting AF episodes, delayed sinus rhythm restoration was more frequently observed during 24 hours after the procedure. Besides, we registered a statistically significant increase of the cardiac cavities. However these changes showed the reversible character after successful cardioversion. No differences relative electrophysiological characteristics of the atria and conductive system were found between study groups that evidenced for the absence of significant electrophysiological remodeling. At the same time we established the significant increase of $Q-T$ interval that was connected with left ventricle myocardial dysfunction and that might cause pro-arrhythmogenic AAT effects.

Key words: atrial flutter, restoration of rhythm, transesophageal electric cardiac stimulation, antiarrhythmic agents.

Адрес для переписки:

Юрій Васильевич Зинченко

ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско НАМН Украины»

03680, Киев, ул. Народного ополчения, 5

НОВИНИ

Уровни магния влияют на риск внезапной сердечной смерти

Доктор Стефани Е. Чиве отметила: «Внезапная сердечная смерть – главная проблема здравоохранения, и первичные усилия по ее предотвращению крайне важны». В клеточных и экспериментальных моделях магний проявляет антиаритмические свойства. Результаты аутопсий также показали более низкие уровни магния у пациентов, умерших внезапно от сердечных причин, по сравнению с умершими от повреждений. Доктор Чиве (Harvard School of Public Health, Boston) и коллеги постарались выяснить, есть ли связь между магнием и внезапной сердечной

смертью в общей популяции. Команда проспективно изучила данные более чем 88 000 участниц «Nurses' Health Study». За 26 лет наблюдения, было зафиксировано 505 случаев внезапной или аритмичной смерти. Дальнейший анализ показал, что внезапная сердечная смертность была значительно ниже у женщин из самого высокого квартиля по уровню магния в плазме по сравнению с женщинами из самого низкого квартиля (относительный риск 0,23). Ассоциация также сохранялась для диетического магния (относительный риск 0,63). Каждое приращение на 0,25 мг/дл (1 SD) уровня магния в плазме ассоциировалось с понижением риска внезапной сердечной смерти на 41%.

Таким образом, продолжает доктор Чиве: «В нашем исследовании более высокий магний в плазме и в диете, связан с более низким риском внезапной сердечной смерти. Большинство американцев не следует рекомендуемым суточным нормам потребления магния. Поэтому увеличение потребления магния может обеспечить потенциальную стратегию для первичного предотвращения внезапной сердечной смерти». Однако доктор Чиве подчеркнул, что исследование было наблюдательным и «клинические испытания необходимы, чтобы установить, являются ли эти ассоциации действительно причинными».

The American Journal of Clinical Nutrition

УДК 612.172-017.1: 616-002

О.С. Гавриш¹, Д.В. Рябенко¹, Л.Л. Сидорик², С.І. Дорофєєва¹, В.І. Бобик²¹ ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» АМН України, Київ² Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, Київ

Транспортно-трофічне забезпечення функції міокарда при хронічному імунозапальному процесі

АНОТАЦІЯ

Порушення транспортно-трофічного забезпечення функції міокарда вивчено на моделі хронічного імунозапального процесу, відтвореного під час імунізації мишей міозином вентрикулярних кардіоміоцитів хворих на дилатаційну кардіоміопатію. Використано гістологічні, гістохімічні методики та електронну мікроскопію. Встановлено, що окрім скоротливого міокарда об'єктом патологічного впливу є й судинна система серця. Максимальну вираженість змін виявлено на рівні мікрогемодинамічного русла. При цьому на тлі мікрогемодинамічних порушень визначено різке зниження селективності гістогематичного бар'єра. Внаслідок цього продукти функціональної активності імунокомпетентних органів та антигенний матеріал можуть вільно, за градієнтом гемотканинного тиску, переміщуватись із судинного русла і навпаки. Це надає патологічному процесу пролонгованого аутоімунного характеру.

Ключові слова:

міокард, імунозапальний процес, мікроциркуляція.

Міокардіальна недостатність, незалежно від її генезу, є багатофакторним патологічним процесом. Одним з важливих, і в той же час все ще недостатньо вивчених механізмів формування серцевої недостатності є порушення трофіки вентрикулярних кардіоміоцитів (КМЦ) [7, 8, 10]. Відповідно морфофункціональний аналіз змін системи, що забезпечує трофіку і мікрооточення КМЦ, є необхідним етапом визначення патогенезу міокардіальної недостатності за будь-якої патології. Значний інтерес викликає роль трофічних порушень як чинника формування та прогресування міокардіальної дисфункції при таких захворюваннях, як хронічний міокардит та дилатаційна кардіоміопатія (ДКМП). Багато питань виникає з приводу взаємозв'язку порушень трофічного забезпечення функції міокарда і хронічних аутоімунних реакцій, що властиві даним захворюванням.

Мета дослідження – визначення характеру змін морфофункціонального стану системи мікроциркуляції і в тому числі гістогематичного бар'єра при моделюванні хронічного аутоімунного ураження міокарда.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження проведено на 45 мишах-самцях лінії BALB/c віком 12–16 тиж з використанням міозину вентрикулярних КМЦ хворих, які померли від ДКМП через прогресуючу серцеву недостатність, разом з повним

ад'ювантом Фрейда (ПАФ) [6, 9]. Контрольну групу склали 10 тварин, яким вводили тільки ПАФ. Серця досліджували на 6-й місяць від початку експерименту, за найбільш маніфестованих змін у міокарді. Для гістологічного дослідження матеріал фіксували 10% розчином нейтрального формаліну та занурювали у парафінові блоки. Гістотопограми серця фарбували гематоксиліном і еозином, пікрофуксином (за методом Ван-Гізона), гематоксиліном-основним, фуксином-пікриновою кислотою (за методикою Лі). Для електронно-мікроскопічних досліджень зразки міокарда фіксували в 1% забуференому ізотонічному розчині OsO₄, зневоднювали у спиртах та ацетоні і занурювали в епон-аралдит за стандартним прописом [4]. Ультратонкі зрізи отримували на приборі LKB-8800, контрастували солями важких металів та вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ-125К. Некомпенсовані від'ємні заряди гікозаміногліканів і сіалових кислот визначали за допомогою феризолу [2]. Отримані дані аналізували з використанням статистичного пакета Microsoft Excel-XP.

Результати дослідження та їх обговорення

За результатами дослідження встановлено, що імунізація міозином, виділеним з вентрикулярних КМЦ хворих з ДКМП, призводить до пошкодження судинного русла серця експериментальних тварин. На рівні резистивних

судин це визначається підвищенням тонуусу або надмірною релаксацією судинної стінки з розширенням чи, навпаки, обмеженням площі судинного просвіту. Підвищення проникності ендотеліального моношару зумовлює плазматичне просочування судинної стінки та явища ангіосклерозу, що призводить до зростання її ригідності. Реакція ендотелію інтрамуральних судин міокарда і його мікрогемодикуляторного русла (МГЦР) має односпрямований характер, причому її стереотипні прояви тісно поєднуються з природними морфофункціональними особливостями відповідної судинної ланки. Дилатація переважної більшості венулярних сегментів судинного русла, починаючи від посткапілярів, поширюється і на судини поступово зростаючого калібру, що визначає картину хронічної венозної гіперемії.

Дискоординації периферійної гемодинаміки певною мірою сприяють порушення реологічних властивостей крові з агрегацією її формених елементів, їх адгезією до судинної стінки і утворенням мікротромбів, які інколи складаються із щільно асоційованих між собою активованих тромбоцитів або лейкоцитів. Підвищений діапазон коливання електронно-оптичної щільності α -гранул таких тромбоцитів і секреторних гранул лейкоцитів свідчить про звільнення цими органелами різноманітного комплексу речовин з широким спектром біологічної активності. Переважна локалізація мікротромбів – трофічні мікросудини і венулярний сегмент МГЦР, що при цьому виключаються з гемотранспортного процесу (рис. 1).

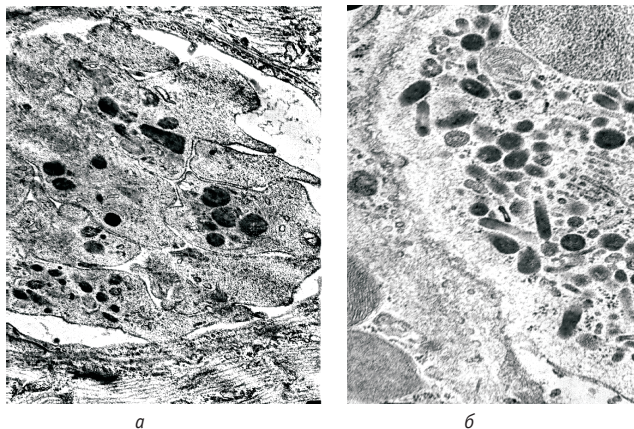


Рис. 1. Порушення суспензійної стабільності формених елементів крові і антигемостатичних властивостей ендотеліоцитів. а – тромбоцитарний мікротромб у мікросудині міокарда імунізованої миші. Зб. 8000. б – адгезія лейкоцита до люмінальної поверхні кровоносної мікросудини міокарда. Зб. 12 000

Надходження у кровотік, а також через різко стоншену стіну мікросудин і у внутрішньотканинне середовище широкого спектра біологічно активних речовин, що містяться в тромбоцитах і лейкоцитах, обумовлюють такі чинники, як підвищення активності мікропіноцитозу в зоні контакту формених елементів крові з ендотелієм, численні трансендотеліальні мікроканальці, утворення яких з МПВ полегшується через виражені сегментарні стоншення ендотеліоцитів. Регіональні зміни мікрогемодинаміки і реактивна перебудова ендотеліального мо-

ношару, окрім гемотранспортної спроможності різних елементів МГЦР, позначається на його властивостях як антигемостатичної поверхні і ключового компонента гістогематичного бар'єра. За результатами електронно-гістохімічного тесту з феризолем виявляють нерівномірність шару глікокалікса на люмінальній поверхні мікросудин (рис. 2). Зони його помірного потовщення межують з поширеними ділянками розривлення, рарифікації, дрібнобрільчастої модифікації і дисоціації зі зниженням концентрації реакційно здатних аніонних груп ГАГ, що входять до складу глікокалікса. Внаслідок цього зменшується поверхневий заряд і відповідно зростає адгезивність ендотелію, а також оголюється плазматична мембрана ендотеліоцитів, що підвищує її доступність для дестабілізуючої дії біологічно активних речовин, які накопичуються в плазмі крові.

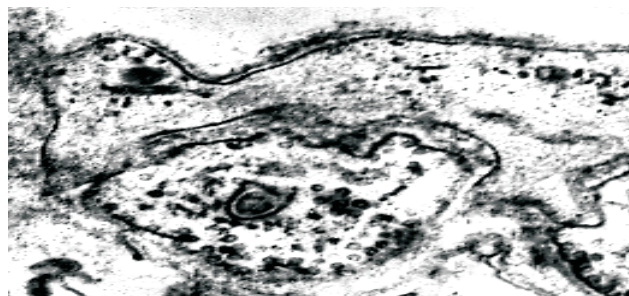


Рис. 2. Розпушення і вогнищева дисоціація глікокаліксу на люмінальній поверхні ендотелію кровоносної судини міокарда піддослідної тварини. Тест з феризолем. Зб. 16 500

Чинником, що також негативно впливає на нутритивний кровотік, є ускладнення рельєфу внутрішньої поверхні ендотеліоцитів і деформація просвітів кровоносних капілярів з обмеженням їхньої загальної площини (рис. 3). Внутрішня плазматична мембрана кровоносних капілярів часто утворює дрібні поліморфні виступи або значні за об'ємом вибухання у просвіт мікросудин мікророслини з електронно-оптично прозорим вмістом. У деяких клітинах спостерігаються явища мікроклазматозу, що набувають досить значної інтенсивності.

