

Українська асоціація «Мікроциркуляція, гемореологія, тромбоутворення»

№ 1–2' червень 2011 (31–32)

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 № 4 від 27.05.2011 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. 14,88. Зам. № 188.

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

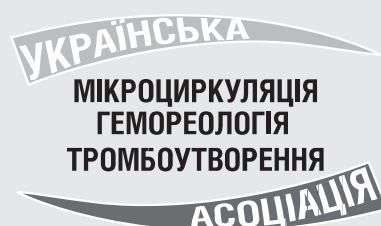
К.М. Амосова, О.Я. Бабак, В.В. Безруков, Г.В. Дзяк, Д.Д. Зербино,
В.М. Коваленко, Є.Л. Мачерет, В.З. Нетяженко, В.Ф. Сагач

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 даному
виданні

Матеріали друкуються українською,
російською та англійською мовами.
Рукописи рецензуються

ЗМІСТ

М.Т. Ватутін, Н.В. Калінкіна, О.І. Басов, Є.В. Дзюба, С.О. Антонюк, Т.Д. Бахтєєва Синдром електрокардіостимулятора	5	В.А. Візір, О.Є. Березін Діагностичне та прогностичне значення кардіотрофіну-1 при серцевій недостатності	69
Ю.А. Чорна, Л.О. Мартим'янова, М.І. Яблучанський Типи ортостатичних реакцій діастолічного артеріального тиску та функціональні показники кровообігу в пацієнтів з постійною формою фібриляції передсердь	12	Т.В. Наземець, А.В. Ляшенко, Т.І. Гавриленко Залежність рівнів амінотермінального фрагмента промозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) від показників основних клініко-демографічних, інструментальних і лабораторних досліджень, індексу якості життя та шкали оцінки клінічного стану у пацієнтів різних груп з хронічною серцевою недостатністю	77
Л.М. Єна, І.В. Мудрук, В.Є. Кондратюк Структурно-функціональний стан серця та його взаємозв'язок з електричною негомогенністю міокарда у хворих на артеріальну гіпертензію із супутньою фібриляцією передсердь	17	О.Д. Кучеренко Лікування гіпертонічного кризу в клінічній практиці	82
Г.М. Фомич Терапія аміодароном та ортостатичні реакції частоти шлуночкових скорочень у пацієнтів з постійною формою фібриляції передсердь	23	Н.І. Питецька, О.М. Ковальова Особливості виявлення чинників підвищення артеріального тиску в хворих на артеріальну гіпертензію	91
І.Ю. Рибальченко, М.І. Яблучанський Тривалість комплексу QRS у пацієнтів з фібриляцією передсердь	27	А.Л. Філіпюк, О.М. Радченко Вживаність пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця залежно від типу адаптаційної реакції	96
В.В. Батушкін, А.І. Гема, В.В. Кузьменко, В.Л. Мальчевський, Т.С. Чичерова Судинно-тромбоцитарний та протизапальний вплив клопідогреля у високих дозах на ранній та відстрочений прогноз гострого інфаркту міокарда	32	С.І. Сміян, Ж.О. Антюк, Р.Р. Коморовський, У.С. Слаба, С.В. Соліляк Оцінка чинників серцево-судинного ризику в хворих з подагрою	101
О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневська, Л.А. Бодрецька, Г.В. Дужак, В.Н. Славнов, Г.А. Зубкова Порушення перфузії шкіри та функції ендотелію у хворих похилого віку з цукровим діабетом II типу та облітеруючим атеросклерозом нижніх кінцівок	42	О.М. Беловол, Л.Р. Боброннікова, Л.В. Журавльова Вплив імунометаболічних розладів на морфофункціональний стан міокарда у пацієнтів з гіпертонічною хворобою	105
О.В. Синяченко, Л.М. Антонова, Є.Д. Єгудіна Зміни реологічних властивостей крові при ураженні центральної нервової системи у хворих на анкілозивний спондиліт	53	Е.О. Асанов Застосування фіксованої комбінації селективного β-адреноблокатора та тіазидного діуретика у пацієнтів літнього віку з гіпертонічною хворобою	109
В.В. Батушкін Покращання прогнозу перебігу гострого інфаркту міокарда у хворих, які перенесли інсульт, шляхом призначення ФленоксуTM: корекція порушень коагуляційного гемостазу та вплив на зміни функції ендотелію	57	І.М. Хомазюк, Н.В. Курсіна Особливості змін доплєрехокардіографічних показників під час тривалого лікування учасників ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи, які перенесли інфаркт міокарда	115
О.О. Луцак, А.В. Ляшенко, Г.В. Пономарьова, Л.Г. Воронков Оцінка якості життя хворих з хронічною серцевою недостатністю залежно від показників клініко- інструментальних досліджень, особливостей фармакотерапії, фізичної активності і наявності ознак депресії за даними стандартизованого анкетування	64	Т.А. Сікорська Вплив метаболічної терапії на функціональний стан міокарда при фізичному навантаженні у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, поєднаною з хронічною ішемією мозку	121
		Ювілей В.Б. Шатило	126