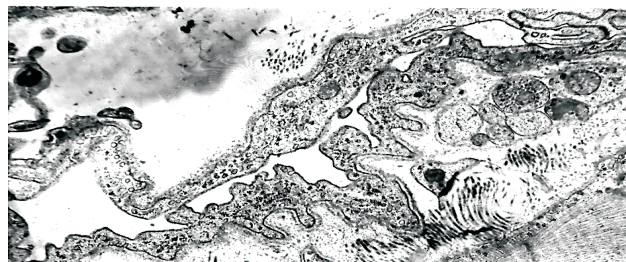


Рис. 3. Перикапілярний набряк, деформація люмінальної поверхні кровоносного капіляра дрібними цитоплазматичними виступами. Зб. 14 000

Контактні зони ендотеліоцитів часто утворюють різні за об'ємом складноконтурні цитоплазматичні екструзії – маргінальні складки. Як і цитоплазматичні виступи, вони набувають найбільших розмірів у місцях впадіння капілярів у посткапіляри, утворюючи своєрідні мікроклапани, що у випадках їх набряку втрачають своє захисне призначення і стають суттєвою перешкодою для кровообігу. Ускладнення внутрішньосудинного рельєфу в

повній мірі стосується і зовнішнього листка плазмолемі ендотеліоцитів, зміни конфігурації якого разом з деформуванням люмінальної мембрани клітин надають вираженої нерівномірності товщині мікросудинної стінки.

Окрім ускладнення внутрішнього і зовнішнього рельєфу ендотеліоцитів, досить часто спостерігається різке сегментарне стоншення стінки мікросудин, найбільш виражене в дистальних сегментах капілярів (рис. 4).

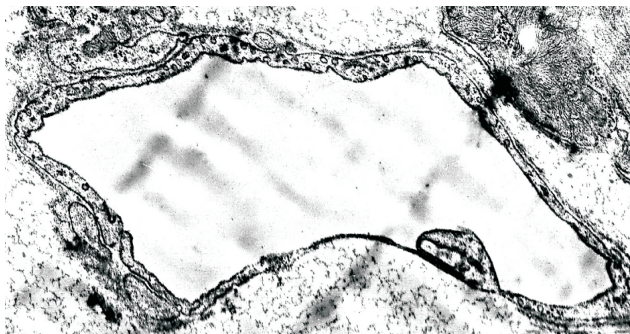


Рис. 4. Перикапілярний набряк з дисоціацією дрібнокоміркової інфраструктури основної аморфної речовини інтерстицію міокарда, різке стоншення стінки кровоносного капіляра. Тест з феризолем. 3б. 9500

У таких зонах товщина клітини може наблизитись до діаметра МПВ. Ортодоксальним проявом стоншення мікросудинної стінки є наближення базального і люмінального листків плазмолемі аж до фенестроподібних утворень, що додатково спричиняє трансендотеліальні дифузійні процеси (рис. 5).



Рис. 5. Різке коливання товщини стінки кровоносного капіляра міокарда дослідної миші через утворення гіперпластичного виступа і фенестроподібних стоншень ендотеліоцитів. Рарифікація і вогнищева дисоціація базальної мембрани. 3б. 9500

Коливання товщини ендотеліальних клітин часто супроводжуються підвищенням або зниженням електронно-оптичної щільності їхньої цитоплазми, що не завжди пов'язане зі змінами фізіологічного стану клітин. Просвітлення цитоплазми ендотеліоцитів зазвичай це наслідок надлишкової гідратації її матриксу, що супроводжується потовщенням тіла клітин, а в разі вогнищевих пошкоджень і дисоціації сітчастих структур цитоскелета – утворенням цитоплазматичних виступів більшого чи меншого об'єму. Проте потовщення ендотеліоцитів інколи стає результатом гіперплазії елементів білоксинтезуючої системи ендотеліоцитів – довільно зорієнтованих тубулярних структур шорсткого і гладкого ендо-

плазматичного ретикулуму з домішкою невеликої кількості дещо збільшених в об'ємі мітохондрій. В дистальних відділах МГЦР у подібних потовщеннях ендотеліоцитів нерідко спостерігають накопичення тілець Вейбеля–Палладе, що свідчить про гуморальну активність таких клітин (рис. 6).

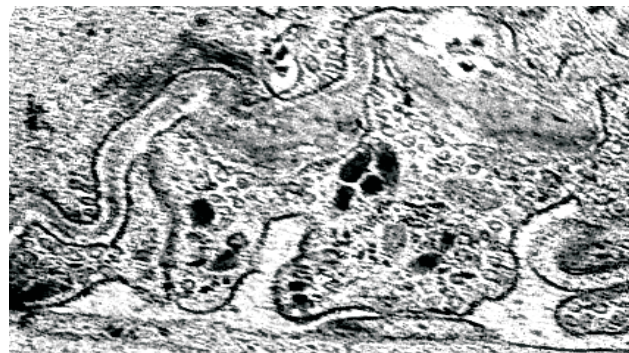


Рис. 6. Скупчення тілець Вейбеля–Палладе в ендотеліальному виступі стінки кровоносного капіляра міокарда. 3б. 18 000

Зневоднення цитоплазматичного матрикса підвищує його електронно-оптичну щільність з переходом «світлик та сірих» ендотеліоцитів у «темні», що супроводжується їхнім стоншенням та ущільненням розташування активних фібрил цитоскелету. Загальною особливістю переважної більшості ендотеліальних клітин МГЦР міокарда імунізованих мишей є дистрофічні зміни і альтеративні явища. Виключення становлять «острівці гіперплазії» в окремих клітинах дистальних сегментів кровоносних капілярів. Часто мембранні структури ендотеліоцитів піддаються гомогенізації, втрачаючи чіткість своїх контурів, в слабковезикульованій цитоплазмі різко зменшується вміст цитогранул і мікрофібрилярних елементів цитоскелету, що піддаються вогнищевому лізису при явищах цитоплазматичного набряку. Збіднення ендотеліоцитів на органели, їхнє пошкодження та пригнічення мікропіноцитозної активності потенціюється посиленням мікроклазматозу. Загалом різноспрямовані зміни електронно-оптичної щільності, об'єму та стану ультраструктури сприяють зростанню морфофункціональної гетерогенності клітин ендотеліального моношару МГЦР міокарда.

Як зазначено, стоншення тіла і фенестроподібні утворення ендотеліальних клітин повинні полегшувати дифузійні процеси. Разом з тим активний трансендотеліальний транспорт, що здійснюється посередництвом мікропіноцитозу, суттєво пригнічується. В переважаючих за щільністю «світлик» клітинах різко знижується ступінь везикуляції цитоплазми та аномалії розташовані в МПВ, що помітно відрізняються за своїм об'ємом. Більшість з них знаходиться у якійсь одній, частіше базальній поверхні клітини, без ознак взаємодії з плазмолемою, в окремих випадках утворюючи невеличкі скупчення у гідратованій цитоплазмі. В той же час спостерігається об'єднання МПВ між собою в поліморфні конгломерати або короткі ланцюжки, здатні формувати діафрагмовані або вільні трансендотеліальні каналні, що підвищують пасивну проникність ендотеліального моношару (рис. 7).

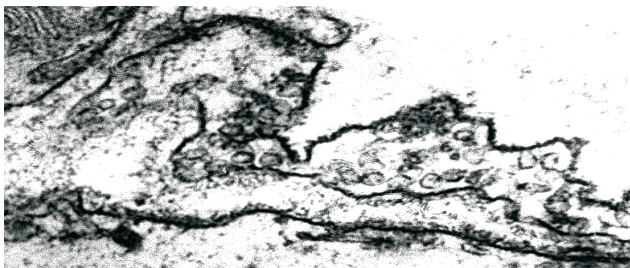


Рис. 7. Агрегація МПВ в ендотеліоциті кровоносного капіляра з утворенням трансендотеліальних каналців. Зб. 26 000

Модифікація міжендотеліальних стиків теж вносить значний, що набуває патогенетичного значення, внесок у перебудову механізмів гемотканинного обміну. Хронічне підвищення гемодинамічного, пов'язаного з венозною гіперемією, компонента внутрішньосудинного тиску призводить до адаптаційного «ущільнення» міжклітинних контактів. Внаслідок цього багато з них набувають ускладненої форми і посилюються плямами облітерації, які, збільшуючись, нерідко перетворюються на зони оклюзії.

Разом з тим значна частина міжендотеліальних стиків перебудовується у протилежному напрямку. Щілина між ними чітко спостерігається по всій довжині клітинного контакту, аморфні слабоосмофільні субстанції, що зазвичай її заповнюють, дисоціюють і вимиваються з утворенням вільного каналу (рис. 8а).

Дуже важливою є поява подібних вільних трансендотеліальних гемотканинних сполучень не тільки в периферійних, навколостиківних зонах ендотеліоцитів, а й поруч з їхнім ядром (рис. 8б). Одним з можливих механізмів цього явища може бути «макровакуолізація» ендотеліоцитів через утворення в них крупних порожнин, що за розміром переважають мітохондрії. Порожнини, обмежені одно- або двоконтурною гіперосмофільною мембранною оболонкою, містять аморфний слабоосмофільний матеріал. Деякі з цих вакуолей-порожнин від'єднуються у мікросудинний просвіт. У разі розриву своєї оболонки така вакуоль цілком здатна створити досить значний трансендотеліальний дефект (рис. 9).



а

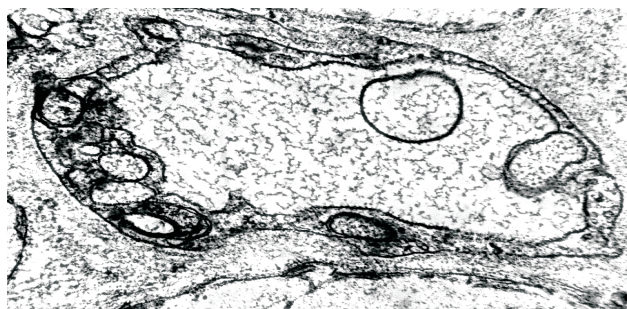


Рис. 9. Дистрофічні зміни з вакуолізацією ендотеліоцитів кровоносного капіляра міокарда дослідної тварини. Зб. 16 500

Внаслідок усіх цих явищ характер гемотканинного обміну якісно змінюється. Активний мікровезикулярний транспорт порівняно з контролем значно пригнічується, а пасивні, неконтрольовані ендотелієм форми трансендотеліального обміну: вільна дифузія, ультрафільтрація везикулярними каналцями та в тій чи іншій мірі дилатованим міжклітинними щілинами значно полегшується, причому перетворення останніх на локуси витоку критично знижує селективність гістогематичного бар'єра. Важливим чинником підвищення проникності мікросудин стає також перебудова їхньої базальної мембрани, яка визначається головним чином такими явищами, як посилення або зниження осмофільії її речовини зі зниженням концентрації некомпенсованих від'ємних зарядів, що реагують з феризолем і утворенням дрібновогніщевих дефектів, які інколи перетворюються на досить значні зони оголення зовнішньої поверхні мікросудинної стінки. Подібні зміни зменшують властивості базальної мембрани як макромолекулярного фільтра і бар'єра, що деякою мірою механічно стабілізує стінку мікросудин і обмежує безпосередній вплив на неї грубодисперсних субстанцій внутрішньотканинного середовища.

У разі руйнування базальної мембрани мікросудини відповідно до орієнтації і величини градієнта гемотканинного тиску в інтерстицій або, навпаки, в судинний просвіт виключно здатні вільно переміщуватись не тільки грубодисперсні макромолекулярні субстанції, а й досить значні мембранні комплекси. Внаслідок цього грубодис-



б

Рис. 8. Дилатація міжендотеліальної щілини в стінці кровоносного капіляра міокарда. а – зі збереженням в ній глікокалікса. Зб. 40 000. б – «локус витоку» в стінці кровоносного капіляра імунізованої миші. Зб. 16 000

персні продукти внутрішньоклітинного катаболізму, що накопичуються в інтерстиції міокарда, можуть досить вільно переходити безпосередньо у кров по локусам витоку в стінках кровоносних мікросудин залежно від орієнтації і величини градієнта гемотканинного тиску.

В окремих випадках зустрічаються зони мультиплікації базальної мембрани з утворенням 4–5 і більше переривчастих шарів. Це може бути наслідком загибелі, відшарування у судинний просвіт і заміщення пошкоджених ендотеліоцитів новими або розпластаними тілами попередньо існувавших клітин, що при цьому різко стоншуються (рис. 10).



Рис. 10. Різке стоншення стінки, багат шаровість базальної мембрани кровоносної мікросудини міокарда імунізованої миші. 36. 9000

На розрихлену зовнішню поверхню базальної мембрани часто нашаровуються аморфно-фібрилярні субстанції, наявні в набряковій рідині, яка накопичується в інтерстиції. Інтерстиціальний набряк характеризується нерівномірністю, набуваючи максимуму саме у вогнищах пошкодження КМЦ. Набрякова рідина тією чи іншою мірою розширює міжклітинні щілини, міжфасцикулярні прошарки сполучної тканини і навколосудинні зони (рис. 11).

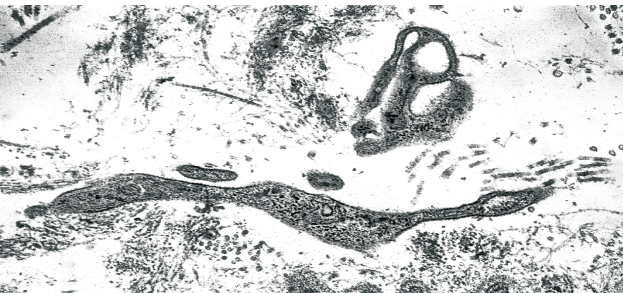


Рис. 11. Коллагенові фібрили, аморфно-фібрилярні субстанції і фрагменти фіброциту в набряковій рідині інтерстиція міокарда миші. 36. 8000

Суттєвими наслідками порушення рідинного балансу інтерстицію стають пошкодження його волокнистих елементів і загальної структури з кількісно-якісними змінами внутрішньотканинного середовища через накопичення в ньому біологічно активних факторів загального і регіонального походження та продуктів тканинного дісметаболізму.

Надмірна гідратація інтерстиціального гелю призводить до його дисоціації з появою вільної рідини, що руйнує дрібнокоміркову інфраструктуру основної аморфної речовини, утворену ГАГ, які входять до його складу. Руйнація цієї сітки з властивостями макромолекулярного фільтра супроводжується утворенням зон вільної ультрациркуляції рідини до венулярних сегментів МГЦР та

коренів лімфатичного русла – місць найбільш інтенсивної реабсорбції інтерстиціальної рідини не тільки з метаболічними шлаками, а й трофічними субстанціями, не використаними скоротливим міокардом. Слід зауважити, що подібні зміни значно спрощують доступ до КМЦ будь-яких грубодисперсних субстанцій, що доставляються кров'ю і легко залишають кровоносне русло внаслідок втрати гістогематичним бар'єром своєї звичайної селективності через наведені вище патологічні зрушення в його ендотеліальному і тканинному компонентах.

Надмірна гідратація інтерстицію і підвищений вміст в набряковій рідині грубодисперсних субстанцій різко підвищує вимоги до механізмів, що реалізуються венулярними сегментами МГЦР і лімфатичним руслом серця. Отримані нами дані засвідчили неадекватність його функціональної спроможності вимогам зміненого патологічним процесом інтермедіарного обміну міокарда. Ендотеліальні клітини лімфатичних капілярів і дрібних судин піддаються деформації і посиленому мікроклазматозу, а їхні поодинокі органели – альтеративним змінам. У стоншених ендотеліоцитах інтрамуральних капілярів з'являються мікродефекти (рис. 12).

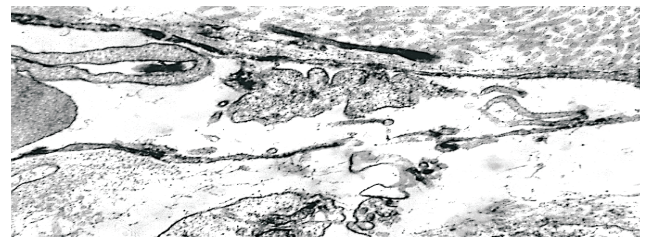


Рис. 12. Дистрофічні зміни ендотеліоцитів лімфатичного капіляра міокарда миші, дилатація міжендотеліального стику, мембранні компоненти в мікросудинному просвіті. 36. 14 500

Через руйнацію стропних філаментів і компресію мікросудин набряковою рідиною і новоутвореними колагеновими волокнами міжендотеліальні стики втрачають свою функціональну лабільність. Внаслідок цього страждають як резорбція міжклітинної рідини коренями лімфатичного русла, так і формування лімфи в його відповідних відділах. В просвітах лімфатичних мікросудин виявляються мембранні комплекси і підвищено осміофільні структури, цілком подібні до тих, що знаходяться в міжклітинних і периваскулярних просторах (див. рис. 12).

Антигенна інформація від пошкоджених клітин і неклітинних компонентів міокарда систематично надходить у загальне внутрішнє середовище і дістається до імунокомпетентних органів як гематогенним, так і лімфогенним шляхом.

Результати проведених нами досліджень показали, що імунізація із застосуванням міозину, виділеного з ветрикулярних КМЦ хворих з ДКМП, призводить не тільки до формування в міокарді тварин дистрофічних та альтеративних змін КМЦ, навколосудинних лімфоїдно-гістіоцитарних інфільтратів дифузного і дрібновогнищцевого кардіосклерозу, причому, як було зазначено раніше, найбільш маніфестовані зміни в серцевому м'язі імунізованих тварин спостерігали на початку 6-го місяця від початку експерименту [5–7].

Відтворений в міокарді мишей хронічний імунізуючий процес начебто не передбачає прямого пошкоджувального впливу міозину КМЦ на судинне русло. Проте на рівні резистивних судин спостерігали підвищення тонуусу або надмірну релаксацію судинної стінки з розширенням чи, навпаки, обмеженням площі судинного просвіту. В МГЦР на тлі хронічної венозної гіперемії та інтерстиціального набряку було виявлено ускладнення внутрішнього і зовнішнього рельєфу ендотеліоцитів, різке сегментарне стоншення стінки мікросудин, найбільш виражене в дистальних сегментах капілярів, грубі порушення її проникності, мозаїчне утворення тромбоцитарно-лейкоцитарних мікротромбів, переважно локалізованих в венулярних сегментах.

Відомо, що цитоскелет ендотеліоцитів складається з великої кількості різних протеїнів, а його актин-міозинової структури, які мають Mg-АТФазну активність, принципово не відрізняються від таких у КМЦ [11]. Можливо, цей факт і зумовлює те, що імунізація тварин міозином, виділеним з міокарда хворих з ДКМП, призводить до розвитку аутоімунних реакцій, що спрямовані не тільки проти контрактильного апарату КМЦ, але й відповідних елементів судинної стінки. Через це формування клону аутоантитіл і, як наслідок, циркулюючих в крові імунних комплексів може бути однією з причин реакції ендотеліального моношару. На можливість безпосереднього імунного впливу на судинний ендотелій вказують результати імунофлюоресцентного аналізу, що був проведений на секційному матеріалі при ДКМП, які засвідчили зв'язування комплексів IgA як із сарколемою КМЦ, так і з міокардіальними мікросудинами [3].

Зміни в серцях експериментальних тварин багато в чому можуть бути обумовлені саме реакцією всіх структурно-функціональних ланок системи транспортно-трофічного забезпечення функції міокарда, дією широкого спектра чинників як імунного, так і неімунного характеру.

Виявленні морфологічні зрушення також свідчать про підвищення секреторної активності ендотеліоцитів та порушення бар'єрно-транспортної функції ГГБ. Ознаками цього є острівці гіперплазії органел, що беруть участь у секреторно-пластичних процесах, накопичення в окремих клітинах тілець Вейбеля–Паладе, пригнічення активного везикулярного транспорту, часте утворення діафрагмованих і вільних трансендотеліальних каналців з МПВ, різке стоншення тіл багатьох ендотеліоцитів, яке полегшує утворення таких каналців, сприяє дифузійним процесам і посиленню ультрафільтрації дилатованими щільними між ендотеліальними клітинами.

Вивільнення у внутрішньотканинне середовище біологічно активних речовин, що продукуються ендотеліоцитами та іммобілізованими у мікросудинах тромбоцитами і лейкоцитами може бути чинником додаткового негативного впливу на вентрикулярні КМЦ.

Через втрату селективності гістогематичного бар'єра зі зміщенням нормального співвідношення між активним трансендотеліальним масопереносом речовин і їхнім пасивним, за градієнтом гемотканинного тиску, виходом із судинного просвіту, будь-які грубодисперсні субстан-

ції, включаючи імуноглобуліни, набувають можливість неконтрольовано переміщуватись з плазми крові в інтерстицій, а метаболічним шлакам і продуктам клітинної деструкції виходити в загальний кровотік.

Наслідком дисбалансу фільтраційних і реабсорбційних процесів стає хронічне порушення інтермедіарного обміну з надлишковою гідратацією інтерстиціального гелю, напруженням і руйнуванням тонкофібрилярної інфраструктури основної аморфної речовини, яка втрачає властивості макромолекулярного фільтра. В ній утворюються скорочені шляхи між зонами фільтрації і реабсорбції, по яким рідина, що надходить із крові в інтерстицій, обминає КМЦ і залишає внутрішньотканинне середовище разом з розчиненими у ній речовинами. Крім того, було виявлено, що імунізація спричиняє порушення резорбції міжклітинної рідини лімфатичними мікросудинами, лімфоутворення і відведення лімфи через дисфункцію лімфатичного русла. Внаслідок цього грубодисперсні продукти тканинного дисметаболізму та пошкодження КМЦ, які являють собою матеріал для підтримки аутоімунних реакцій, виводяться з інтерстицію міокарда не тільки гематогенним, але й лімфогенним шляхом.

Вищеописана реакція всіх складових судинного русла і явища рідкісного гемотканинного дисбалансу за своїми ознаками відповідає синдрому недостатності системи мікроциркуляції. Безпосередньо пов'язаний з цим імунізуючий процес призводить до перманентних пошкоджень скоротливого міокарда, що поступово посилюються, стимулюючи розвиток дифузного і дрібновогневого кардіосклерозу [1].