СОДЕРЖАНИЕ

Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинкина, О.И. Басов, Е.В. Дзюба, С.О. Антонюк, Т.Д. Бахтеева Синдром электрокардиостимулятора	5	В.А. Визир, А.Е. Березин Диагностическое и прогностическое значение кардиотрофина-1 при сердечной недостаточности	69
Ю.А. Черная, Л.А. Мартимьянова, Н.И. Яблунчанский Типы ортостатических реакций диастолического артериального давления и функциональные показатели кровообращения у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий	12	Т.В. Наземец, А.В. Ляшенко, Т.И. Гавриленко Зависимость уровня аминотерминального фрагмента промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) от показателей основных клинко- демографических, инструментальных и лабораторных исследований, индекса качества жизни, шкалы оценки клинического состояния у пациентов разных групп с хронической сердечной недостаточностью	77
Л.М. Ена, И.В. Мудрук, В.Е. Кондратюк Структурно-функциональное состояние сердца и его взаимосвязь с электрической неомогенностью миокарда у пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующей фибрилляцией предсердий	17	О.Д. Кучеренко Лечение гипертонического криза в клинической практике	82
А.Н. Фомищ Терапия амиодароном и ортостатические реакции частоты желудочковых сокращений у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий	23	Н.И. Питецкая, О.Н. Ковалева Особенности выявления факторов повышения артериального давления у больных с артериальной гипертензией	91
И.Ю. Рыбальченко, Н.И. Яблунчанский Продолжительность комплекса QRS у пациентов с фибрилляцией предсердий	27	А.Л. Филиппук, Е.М. Радченко Выживаемость пациентов с хронической ишемической болезнью сердца в зависимости от типа адаптационной реакции	96
В.В. Батушкин, А.И. Гема, В.В. Кузьменко, В.Л. Мальчевский, Т.С. Чичерова Сосудисто-тромбоцитарное и противовоспалительное влияние клопидогреля в высоких дозах на ранний и отсроченный прогноз острого инфаркта миокарда	32	С.И. Смилян, Ж.О. Антюк, Р.Р. Коморовский, У.С. Слаба, С.В. Солиляк Оценка факторов сердечно-сосудистого риска у больных с подагрой	101
О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневецкая, Л.А. Бодрецкая, Г.В. Дужак, В.Н. Славнов, Г.А. Зубкова Нарушение перфузии кожи конечностей и функции эндотелия у больных пожилого возраста с сахарным диабетом II типа и облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей	42	А.Н. Беловол, Л.Р. Бобронникова, Л.В. Журавлева Влияние иммунометаболических нарушений на морфофункциональное состояние миокарда у пациентов с гипертонической болезнью	105
О.В. Синяченко, Л.Н. Антонова, Е.Д. Егудина Изменение реологических свойств крови при поражении центральной нервной системы у больных с анкилозирующим спондилитом	53	Э.О. Асанов Применение фиксированной комбинации селективного β-адреноблокатора и тиазидного диуретика у пациентов пожилого возраста с гипертонической болезнью	109
В.В. Батушкин Улучшение прогноза течения острого инфаркта миокарда у больных, которые перенесли инсульт, путем назначения Фленокса™: коррекция нарушений коагуляционного гемостаза и влияние на изменения функции эндотелия	57	И.Н. Хомазюк, Н.В. Курсина Особенности изменений доплерэхокардиографических показателей при длительном лечении участников ликвидации последствий Чернобыльской катастрофы, перенесших инфаркт миокарда	115
Е.А. Луцак, А.В. Ляшенко, Г.В. Пономарева, Л.Г. Воронков Оценка качества жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от клинко-инструментальных показателей, особенностей фармакотерапии, физической активности и наличия признаков депрессии по данным стандартизированного анкетирования	64	Т.А. Сикорская Влияние метаболической терапии на функциональное состояние миокарда при физической нагрузке у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с хронической ишемией мозга	121
		Юбилей В.Б. Шатило	126