Представлені дані свідчать про те, що змодельовані хронічні ураження міокарда імунізуючого характеру являють собою комплексний патологічний процес із залученням не тільки скоротливого міокарда, але й судинної системи з найбільшою вираженістю змін у МГЦР. При цьому порушується не тільки його гемотранспортна функція, але й селективність гістогематичного бар'єра. Важливим аспектом змодельованого патологічного процесу є також зрушення секреторної активності формених елементів крові і всіх клітин тканинного мікрорайону міокарда, внаслідок чого КМЦ стають мішенню для гуморальних факторів не тільки імунного, але й гематогенного та тканинного походження. Все це обумовлює формування аутоімунного компонента і хронізації патологічного процесу, що може мати безпосереднє відношення до патогенезу як ДКМП, так і міокардиту із млявим і тривалим перебігом.

Список літератури

1. Гавриш А.С. Морфогенез порушений мікроциркуляції в міокарде при хронической ишемической болезни сердца / Гавриш А.С. // Кровообіг та гемостаз. – 2003. – № 2. – С. 89–96.
2. Гайер Г. Электронная гистохимия (Пер. с нем.) / Г. Гайер. – М.: Мир, 1974. – 488 с.
3. Иммунопатологическое исследование миокарда при дилатационной кардиомиопатии / Л.В. Белецкая, Ф.С. Баранова, Г.М. Могилевский и др. // Арх. патологии. – 1992. – № 4. – С. 24–27.

4. Карупу В.Я. Электронная микроскопия / В.Я. Карупу. – К.: Вища шк., 1984. – 208 с.
5. Миозин-индуцированное повреждение миокарда: экспериментальное исследование / Д.В. Рябенко, Л.Л. Сидорик, О.В. Сергиенко и др. // Укр. ревматол. журн. – 2001. – № 1. – С. 58–61.
6. Морфологические особенности аутоиммунного повреждения миокарда, обусловленного различными миокардиальными антигенами человека: сравнительное экспериментальное исследование / Д.В. Рябенко, Л.Л. Сидорик, В.И. Бобык и др. // Укр. ревматол. журн. – 2000. – № 2. – С. 55–60.
7. Патоморфологія міозин-індукованого пошкодження міокарда: експериментальні дослідження / О.С. Гавриш, Д.В. Рябенко, В.І. Бобик та ін. // Укр. кардіол. журн. – 2009. – № 4. – С. 77–81.
8. Розенберг В.Д. Дилатационная кардиомиопатия: Общая патология и патоморфология / В.Д. Розенберг, Л.М. Непомнящих. – М.: Изд-во РАМН, 2004. – 352 с.
9. Розробка експериментальної моделі аутоімунного міозин-індукованого пошкодження міокарда / В.І. Бобик, Д.В. Рябенко, О.В. Сергієнко та ін. // Біополімери і клітина. – 2007. – № 2. – С. 115–121.
10. Myocytes die multiple mechanismus in failing human hearts / S. Kostin, L. Pool, H. Elsasser et al. // Circ. Res. – 2003. – Vol. 92, № 7. – P. 715–724.
11. The molecular organization of myosin in stress fibres of cultured cells / G. Langanger, M. Moeremans, G. Daneels et al. // J. Cell. Biol. – 1986. – Vol. 102. – P. 200–209.

Транспортно-трофическое обеспечение функции миокарда при хроническом иммуновоспалительном процессе

А.С. Гавриш, Д.В. Рябенко, Л.Л. Сидорик, С.И. Дорофеева, В.И. Бобык

РЕЗЮМЕ. Нарушения транспортно-трофического обеспечения функции миокарда изучены на модели хронического иммуновоспалительного процесса, воспроизведенного во время иммунизации мышей миозином вентрикулярных кардиомиоцитов больных с дилатационной кардиомиопатией. Используются гистологические, гистохимические методики и электронная микроскопия. Установлено, что кроме сократительного миокарда объектом патологического воздействия является и сосудистая система сердца. Максимальная выраженность изменений отмечена на уровне микрогемодинамического русла. При этом на фоне микрогемодинамических нарушений выявлено резкое снижение селективности гистогематического барьера. Вследствие этого продукты функциональной активности иммунокомпетентных органов и антигенный материал могут свободно, по градиенту гемотканевого давления, перемещаться из сосудистого русла и наоборот. Это придает патологическому процессу пролонгированный аутоиммунный характер.

Ключевые слова: миокард, иммуновоспалительный процесс, микроциркуляция.

Transport and trophic maintenance of the myocardium in chronic immunoinflammatory process

A.S. Gavrish, D.V. Ryabenko, L.L. Sidorik, S.I. Dorofeeva, V.I. Bobyk

SUMMARY. Disturbances of the transport-trophic provision of the myocardium were studied on the model of chronic immune-inflammatory process, which was reproduced during mice immunization with myosin of ventricular cardiomyocytes from patients with dilated cardiomyopathy. Histological and histochemical methods and electronic microscopy were used. Another object of pathological influence, apart from contracting myocardium, was the vascular system of the heart. Maximal pronouncement of changes was established at a level of the micro haemo- circulatory system. Against microhaemodynamic disorders we registered drastic reduction of the histo-haemic barrier selectivity. As a consequence, the products of functional activity of immune competent organs and antigen material could freely move from the vascular course and vice versa. This imparted a prolonged autoimmune character to the athological process.

Key words: myocardium, immune-inflammatory process, microcirculation.

Адреса для листування:

Олександр Семенович Гаврик

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

03680 МПС, Київ, вул. Народного ополчення, 5

УДК 616.61-008.64-036.12-074

Л.В. Король, І.О. Дудар, Л.Я. Мигаль, Ю.І. Гончар

Державна установа «Інститут нефрології НАМН України», Київ

Антиоксидантні властивості натрію беміпарину у пацієнтів із хронічною хворобою нирок V стадії

АНОТАЦІЯ

Представлено результати дослідження оксидантно/антиоксидантного балансу крові у 32 пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії при використанні низькомолекулярного гепарину натрію беміпарину. Встановлено, що його застосування сприяє зменшенню продукції ліпопероксидації, зниженню індексу оксидантного стресу та частковому відновленню антиоксидантного захисту.

Ключові слова:

оксидантно/антиоксидантний баланс, оксидантний стрес, хронічна хвороба нирок V стадії, натрію беміпарин.

Актуальність проблеми хронічного запалення (ХЗ) у пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН), яким проводять програмний гемодіаліз (ГД), обумовлена його широкою поширеністю, високим відсотком подальшого прогресування, розвитком метаболічних порушень та, на жаль, не завжди ефективним лікуванням. Згідно із сучасними уявленнями, формування процесу ХЗ в нирках зумовлене інтенсифікацією деструкції біомембран, гіперактивністю фосфоліпази та розвитком оксидантного стресу (ОС) в ниркових клітинах [3, 4]. По-перше, ХЗ тісно пов'язане з прогресуванням атеросклерозу: при ранніх атеросклеротичних ураженнях виявляють типові запальні клітини (моноцити/макрофаги і Т-лімфоцити) [5, 6]; вже при початковому артеріосклерозі підвищуються вміст кисневих радикалів у стінках судин і активність ліпооксигенази; ступінь артеріосклерозу корелює з підвищенням плазмового рівня гострофазових білків; ОС призводить до формування надлишку кінцевих продуктів ліпопероксидації (ЛПП) та активації нейтрофільних гранулоцитів. По-друге, для хворих, які перебувають на ГД, окрім ОС характерні явища карбонільного стресу – приєднання карбонільної групи до білків призводить до їхньої дисфункції, включаючи інактивацію ферментів, зниження зв'язування імуноглобулінів з рецепторами, інгібіцію карбоксифібриногену, активацію макрофагально-моноцитарного механізму коагуляції, що зумовлює посилення вироблення тканинного тромбoplastину і всіх вітамін-К-залежних факторів згортання, сприяє підвищенню рівня фібриногену в крові [4, 8, 9]. По-третє, для хворих, яким проводять ГД, характерне здебільшого зниження активності системи антиоксидантного захисту (АОЗ), що спричиняє розвиток ОС. Усі ці патологічні процеси потре-

бують корекції за допомогою як антиоксидантів, так і препаратів, що впливають на процеси коагуляції.

Мета дослідження – вивчити вплив застосування низькомолекулярного гепарину натрію беміпарину (НБ) на показники ОС в крові пацієнтів із ХХН V стадії.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 32 пацієнти віком від 23 до 68 років з ХХН V стадії, яким проводили програмний ГД. Обстеження виконано в декілька етапів: I етап – до лікування, II етап – через 3 міс і III етап – через рік після початку лікування. НБ вводили в артеріальну магістраль на початку сеансу ГД. Для пацієнтів з масою тіла менше 60 кг доза НБ складала 2500 МО, більше 60 кг – 3500 МО антифактора Ха відповідно до рекомендацій виробника [1].

Кров для дослідження забирали з літкової вени вранці після 12–16-годинного голодування. Інтенсивність оксидантних процесів (ОП) оцінювали за накопиченням малонового діальдегіду (МДА) в сироватці крові та в еритроцитах, стан АОЗ – за вмістом у сироватці крові церулоплазміну (ЦП), трансферину (Тр) та показника загальної пероксидазної активності (ЗПА) еритроцитів [3]. Індекс ОС (ІОС) розраховували за співвідношенням сумарних змін активності ОП до таких показників АОЗ [2] і порівнювали з контрольними даними, отриманими за результатами обстеження репрезентативної групи, що складалася із 30 практично здорових осіб.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз отриманих результатів показав, що до початку лікування (I етап) в крові пацієнтів зареєстровано статистично вірогідне підвищення інтенсивності ОП порівняно

з таким у контролі ($p < 0,001$): вміст МДА в сироватці крові перевищував норму більш ніж у 7 разів, а в еритроцитах – в 1,4 разу (рис. 1). На II етапі спостереження при застосуванні НБ відзначено зниження на 38% вмісту МДА в сироватці крові порівняно з вихідним станом ($p < 0,001$). Надалі (на III етапі) цей показник мав лише тенденцію до подальшого зниження ($p \geq 0,05$). Вміст МДА в еритроцитах мав аналогічну тенденцію до змін: до лікування (I етап) він був вищим за показники норми в 1,4 разу ($p < 0,01$); на II етапі знижувався на 16% ($p < 0,05$) порівняно з вихідним рівнем і в подальшому нормалізувався. На рис. 2 наведено дані, що демонструють зміни антиоксидантних показників крові при застосуванні НБ. Так, вихідний рівень показників вмісту Тр у сироватці крові був майже вдвічі нижчим за такі в нормі. При застосуванні НБ (II етап) виявлено зростання вмісту Тр у сироватці крові в 1,7 разу порівняно з вихідним рівнем із подальшою нормалізацією показника, на III етапі констатовано стабілізацію на рівні позитивних змін, що відзначено через 3 міс лікування.

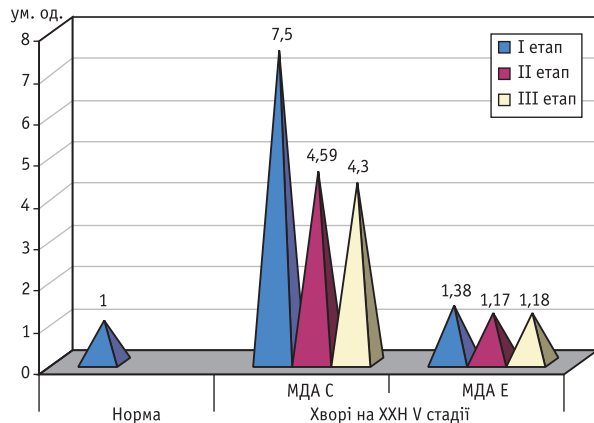


Рис. 1. Динаміка активності ОП при застосуванні НБ

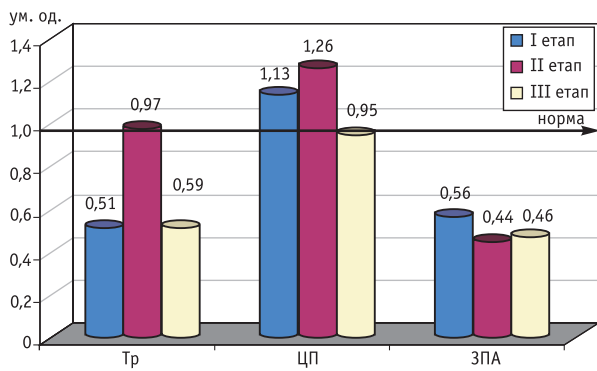


Рис. 2. Динаміка АОЗ при застосуванні НБ

Вміст ЦП за вихідним рівнем перевищував показники норми на 13% ($p > 0,05$). На II етапі зафіксовано подальше зростання за середніми величинами вмісту ЦП у сироватці крові на 15% проти вихідного рівня та майже на 26% перевищувало показники норми ($p < 0,01$). На III етапі вміст ЦП знижувався за середніми величинами на 30% проти такого на II етапі ($p < 0,01$) та надалі залишався в межах контрольних значень. Вихідний рівень ЗПА еритроцитів був майже вдвічі нижчим за показники норми

($p < 0,01$). Після закінчення курсу НБ позитивних змін цього показника не спостерігали.

До початку лікування ІОС у сироватці крові у 9 разів та в еритроцитах у 2,6 разу перевищував показники норми (рис. 3). При застосуванні НБ (II етап) відзначено позитивне зниження ІОС у сироватці крові майже вдвічі порівняно з вихідним станом ($p < 0,01$), проте повної нормалізації показника не спостерігали, що вказує на достатньо високу активність ОП в організмі хворих. Зауважимо, що активність ОП процесів на позаклітинному рівні залишалася значно (майже вдвічі) вищою за їхній рівень у клітинах. Ймовірно, це необхідно враховувати, застосовуючи відповідні препарати, за рахунок як більш пролонгованого призначення НБ, так і їхніх комбінацій з антиоксидантними засобами, що коригують рівень плазмових білків-антиоксидантів.

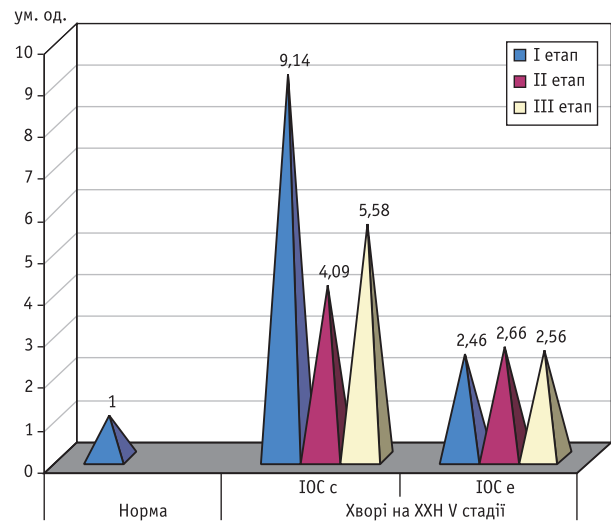


Рис. 3. Динаміка ІОС при застосуванні НБ

Отже, аналізуючи отримані дані, можна констатувати, що застосування НБ у хворих із ХЗ, яким здійснюють програмний ГД, позитивно впливало на активність ОП в організмі: статистично вірогідно знижувався вміст вторинних продуктів ЛП як у сироватці крові, так і в еритроцитах і підвищувався вміст Тр у сироватці крові. Все це ще раз підтверджує, що розвиток такого складного захворювання, як ХХН V стадії, не обмежується ураженням нирок. Відомо, що при цьому велику роль відіграють інтенсифікація вільнорадикального окиснення ліпідів, підвищення фосфоліпазної активності і зниження АОЗ організму. Це основні причини дестабілізації мембран клітин нирок, які призводять до порушення їхніх функцій та системи гомеостазу, прогресування кардіоваскулярних уражень, що є головною причиною смерті пацієнтів, яким проводять ГД [4, 6, 7]. Перш за все відбувається активація згортання крові ендogenous чи екзогенними чинниками, що спричиняє надходження у кровотік тромбопластину і утворення в судинному руслі тромбіну, необхідного для перетворення фібриногену в фібрин та виникнення незворотної агрегації еритроцитів і тромбоцитів. Таким чином, існує чіткий зв'язок між процесами ЛП і системою гемостазу, при цьому перші активують другу. Підвищення коагуляційно-

го потенціалу крові, в свою чергу, зумовлює прогресування гемодинамічних розладів і, як наслідок, гіпоксію тканин, що також є причиною розвитку ланцюгових реакцій вільнорадикального окиснення. Зроблено висновок, що, коригуючи інтенсивність процесів ЛП та стан системи гемостазу, можна впливати на ключову патогенетичну ланку ХХН. З іншого боку, ХЗ також є одним з механізмів дестабілізації клітинних мембран, оскільки макрофаги, виділяючи ферменти, лізують позаклітинний матрикс, що призводить до стоншення фібринового шару. Пусковим механізмом у розвитку гіперметаболізму є ендотоксикоз і так звані медіатори ушкодження. Серед останніх виділяють цитокіни, медіаторні та гормональні аміни, ейкозаноїди, кініни, азоту оксид, ензими та продукти ЛП. Сумарні ефекти, які спричиняють медіатори ушкодження, формують синдром системної запальної відповіді [4, 7, 10].

Встановлено, що активація системи згортання крові відбувається внаслідок всмоктування у кров продуктів клітинного розпаду і метаболізму з пошкоджених тканин і перерозподілу рідини у міжклітинному просторі. При цьому відбувається виснаження факторів антизсідальної та фібринолітичної систем крові, що призводить до формування «зачарованого кола» внутрішньосудинної коагуляції і порушення лізису тромбів [9]. Наслідком цього є пригнічення функцій нирок, формування ішемічної гіпоксії тканин з подальшим розвитком поширених мембранолітичних, дистрофічних та некробіотичних змін.

Висновки

1. У хворих, яким проводять програмний ГД, виявляють стає збільшення інтенсивності ОП, що проявляється суттєвим підвищенням вмісту їхніх цитотоксичних продуктів у сироватці крові та в еритроцитах.

2. У хворих, яких лікують програмним ГД, відзначено низький рівень компенсаторної спроможності системи АОЗ у зв'язку з дефіцитом у крові таких антиоксидантів, як Тр сироватки крові та ЗПА еритроцитів, що призводить до дестабілізації рівноваги ОП – АОЗ в організмі.

3. Застосування НБ у хворих, яким проводять програмний ГД, сприяє зниженню вмісту продуктів ЛП в крові та частковому відновленню АОЗ.

У подальшому планується вивчення впливу застосування НБ на показники ОС в крові у пацієнтів із ХХН III–IV стадії.

Список літератури

1. Дударь И.А. Опыт применения бемипарина натрия (Цибора) у пациентов с хронической почечной недостаточностью, которые лечатся программным гемодиализом / И.А. Дударь, Ф.А. Прусский, Ю.И. Гончар // Укр. журн. нефрології та діалізу. – 2010. – № 1 (25). – С. 44–48.
2. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. – Минск: Беларусь, 2002. – Т. 1. – 495 с.
3. Король Л.В. Особенности реагирования антиоксидантной системы организма на развитие заболеваний различной этиологии / Л.В. Король, Г.Г. Нікуліна, О.В. Стребкова // Укр. журн. нефрології та діалізу. – 2004. – № 1. – С. 28–30.
4. Лапчинская И.И. Хроническое воспаление у пациентов на гемодиализе / И.И. Лапчинская, Р.М. Кишко, Е.Л. Семенец // Укр. журн. нефрології та діалізу. – 2009. – № 1 (21). – С. 56–63.
5. Agarwal R. Proinflammatory effects of oxidative stress in CKD: role of additional angiotensin II blockade / R. Agarwal // American Journal of Kidney Disease. – 2003. – V. 284, N 4. – P. 863–869.
6. Himmelfard J. The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia / J. Himmelfard, P. Stenvinkel, T.A. Ikizler, R.M. Hakim // Kidney Int. – 2002. – V. 62. – P. 1524–1531.
7. Menon V. Relationship between CRP, albumin and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease / V. Menon, X. Wang // American Journal of Kidney Disease. – 2003. – V. 42. – N 1. – P. 44–52.
8. Michelis R. Carbonyl stress by intravenous iron during hemodialysis / R. Michelis, R. Gery, S. Sela // Nephrology, Dialysis, Transplantation. – 2003. – V. 18. – P. 924–930.
9. Sela S. Oxidative stress during hemodialysis: effect of heparin / S. Sela, G. Shapiro // Kidney Int. – 2001. – V. 59 (Suppl. 78). – P. 2680–2687.
10. Temple M.D. Complex cellular responses to reactive oxygen species / M.D. Temple, G.G. Perrone, I.W. Dawes // Trends in Cell Biology. – 2005. – Vol. 15, is. 6. – P. 319–326.

Антиоксидантные свойства натрия бемипарина у пациентов с хронической болезнью почек V стадии

Л.В. Король, И.А. Дударь, Л.А. Мигаль, Ю.И. Гончар

РЕЗЮМЕ. Представлены результаты исследования оксидантно/антиоксидантного баланса крови у 32 пациентов с хронической болезнью почек V стадии при применении низкомолекулярного гепарина натрия бемипарина. Установлено, что его использование способствует уменьшению продукции липопероксидации, снижению индекса оксидантного стресса и частичному восстановлению антиоксидантной защиты.

Ключевые слова: оксидантно/антиоксидантный баланс, оксидантный стресс, хроническая болезнь почек V стадии, натрий бемипарин.

Antioxidant properties of sodium bemiparin in patients with chronic stage 5 kidney disease

L.V. Korol, I.A. Dudar, L.A. Migal, Y.I. Gonchar

SUMMARY. Here we present the results of our study on the blood oxidant/antioxidant balance in the patients (n=32) with chronic stage 5 kidney disease when using low molecular weight heparin sodium, bemiparin. As a result, the production of lipid peroxidation products was reduced, the index of oxidative stress was decreased and the antioxidant defense was partially restored.

Key words: oxidant/antioxidant balance, oxidative stress, chronic stage 5 kidney, disease, sodium bemiparin.