CONTENTS

N.T. Vatutin, N.V. Kalinkina, O.I. Basov, E.V. Dzuba, S.O. Antoniuk, T.D. Bakhteeva Pacemaker syndrome	5	V.A. Vizir, A.E. Berezin Diagnostic and prognostic value of cardiotrophin-1 in heart failure	69
Yu.A. Chorna, L.A. Martimyanova, N.I. Yabluchanskiy Orthostatic reactions of diastolic blood pressure in patients with permanent form of atrial fibrillation	12	T.V. Nazemets, A.V. Lyashenko, T.I. Gavrilenko Dependence of N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) level on the main clinical-demographic and instrumental-laboratory indicators, life quality index and health rating scale in different groups of patients with chronic heart failure	77
L.M. Yena, I.V. Mudruk, V.E. Kondratyuk Structural-functional state of the heart and its relation ship with electrical non-homogeneity of the myocardium in patients with hypertension and concomitant atrial fibrillation	17	O.D. Kucherenko Treatment of hypertensive crises in clinical practice	82
G.M. Fomych Amiodarone therapy and orthostatic response of ventricular rate in patients with persistent atrial fibrillation	23	N.I. Pytetska, O.M. Kovalyova Assessment of factors promoting arterial blood pressure increase in hypertensive patients	91
I.Yu. Rybalchenko, M.I. Iabluchanskiy The QRS Complex Duration in Patients with Atrial Fibrillation	27	A.L. Filipyuk, O.M. Radchenko Survival of patients with chronic ischemic heart disease depending on the type of adaptational reaction	96
V.V. Batushkin, A.I. Gema, V.V. Kuzmenko, V.L. Malchevsky, T.S. Chicherova Vessel platelets and anti-inflammatory effects of high clopidogrel doses on early and postponed prognosis of acute myocardial infarction	32	S.I. Smiyan, Zh.O. Antyuk, R.R. Komorovsky, U.S. Slaba, S.V. Solilyak Evaluation of cardiovascular risk factors in patients with gout	101
O.V. Korkushko, V.Yu. Lishnevskaya, L.A. Bodretskaya, G.V. Duzhak, V.N. Slavnov, G.A. Zubkova Skin perfusion disturbances and endothelium functions in elderly patients with type 2 diabetes mellitus and obliterating atherosclerosis of lower extremity arteries	42	A.N. Belovol, L.R. Bobronnikova, L.V. Zhuravlyova Influence of immune-metabolic abnormalities on morpho-functional state of the myocardium in hypertensive patients	105
O.V. Synyachenko, L.M. Antonova, E.D. Egudina Changes of blood rheological properties at damaged central nervous system in patients with ankylosing spondylitis	53	E.O. Asanov Use of fixed combination of selective β-blocker and thiazide diuretic in elderly hypertensive patients	109
V.V. Batushkin Improved prognosis for acute myocardial infarction in patients with stroke due to Flenox™ administration: correction of coagulation hemostasis disorders and influence on endothelial function changes	57	I.N. Khomazjuk, N.V. Kursina Changes of doppler-echocardiographic parameters at long-term treatment of the Chernobyl disaster clean-up workers after myocardial infarction	115
O.O. Lutsak, A.V. Lyashenko, G.V. Ponomareva, L.G. Voronkov Life quality of patients with congestive heart failure depending on their clinical and instrumental diagnostic indicators, pharmacological treatment, physical activity and depression symptoms	64	T.A. Sikorskaya Effect of metabolic therapy on myocardium functioning during exercise in patients with arterial hypertension and chronic cerebral ischemia	121
		Anniversary of V.B. Shatlyo	126