Адреса для листування:

Леся Вікторівна Король

Державна установа «Інститут нефрології НАМН України»

04050, м. Київ, вул. Дегтярівська 17-В

НОВИНИ

Ожирение в 9–12 лет предсказывает факторы риска заболеваний сердца в юности

«Индекс массы тела (ИМТ) был раскритикован как неадекватная мера для оценки ожирения, особенно у детей, у которых ежегодные приросты ИМТ могут отражать увеличение тощей массы в большей степени, чем массы жира», – отмечают доктор Дебби А. Лоулор и коллеги (University of Bristol, Bristol, United Kingdom). Однако, исследование обнаружило, что ИМТ является столь же подходящим, как окружность талии или масса жира, у детей для того, чтобы идентифицировать неблагоприятные сердечно-сосудистые профили. Исследование использовало данные из «Avon Longitudinal Study of Parents and Children» (ALSPAC) и включало 2747 девочек и 2488 мальчиков. Участники были проспективно оце-

нены для ассоциации между ИМТ, окружностью талии и массой жира в возрасте 9–12 лет и 15–16 лет. Сердечно-сосудистые факторы риска систолического и диастолического артериального давления, концентрации глюкозы натощак, инсулина, триглицеридов, уровни холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности были изучены, когда участники достигли возраста 15–16 лет. Анализ обнаружил, что среди детей, которые весили больше нормы или имели ожирение в детстве (в возрасте 9–12 лет), достижение нормального веса в юности (в возрасте 15–16 лет) ассоциировалось с лучшими сердечно-сосудистыми профилями риска, против тех, у кого сохранялось ожирение. Также оказалось, что ассоциация между ожирением в детстве (в возрасте 9–12 лет) и сердечно-сосудистыми факторами риска в юности

(в возрасте 15–16 лет) была более сильной у мальчиков, нежели у девочек. Девочки, которые весили больше нормы или имели ожирение в возрасте 9–12 лет, но имели нормальный вес в возрасте 15–16 лет достигли подобных факторов риска для сердечно-сосудистой болезни, как девочки, имевшие нормальный вес в обоих возрастах. Однако у мальчиков, которые так же похудели к 15–16 годам, было более высокое систолическое артериальное давление, более высокие уровни триглицеридов и липидов и более низкие уровни холестерина липопротеидов высокой плотности, чем у тех, кто имел нормальный вес в обоих возрастах. У мальчиков, которые похудели, действительно были лучшие сердечно-сосудистые профили риска, чем у тех, кто оставался с ожирением в возрасте 15–16 лет.

BMJ

УДК 612.12:616.152.21:612.67

В.А. Ищук

ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева Национальной АМН Украины», Киев

Функциональный возраст сердечно-сосудистой системы у пожилых людей с различной устойчивостью к гипоксии

АННОТАЦИЯ

Как и физическая работоспособность, устойчивость к гипоксии является интегральным показателем функционирования систем транспорта и потребления кислорода организмом. Однако четкие критерии устойчивости к гипоксии не разработаны. В статье рассмотрена реакция гемодинамики и сатурации крови (SaO_2) в ответ на дыхание 12% кислородной смесью у людей пожилого возраста в зависимости от уровня максимального потребления кислорода (МПК). Основываясь на теории перекрестной адаптации, считали, что сниженной устойчивостью к гипоксии обладают люди с МПК ниже 75% от должного. Определено, что снижение SaO_2 на 6-й минуте пробы с дыханием 12% кислородной смесью на 13% и более является признаком сниженной устойчивости к гипоксии у людей пожилого возраста. Показано, что у большинства людей со сниженной устойчивостью к гипоксии функциональный возраст сердечно-сосудистой системы (ССС) опережает календарный более чем на 5 лет, что свидетельствует об ускоренном старении ССС. Этот процесс возможно определить при проведении пробы с дыханием 12% кислородной смесью.

Ключевые слова:

пожилой возраст, устойчивость к гипоксии, функциональный возраст сердечно-сосудистой системы.

Одним из основных признаков старения организма является постепенное снижение функциональной активности органов и систем. По интенсивности этих изменений можно говорить о физиологическом или же преждевременном старении. Ускоренное старение организма ассоциируется с повышенным риском развития патологий различных систем, особенно дыхательной, сердечно-сосудистой и эндокринной. Для диагностики ускоренного старения используются методики определения функционального возраста. По мнению исследователей, если функциональный возраст опережает календарный на 5 лет и более, организм стареет ускоренно [7].

Изучение физиологических констант организма в состоянии покоя не позволяет в полной мере оценить его функциональные возможности. Для этого используют различные стрессовые пробы. Для оценки комплексного состояния сердечно-сосудистой системы (ССС) наиболее показательной является проба с физической нагрузкой. Преимуществом этой пробы при одновременном фиксировании концентрации кислорода во вдыхаемом и выдыхаемом воздухе является возможность мониторировать

изменения гемодинамики и электрической активности миокарда в ответ на физическую нагрузку, определять потребление кислорода на разных нагрузках, а также определять величину максимального потребления кислорода (МПК) – интегрального показателя функционирования энергообеспечения организма. Показано, что сниженная физическая трудоспособность является основным признаком преждевременного старения ССС и предиктором развития ее патологии [7]. В экспериментальной работе на крысах показано, что разная физическая работоспособность ассоциируется с разной экспрессией генов в кардиомиоцитах, в частности, связанных с метаболизмом и энергетическим обеспечением [15].

Искусственный энергетический дефицит в тканях также может быть создан при вдыхании воздуха со сниженной концентрацией кислорода. Такие условия можно создать в условиях барокамеры (это требует громоздкого оборудования и проведения исследований в закрытом пространстве, что само по себе является дополнительным стрессовым фактором) или же в нормобарических условиях при дыхании газовыми смесями со

сниженной концентрацией кислорода. Для человека минимальная концентрация кислорода во вдыхаемом воздухе, при котором фиксируются признаки кислородной недостаточности (гипоксический порог), составляет 9–10%, а в пожилом возрасте в виду определенных морфофункциональных изменений, приводящих к снижению устойчивости к гипоксии, повышается до 12% [12].

В литературе нет четких критериев устойчивости человека к гипоксии. По данным В.А. Березовского [4], для определения устойчивости к гипоксии лабораторных животных помещают под вакуумный колокол, в котором электрическим вакуумным насосом на протяжении минуты формируется необходимое разрежение газа (например, для белых мышей это 10 тыс. м на уровне моря, для крыс 12 тыс. м). Определяют время выживания (время появления второго агонального вдоха подопытного животного) и время реституции (период от начала «спуска» до восстановления тонуса антигравитационных мышц и физиологической позы животного). Соотношение времени выживания к времени реституции и является показателем устойчивости к гипоксии – для мышей с низкой устойчивостью оно находится в границах 0,3–0,7, а у животных с высокой устойчивостью – больше 1,0.

Необходимость распределения организмов на различные типы устойчивости к гипоксии инициировала поиск биохимических и генетических маркеров устойчивости к гипоксии, которые можно использовать у людей. Еще во второй половине XX века А. Лабори [8] предложил проводить конституционное деление организмов соответственно типу их клеточного метаболизма, а именно:

1. Положительный пентозный цикл (преобладание пентозного пути метаболизма) предопределяет высокую устойчивость к влиянию гипоксии.

2. Положительный тип циклов Эмбдена–Мейергофа–Кребса предопределяет сниженную устойчивость к гипоксии.

3. Сбалансированный тип.

Также деление имеет больше теоретический характер из-за сложности его определения. Однако идея оценки устойчивости к гипоксии по появлению продуктов метаболизма в периферической крови применяется довольно широко (это определение уровня лактата, пирувата соотношения АТФ–АДФ–АМФ, показателей перекисного окисления липидов и других при пробах с физическим или гипоксическим стрессом). Так, в отделе клинической физиологии и патологии внутренних органов Института геронтологии АМН Украины был проведен ряд исследований, которые показали, что у людей с ускоренным старением дыхательной системы в ответ на гипоксическую гипоксию отмечено более выраженное повышение уровня лактата крови, чем у людей с физиологическим старением [3].

В Институте патофизиологии РАМН (Москва) под руководством проф. Л.Д. Лукьяновой проводилась серия опытов на мышцах линии Wistar (этот тип в основном имеет сниженную устойчивость к гипоксии) и August (устойчивый к гипоксии тип) [10]. Следует отметить, что само существование таких линий является свидетель-

ством генетического детерминирования устойчивости к гипоксии. Результаты исследований доказали, что острая тяжелая гипоксия по-разному активизирует в животных этих линий митохондриальные ферментные комплексы. Так, характерным признаком повышенной устойчивости к гипоксии является высокая активность сукцинатдегидрогеназного пути образования энергетических субстратов (т.е. II митохондриального комплекса) [9].

При определении устойчивости человека к гипоксии наиболее часто выходят из определенных задач, поставленных исследователем. Так, в аэрокосмической медицине устойчивыми к гипоксии считают людей, у которых не развиваются признаки высотной болезни на высоте 6000 м [13]. А для определения тренировочных режимов при проведении нормо- или гипобарических гипоксических тренировок с целью обеспечения оптимальной эффективности и безопасности процедуры просто используют гипоксические пробы с дыханием 10–14% кислородными смесями. Однако при проведении гипоксической пробы определяется не столько устойчивость к гипоксии, сколько переносимость человеком дыхания кислородом заданной концентрации. Для оценки этой переносимости используют субъективные признаки (ощущение недостаточности воздуха, головокружение, головная боль, боль в области сердца и др.), показатели безопасности реакции на гипоксию со стороны ССС и дыхательной системы (повышение артериального давления и частоты сердечных сокращений более чем на 30%, снижение в динамике минутного объема дыхания на 20%) и объективные данные перехода из суб- в декомпенсированную гипоксию (снижения парциального давления кислорода в артериальной крови ниже 40 мм рт. ст., что соответствует снижению сатурации крови по пульсоксиметру ниже 78–80%) [6].

Ввиду отсутствия четких критериев устойчивости к гипоксической гипоксии, ссылаясь на феномен перекрестной адаптации [11], можно предполагать повышенную чувствительность к гипоксии у людей со сниженной физической работоспособностью (ФР). На основании многолетних исследований К.Н. Соорег [16] предложены градации различных уровней здоровья (тренированности), основанные на определении МПК. Считается, что у людей с уровнем здоровья ниже среднего (то есть обладающих сниженной устойчивостью к гипоксии) МПК не превышает 75% от должного [1]. Однако процедура определения уровня здоровья по МПК требует наличия специфического оборудования. Поэтому, учитывая научную актуальность и практическую необходимость, на первом этапе нами проведены исследования, целью которых являлось определение критериев устойчивости к гипоксии пожилых людей при проведении пробы с дыханием 12% кислородной смеси. А далее проведено сравнение функционального возраста ССС у людей с сохраненной и сниженной устойчивостью к гипоксии.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 46 лиц в возрасте 60–74 лет. Им проведена велоэргометрия до достижения

субмаксимальной ЧСС с анализом потребления кислорода с помощью аппарата «Охусоп-4» (Нидерланды) до достижения субмаксимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС). По полученным данным, используя формулу Добельна, определяли МПК [18]:

$$VO_2 = 1,29 \sqrt{\frac{Nk}{(F-60)}} \times e^{-0,00884 \times A},$$

где VO_2 – максимальное потребление кислорода в 1 мин, л/мин; Nk – мощность нагрузки на последней выполненной ступени (время выполнения ступени не менее 2 мин), кгм/мин; F – максимальная ЧСС на высоте пробы, в 1 мин; A – возраст, лет; e – экспоненциальная функция числа.

Должное МПК (ДМПК) вычисляли по формулам [1]:

Для мужчин: ДМПК = $52 - (0,25 \times \text{возраст})$,

Для женщин: ДМПК = $44 - (0,20 \times \text{возраст})$.