УДК 616.12-77.24-079

Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинкина, О.И. Басов, Е.В. Дзюба, С.О. Антонюк, Т.Д. Бахтеева

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Синдром электрокардиостимулятора

АННОТАЦИЯ

В обзоре представлены современные литературные данные о синдроме электрокардиостимулятора. Изложены история и эпидемиология, выделены ведущие механизмы его развития (атриовентрикулярная и внутрижелудочковая десинхронизация, вазодепрессорный синдром, активация нейрогуморальных систем), а также патологические факторы, влияющие на этот процесс. Рассмотрены особенности клинической картины, основные лабораторные и инструментальные методы диагностики и лечения данного синдрома.

Ключевые слова:

синдром электрокардиостимулятора.

В настоящее время имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС) является одним из наиболее эффективных методов лечения многих больных, в частности, страдающих атриовентрикулярными (АВ) блокадами и синдромом слабости синусового узла (СССУ), позволяющим устранить не только жизнеопасные нарушения ритма и проводимости сердца, но и существенно улучшить качество жизни таких пациентов. В то же время после имплантации ЭКС могут возникать различного рода осложнения, обусловленные как техническими нарушениями (дисфункция ЭКС, истощение батареи, смещение и повреждение электродов), так и ятрогенными проблемами (риск развития пневмоторакса, гемоторакса, перфорации и тампонады сердца, инфекционного эндокардита, тромбоза и обструкции сосудов). Одним из частых осложнений является синдром ЭКС, который сопровождается высоким уровнем инвалидизации и смертности таких больных [16].

Синдром ЭКС (пейсмекерный синдром, синдром АВ-десинхронизации) – это комплекс клинических симптомов, являющихся следствием электрофизиологических и гемодинамических расстройств, развивающихся у больного с имплантированным ЭКС в результате нарушения последовательности сокращений предсердий и желудочков, при отсутствии причин другого происхождения [4, 5, 53].

Как правило, синдром ЭКС возникает при однокамерной стимуляции желудочков (режим VVI) [31], когда имеет место ретроградное проведение импульсов с желудочков на предсердия. Однако в настоящее время имеются данные [35], что и при более физиологичной двухкамерной стимуляции сердца возможно его развитие.

История

Синдром ЭКС стал привлекать внимание клиницистов лишь в последнее время. Это связано, по-видимому, с тем, что в недавнем прошлом имплантацию ЭКС выпол-

няли преимущественно пациентам с АВ-блокадами, осложненными частыми приступами Моргани–Адамса–Стокса. Так как в этих случаях ЭКС всегда устраняла наиболее тягостные и опасные для больного клинические проявления, то долгое время ни сами пациенты, ни их врачи не обращали особого внимания на «мелкие» побочные эффекты стимуляции сердца, объясняя их наличием основного заболевания.

Впервые клинические признаки синдрома ЭКС были описаны в 1969 г. T. Mitsui et al. [34] (спустя 11 лет после начала применения имплантируемых ЭКС). Они сообщили о больном с постоянной однокамерной стимуляцией желудочков, у которого не было отмечено существенного улучшения в состоянии после имплантации пейсмекера. Пациент предъявлял жалобы на слабость, одышку, боль в грудной клетке, головокружения, приливы крови к лицу, пульсацию в области шеи. Авторы предположили, что это состояние было обусловлено неадекватной частотой стимуляции и дали ему название «the pacemaking syndrome».

Позднее R. Erbel [21] описал клинический случай, в котором у пациента с имплантированным ЭКС в режиме VVI сохранялись симптомы хронической сердечной недостаточности (ХСН) и наблюдалось клинически значимое снижение артериального давления (АД). Автор пришел к выводу, что основной причиной этих нарушений является АВ-десинхронизация, и назвал этот феномен «schrittmacher (pacemaker) syndrome».

В дальнейшем появлялись многочисленные сообщения [46, 52, 54] о развитии стойкой артериальной гипотензии, снижении ударного объема сердца с возникновением нерегулярной выраженной пульсации шейных вен (так называемых пушечных волн А) у таких пациентов. Кроме того, впоследствии к проявлениям синдрома ЭКС были отнесены фибрилляция предсердий (ФП) и тромбоэмболические осложнения [38].

Долгое время считалось, что развитие пейсмерного синдрома возможно только лишь при стимуляции в режиме VVI, но в 1984 г. J. Torresani et al. [49] впервые сообщили о подобных проблемах и у больных с двухкамерной стимуляцией сердца (режим DDD).

В 1991 г. H. Schuller et al. [40] также описали проявления синдрома ЭКС у больных с двухкамерной (режим DDD) и предсердной (режим AAI) стимуляцией. В то же время авторами было отмечено, что частота его возникновения при таких режимах стимуляции достаточно редкая.

В 90-е годы прошлого столетия были названы [23] и основные патогенетические механизмы, лежащие в основе этого синдрома:

- нарушение АВ-синхронизации;
- ретроградное вентрикулоатриальное (ВА) проведение импульса возбуждения;
- отсутствие адекватного учащения частоты сердечных сокращений (ЧСС) при физиологической потребности.

Эпидемиология

Синдром ЭКС одинаково часто наблюдается у мужчин и женщин и может возникнуть в любом возрасте. Его распространенность среди пациентов с однокамерной стимуляцией желудочков колеблется в пределах от 7 до 20% [14, 27]. Причем, по мере увеличения срока кардиостимуляции, число таких больных неуклонно возрастает: в течение первых 6 мес после имплантации пейсмейкера он регистрируется у 13,8% пациентов, спустя год – у 16%, 2 года – у 17,7% и, наконец, через 3 года – у 19% [27]. А согласно данным исследования Sulke N. et al. [43], субклиническая форма синдрома была выявлена у большинства (75%!) пациентов с электрокардиостимуляцией в режиме VVI.

Этиология и патогенез

Развитие синдрома ЭКС может быть связано с несколькими патофизиологическими механизмами, которые в итоге приводят к выраженной гипотензии и ХСН. Как правило, они обусловлены снижением сердечного выброса (СВ), сосудистого тонуса, увеличением внутрипредсердного и центрального венозного давления. Еще в 1982 г. было показано [26], что ведущей причиной развития патологических нарушений при синдроме ЭКС является сохраненное ВА-проведение с последующим ретроградным возбуждением и сокращением предсердий, совпадающим по времени с систолой желудочков (так называемая систолическая АВ-десинхронизация) [10]. Поскольку в момент сокращения предсердий митральный и трикуспидальный клапаны закрыты, предсердная роль в наполнении желудочков кровью значительно снижается, что и приводит к уменьшению СВ.