По % ДМПК участников исследования разделили на лиц со средним (25 чел., % ДМПК 75–90) и сниженным уровнем здоровья (21 чел., % ДМПК ниже 75). С учетом ранее приведенного феномена перекрестной адаптации группа со сниженным уровнем здоровья является чувствительной к гипоксии, со средним уровнем – устойчивой. Среди пациентов группы среднего уровня здоровья преобладали практически здоровые люди (21 чел.). У 4 чел. на высоте субмаксимальной нагрузки выявлена депрессия сегмента ST в одном и более отведениях на 1 мм и более. Среди пациентов группы сниженного уровня здоровья патологии ССС, дыхательной и эндокринной систем не выявлено у 14 чел., хотя у 11 из них было отмечено увеличение жировой ткани на передней брюшной стенке. У остальных 7 пациентов при проведении пробы с физической нагрузкой диагностирована стабильная стенокардия напряжения I–II функционального класса.

Функциональный возраст ССС определяли по формуле Л.М. Белозеровой [2]:

$$\text{ФВ ССС (женщин)} = 112,66 - 0,04 \times \text{ФР1} - 2,30 \times \text{ФР2} - 0,24 \times \text{ЧСС} + 0,12 \times \text{АДс} - 0,09 \times \text{АДд};$$

$$\text{ФВ ССС (мужчин)} = 97,85 - 0,05 \times \text{ФР1} - 0,33 \times \text{ФР2} - 0,05 \times \text{ЧСС} + 0,13 \times \text{АДс} - 0,21 \times \text{АДд},$$

где ФВ – функциональный возраст; ФР1 – субмаксимальная нагрузка, Вт; ФР2 – субмаксимальная нагрузка на массу тела, Вт/кг; ЧСС – пороговая ЧСС в 1 мин; АДс – пороговое систолическое АД, мм рт. ст., АДд – пороговое диастолическое АД, мм рт. ст.

По результатам ранее проведенных исследований можно отметить, что показатели гемодинамики (двойного произведения (ДП) – $\text{ЧСС} \times \text{АД}_{\text{сис}} / 100$) и SaO_2 активно изменяются в первые 10 мин гипоксической пробы и в дальнейшем выходят на устойчивый уровень с незначительными колебаниями (рис. 1). Также до 10-й минуты пробы редко возникают критерии преждевременного ее прекращения [5]. Поэтому в своей работе мы использовали пробу с дыханием 12% кислородом в азоте в течение 10 мин.

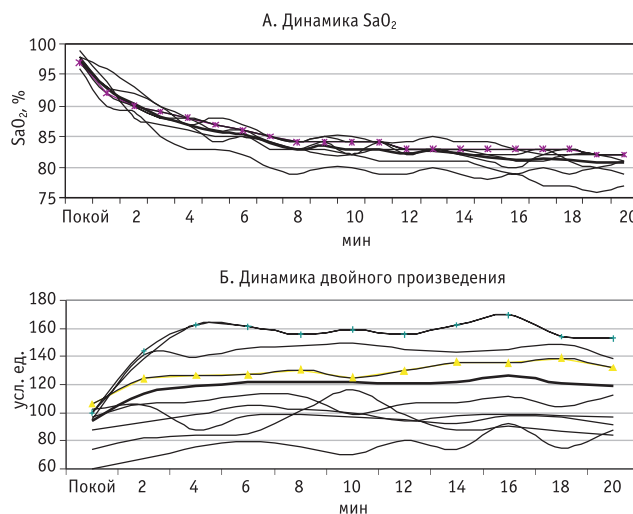


Рис. 1. Динамика SaO_2 (А) и ДП (Б) у 10 здоровых людей пожилого возраста при дыхании 12% кислородной смесью в течение 20 мин (жирной линией показана медиана по группе)

Во время проведения пробы мониторировали SaO_2 , показатели гемодинамики и вентиляции, ЭКГ в отведении V5 с записью стандартных отведений каждые 2 мин. Проба длилась 10 мин или прекращалась при появлении одного из следующих критериев:

- 1) головокружение, тошнота, боль в области сердца или другие субъективные ощущения ухудшения состояния либо отказ пациента;
- 2) повышение ЧСС на 30% и более;
- 3) SaO_2 ниже 80%;
- 4) повышение систолического АД на 30% и более;
- 5) появление на ЭКГ изменений ишемического характера или частой экстрасистолы (1:6) либо нарушений проводимости;
- 6) снижение минутного объема дыхания в динамике на 20%.

Результаты исследования и их обсуждение

Антропометрические данные по группам отличались: у лиц со сниженным уровнем здоровья были достоверно выше масса тела и, соответственно, ИМТ. Также в этой группе отмечена тенденция к более высокому уровню холестерина и глюкозы крови. При этом физическая работоспособность в пересчете на массу тела у них была достоверно ниже (таблица). Эти данные соответствуют общепринятому мнению, что излишняя масса и сниженная физическая работоспособность являются фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [1, 7, 16].

Анализ изменения гемодинамики и SaO_2 показал, что уже с 4-й минуты гипоксической пробы отмечено достоверное отличие этих показателей между группами со средним и сниженным уровнем здоровья. На 6-й минуте отличия усиливаются и сохраняются на том же уровне на 8-й минуте. Корреляционный анализ подтвердил наличие достоверных связей между расчетным МПК и изменением SaO_2 на 4-й ($r = -0,40$), 6-й ($r = -0,36$) и 8-й ($r = -0,42$) минутах пробы и ДП в аналогичных периодах пробы ($-0,43$, $-0,41$, $-0,40$) (рис. 2, 3).

Таблиця

Характеристика обстежених

Показатель	Средний уровень здоровья – устойчивые к гипоксии (n=25)	Сниженный уровень здоровья – чувствительные к гипоксии (n=21)
Возраст, лет	68,9±0,7	67,0±1,1
Рост, см	172,3±4,5	170,3±5,3
Масса тела, кг	81,8±1,9	91,3±2,6*
Индекс массы тела, кг/м ²	27,4±2,1	31,6±2,9
Холестерин, ммоль/л	5,2±0,7	5,6±0,3
Глюкоза крови, ммоль/л	4,9±0,8	5,1±1,0
Физическая работоспособность, Вт/кг	1,29±0,06	0,98±0,05*
МПК по Добельну, мл/мин/кг	27,4±0,6	21,4±0,8*
ПАНО, мл/мин/кг	20,5±1,2	18,3±0,9
% ДМПК	81,3±0,9	63,9±2,0*

Примечание: * – достоверность отличий между группами со средним и сниженным уровнем здоровья ($p < 0,05$); ПАНО – порог анаэробного обмена.

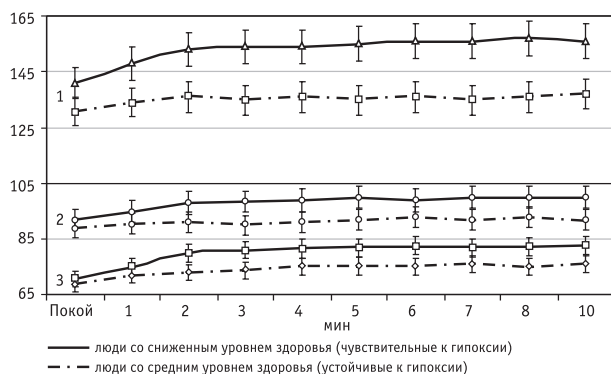


Рис. 2. Динамика показателей гемодинамики у пожилых людей со средним и сниженным уровнем здоровья при дыхании 12% кислородной смесью: 1 – систолическое АД; 2 – диастолическое АД; 3 – ЧСС

Основываясь на установленных корреляционных связях, мы предложили уравнение линейной регрессии для прогнозирования МПК у пожилых людей по результатам гипоксической пробы:

$$\text{МПК} = 34,4 - 0,58 \times (\text{SaO}_2 \text{ перед пробой} - \text{SaO}_2 \text{ 6 мин пробы}) - 0,1 \times (\text{ДП}_{6 \text{ мин пробы}} - \text{ДП}_{\text{перед пробой}}).$$

Стандартная ошибка оценки составляет 3,5%, $F(2,33) = 6,3009$, $p < 0,005$.

Как видно на рис. 3, кривые SaO_2 между группами лиц с нормальной и сниженной устойчивостью к гипоксии расходятся начиная с 4-й минуты пробы. Так как основным доступным и неинвазивным методом определения насыщения тканей кислородом является SaO_2 , был проведен более глубокий анализ этого показателя. Выявлено, что у людей с различной устойчивостью к гипоксии отличается скорость снижения SaO_2 в первые 4 мин пробы, когда показатель снижается линейно. Так, у людей со средним уровнем здоровья (устойчивых к гипоксии) этот показатель составил $2,8 \pm 0,12\%$ в 1 мин, а у людей со сниженным уровнем здоровья (чувствительных к гипоксии) – $3,1 \pm 0,1\%$ в 1 мин ($p < 0,05$).

Реакция системы вентиляции также закономерно реагировала на гипоксическое воздействие в виде подъема ми-

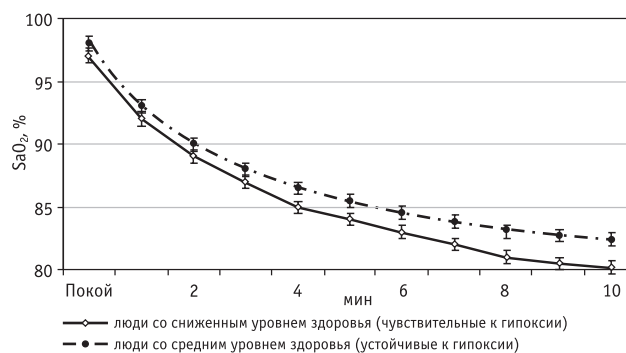


Рис. 3. Динамика сатурации крови у пожилых людей со средним и сниженным уровнем здоровья при дыхании 12% кислородной смесью

нутного объема дыхания (МОД) на первых минутах пробы на 15–20% (рис. 4). Однако достоверных корреляционных связей между изменением МОД и другими изучаемыми показателями выявлено не было. Это может быть связано с тем, что нормокапническая гипоксия не является достаточным стимулом в пожилом возрасте для изменения показателей внешнего дыхания ввиду снижения чувствительности периферических хеморецепторов [17]. К тому же интересным является тот факт, что у людей со сниженным уровнем здоровья отмечена тенденция к снижению МОД, что может быть признаком угнетения системы внешнего дыхания из-за гипоксии стволовых структур мозга [14].

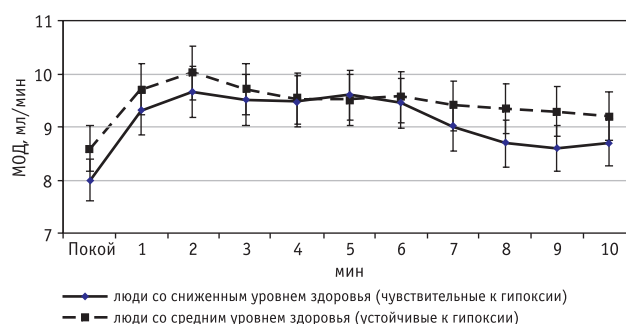


Рис. 4. Динамика МОД у пожилых людей со средним и сниженным уровнем здоровья при дыхании 12% кислородной смеси

С практической точки зрения нас интересовал четкий и простой показатель, который бы позволил легко и быстро оценить устойчивость к гипоксии. Для этого проанализировано распределение величины снижения SaO_2 на 6-й минуте пробы с дыханием 12% кислородной смесью. Как видно из рис. 5, верхняя квартиль этого показателя у устойчивых к гипоксии и нижняя квартиль в группе чувствительных к гипоксии людей пересекаются на цифре 13. Таким образом, снижение SaO_2 на 6-й минуте пробы более чем на 13% является признаком сниженной устойчивости к гипоксии.