В последние годы было доказано патогенетическое значение в развитии этого синдрома и внутрижелудочковой десинхронизации. Считается [15, 32, 48], что стимуляция верхушки правого желудочка инициирует атипичное и замедленное распространение возбуждения в миокарде и приводит к снижению фракции изгнания левого желудочка (ЛЖ). Кроме того, определенную роль в

снижении СВ играет и наблюдающаяся при несвоевременном закрытии митрального клапана регургитация [33]. C.R. Cannan et al. [12], а позже B. Sassone et al. [36] в своих исследованиях доказали, что выраженная митральная регургитация, развивающаяся во время изолированной вентрикулярной стимуляции, является результатом нарушения синхронизации сокращений желудочков, а не следствием АВ-десинхронизации.

Т.М. Kolettis et al. [19] указывают, что дополнительным гемодинамическим нарушением при желудочковой стимуляции является существенное снижение не только СВ, но и коронарного кровотока.

Асинхронизм в работе предсердий и желудочков, наблюдающийся при синдроме ЭКС, может стать причиной не только снижения СВ, но и других серьезных гемодинамических нарушений. В частности, сокращение предсердий при закрытых АВ-клапанах сопровождается повышением давления в предсердиях и легочных венах, появлением обратного венозного тока крови и развитием своеобразного вазодепрессорного синдрома.

Этот синдром, возникающий в результате раздражения механорецепторов, расположенных в стенке предсердий и легочных венах, характеризуется снижением общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) с развитием тяжелой артериальной гипотензии [47].

Еще одним важным механизмом снижения ОПСС у таких больных является активация нейрогуморальных систем [6]. Так, повышение давления в предсердиях вызывает увеличение выработки предсердных натрийуретических пептидов (ПНП). Поскольку эти пептиды являются мощными артериальными и венозными вазодилататорами, они приводят к еще большему усугублению артериальной гипотензии. П.А. Чикин и соавторы [3] с целью изучения изменений показателей нейрогуморальной регуляции под влиянием различных режимов стимуляции проводили временное переключение ЭКС с режима DDD на VVI. Это сопровождалось существенным увеличением уровня предшественника ПНП (с 428,79 до 650,22 фмоль/мл) и концентрации норадреналина в плазме крови (хотя здесь следует отметить, что по данным M. Sadowski et al. [39], уровень мозгового натрийуретического пептида при различных режимах постоянной электрокардиостимуляции существенно не изменяется).

A.J. Taylor et al. [28] было изучено изменение активности симпатической нервной системы на фоне стимуляции в режимах VVI и различных вариантов DDD. При этом было обнаружено, что в режиме стимуляции DDD-активность симпатической нервной системы была значительно ниже, чем при однокамерной желудочковой стимуляции, что выражалось в регистрировании более низких показателей систолического и диастолического АД. Авторы считают, что механизм влияния симпатической нервной системы на сердце при стимуляции прямо связан с активацией аортального барорефлекса. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о несомненном преимуществе режима двухкамерной стимуляции, при

котором риск неблагоприятных гемодинамических эффектов значительно ниже, чем при однокамерной в режиме VVI.

Вместе с тем у некоторых больных с синдромом ЭКС, наоборот, может наблюдаться неадекватное повышение ОПСС и АД, что, вероятно, связано с аортокаротидным барорефлексом в ответ на снижение СВ [3, 20].

Некоторые авторы считают [29], что при синдроме ЭКС в условиях постоянной перегрузки предсердий и, как следствие этого – их гипертрофии, дилатации и дисфункции, существенно возрастает риск развития ФП. Так, из 32 пациентов с различными видами электростимуляции данное осложнение развилось у 9, причем только у лиц с наличием ретроградного проведения импульса возбуждения.