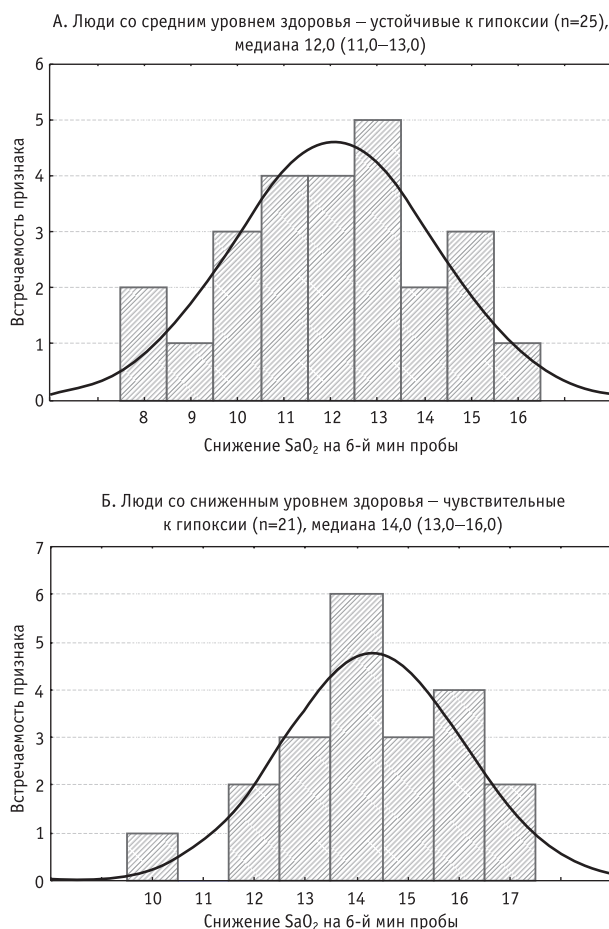


Рис. 5. Распределение снижения SaO_2 на 6-й минуте пробы с дыханием 12% кислородной смесью у людей со средним (А) и сниженным (Б) уровнем здоровья

Анализ функционального возраста ССС показал, что у лиц со сниженным уровнем здоровья этот показатель превышает календарный возраст более чем на 5 лет, что свидетельствует об ускоренном темпе старения ССС. Так, в группе со средним уровнем здоровья функциональный возраст ССС составил $72,3 \pm 1$ год, а разница с календарным, соответственно, $4,4 \pm 1,4$ года. В группе же со сниженным уровнем здоровья эти показатели были соответственно $76,9 \pm 1,2$ года и $8,1 \pm 1,5$ года.

Проведенный корреляционный анализ подтвердил зависимость между темпом старения ССС (разница между функциональным возрастом ССС и календарным возрастом) и устойчивостью к гипоксии (величина снижения

SaO_2 на 6-й минуте пробы) при дыхании 12% кислородной смесью (рис. 6).

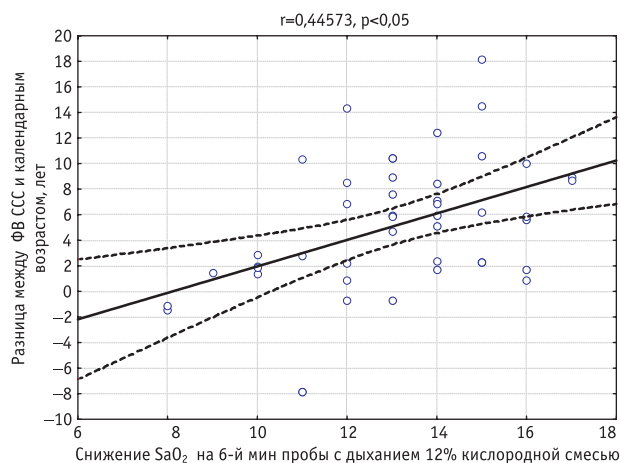


Рис. 6. Темп старения ССС и устойчивость к гипоксии

Выводы

1. Устойчивость к гипоксии у пожилых людей может быть определена при проведении гипоксической пробы с дыханием 12% кислородной смесью в течение 6 мин с мониторингом показателей гемодинамики и SaO_2 .
2. Снижение SaO_2 на 6-й минуте пробы с дыханием 12% кислородной смесью на 13% и более является признаком сниженной устойчивости к гипоксии у людей пожилого возраста.
3. Сниженная устойчивость к гипоксии свидетельствует об ускоренном старении ССС.
4. Для диагностики ускоренного старения ССС можно использовать пробу с дыханием 12% кислородной смесью.

Список литературы

1. Амосов Н.М. Физическая активность и сердце / Н.М. Амосов, Я.А. Бендет; [3-е изд., перераб. и доп.]. – К.: Здоровья, 1989. – 216 с.
2. Белозерова Л.М. Метод определения биологического возраста по работоспособности / Л.М. Белозерова // Клиническая геронтология. – 1998. – № 2. – С. 34–38.
3. Изменения газообмена в легких при гипоксии у пожилых людей с физиологическим и ускоренным старением дыхательной системы / О.В. Коркушко, Э.О. Асанов, А.В. Писарук, Н.Д. Чеботарев // Укр. пульмонолог. журн. – 2010. – № 1. – С. 54–56.
4. Гипоксия и индивидуальные особенности реактивности / под общ. ред. В.А. Березовского. – К.: Наук. думка, 1978. – 216 с.
5. Ішук В.О. Досвід використання інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань у людей літнього віку / В.О. Ішук // Прак. медицина. – 2008. – Т. XIV, № 2. – С. 242–250.
6. Колчинская А.З. Нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка в медицине и спорте / А.З. Колчинская, Т.Н. Цыганова, Л.А. Остапенко. – М.: Медицина, 2003. – 408 с.
7. Коркушко О.В. Ускоренное старение и пути его профилактики / О.В. Коркушко, В.Б. Шатило // Буко-

- винський мед. вісн. – 2009. – Т. 13, № 4. – С. 153–158.
8. Лабори А. Регуляция обменных процессов / А. Лабори. – М.: Медицина, 1970. – 384 с.
 9. Лукьянова Л.Д. Митохондриальная дисфункция – типовой патологический процесс, молекулярные механизмы гипоксии / Л.Д. Лукьянова // Пробл. гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты. – М.; Воронеж: Истоки, 2004. – С. 8–50.
 10. Лукьянова Л.Д. Функционально-метаболические особенности животных с различной индивидуальной резистентностью к гипоксии / Л.Д. Лукьянова // Пробл. гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты. – М.; Воронеж: Истоки, 2004. – С. 156–169.
 11. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца / Ф.З. Меерсон. – М.: Медицина, 1984. – 272 с.
 12. Середенко М.М. К вопросу о некоторых особенностях реакции старческого организма на острую гипоксию / М.М. Середенко // Кислородная недостаточность. – К., 1963. – С. 79–85.
 13. Современные аспекты проблемы гипоксии в теории и практике высотной физиологии и авиационной медицины / И.Б. Ушаков, В.М. Усов, М.В. Дворников, И.В. Бухтияров // Пробл. гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты. – М.; Воронеж: Истоки, 2004. – С. 170–200.
 14. Уэст Дж. Физиология дыхания. Основы / Дж. Уэст. – М.: Мир, 1988. – 202 с.
 15. Aerobic capacity-dependent differences in cardiac gene expression / A. Bye, M. Langaas, M.A. Hoydal et al. // Physiol Genomics. – 2008. – Vol. 33. – P. 100–109.
 16. Cooper K.H. The new aerobics / K.H. Cooper / M. Evans and Company, Inc., 1970. – 192 p.
 17. The progressive effects of ageing on chemosensitivity in healthy subjects / F. García-Río, A. Villamor, A. Gómez-Mendieta // Respir Med. – 2007. – Vol. 101 (10). – P. 2192–2198.
 18. von Döbeln W. An analysis of age and other factors related to maximal oxygen uptake / W. von Döbeln, I. Astrand, A. Bergstrom // Journal of Applied Physiology. – 1967. – Vol. 22. – P. 934–938.

Функціональний вік серцево-судинної системи в осіб похилого віку з різною стійкістю до гіпоксії

В.О. Іщук

РЕЗЮМЕ. Як і фізична працездатність, стійкість до гіпоксії є інтегральним показником функціонування систем транспорту та споживання кисню організмом. Однак чітких критеріїв стійкості до гіпоксії не розроблено. У статті розглянута реакція гемодинаміки та сатурації крові (SaO_2) у відповідь на дихання 12% кисневою сумішшю у людей похилого віку залежно від рівня максимального споживання кисню (МСК). Грунтуючись на теорії перехресної адаптації, вважали, що знижену стійкість до гіпоксії мають люди з МСК нижче 75% від належної. Визначено, що зниження SaO_2 на 6-й хвилині проби з диханням 12% кисневою сумішшю на 13% і більше є ознакою зниженої стійкості до гіпоксії у людей похилого віку. Показано, що у більшості людей зі зниженою стійкістю до гіпоксії функціональний вік серцево-судинної системи (ССС) випереджає календарний більш ніж на 5 років, що свідчить про прискорене старіння у них ССС. Цей процес можливо діагностувати при проведенні проби з диханням 12% кисневою сумішшю.

Ключові слова: похилий вік, стійкість до гіпоксії, функціональний вік серцево-судинної системи.

Cardiovascular system functional age in elderly people with different resistance to hypoxia

V.A. Ishchuk

SUMMARY. Like physical working ability, the resistance to hypoxia is an integral indicator of the functioning of transport and oxygen consumption systems. However, no clear-cut criteria for resistance to hypoxia have been developed so far. This article describes the reaction of hemodynamics and blood saturation (SaO_2) to breathing 12% oxygen mixture in older people, depending on the level of maximum oxygen consumption (VO_2). Based on the cross-adaptation theory it was believed that people with VO_2 below 75% of the appropriate value have reduced resistance to hypoxia. We have established that reduction of SaO_2 at 6-min breathing of 12% oxygen mixture by 13% or more is the sign of reduced resistance to hypoxia in the elderly. In the majority people with low resistance to hypoxia, the cardiovascular system (CVS) functional age outstrips the calendar one by more than 5 years, evidencing thus for accelerated aging of their CVS. The accelerated aging of CVS can be diagnosed during breathing 12% oxygen mixture.

Key words: elderly, resistance to hypoxia, cardiovascular system functional age.

Адрес для переписки:

Вадим Александрович Ищук
ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины»
04114, Киев, ул. Вышгородская, 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 невирішені питання, котрим присвячена стаття, сформульована мета роботи; е) обстежені та методи дослідження; є) виклад основного матеріалу з обґрунтуванням отриманих результатів; ж) висновки з даного дослідження і перспективи подальшого розвитку у даному напрямку; з) список цитованої літератури, який містить перелік праць переважно за останні 5 років. В оригінальних роботах цитують не більше 15 праць, в оглядах не більше 30. Розмір оригінальних статей не перевищує 10 аркушів, оглядів – 15.

Рукопис подається у двох примірниках та на 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, vshtilo@ukr.net
факс: (044) 432-86-77