Существует мнение, что причиной развития синдрома ЭКС при режиме стимуляции DDD является увеличение предсердной латентности (периода между стимулом, нанесенным на предсердие и началом его возбуждения). S. Grant и D. Bennett [25] представили результаты обследования пациента, у которого этот период был удлиннен до 220 мс (при норме 20–40 мс) и существенно превышал запрограммированную АВ-задержку. В результате этого стимуляция желудочков предшествовала возбуждению предсердий, что и привело к развитию синдрома ЭКС. Следует отметить, что выявить данное нарушение довольно сложно, так как эпизоды увеличенной предсердной латентности могут быть приняты за периоды неэффективной стимуляции предсердий (на электрокардиограмме (ЭКГ) это будет проявляться наложением желудочкового комплекса на зубец Р). Кроме того, предсердная латентность может меняться и возрастать вследствие воздействия различных факторов, например, ишемии, приема некоторых лекарственных средств (антиаритмических препаратов) и электролитных нарушений.

Именно поэтому некоторые авторы [4] рекомендуют уточнять наличие и генез этого состояния с помощью перепрограммирования ЭКС в режим AAi или максимального увеличения АВ-задержки, при которых возможно доказать адекватность и эффективность стимуляции предсердий.

В частотно-адаптивном режиме желудочковой стимуляции (VVIR) клинические признаки синдрома ЭКС могут проявиться при физической нагрузке. Это происходит вследствие транзиторного появления ретроградного ВА-проведения, что связывают с положительным дромотропным эффектом катехоламинов, возникающим во время такой нагрузки, либо недостаточным приростом ЧСС [6, 47].

Среди других причин развития синдрома ЭКС при двухкамерной и предсердной стимуляции можно выделить запрограммированную, неадекватно длительную АВ-задержку импульса и возникновение предсердных тахикардий при физической нагрузке с автоматическим переключением кардиостимулятора в режим VVI.

Как показывает ретроспективный анализ [27], основными предимплантационными предикторами развития

пейсмерного синдрома у больных с СССУ является исходно низкая частота собственного синусового ритма и высокая запрограммированная частота стимуляции, а постимплантационным – высокий процент частоты желудочковых стимулов.

Кроме того, факторами, провоцирующими развитие синдрома ЭКС, являются пожилой возраст, сохраненная АВ- и ВА-проводимость, а также наличие выраженной систолической и диастолической дисфункции желудочков [18].

Клиника

Клиническая картина синдрома ЭКС чрезвычайно многообразна и неспецифична. В большинстве случаев при его развитии пациенты чувствуют себя хуже, чем до имплантации ЭКС. Основными клиническими признаками являются симптомы ХСН, артериальной гипотензии и неврологические расстройства. У больных наблюдаются общая слабость, низкая толерантность к физической нагрузке, головная боль, головокружение, пресинкопальные и синкопальные состояния, изменение психики, снижение зрения и слуха. Кроме того, пациенты могут ощущать дискомфорт и боль в области сердца и за грудиной, сердцебиение, приливы крови к лицу, неприятную пульсацию в области шеи и живота [2, 18, 22]. Часто обращает на себя внимание нерегулярная пульсация шейных вен. Особенно тяжело пейсмерный синдром протекает у больных с выраженной дисфункцией миокарда и перенесших крупноочаговый инфаркт миокарда [22].

F. Rotondi et al. [44] сообщили о 71-летней женщине, у которой на фоне синдрома ЭКС развилась кардиомиопатия тако-тсубо. Было высказано предположение, что она возникла вследствие гемодинамических и нейрогуморальных нарушений, спровоцированных самим синдромом.

Клиническая картина, похожая на проявления синдрома ЭКС, может развиваться и при других состояниях, не связанных с имплантацией стимулятора, но патогенетически сходных и обозначающихся термином «псевдопейсмерный синдром». Так, P. Carroz et al. [13] описали клинический случай развития у молодой женщины АВ-десинхронизации вследствие выраженной АВ-блокады I степени, сопровождающейся головокружениями и синкопальными состояниями, весьма напоминающими синдром ЭКС. Другими состояниями, при которых может наблюдаться подобная АВ-десинхронизация, являются гипертрофическая кардиомиопатия, осложненная полной АВ-блокадой, и дисфункция синусного узла у детей после коррекции врожденных пороков сердца [23].

У больных с синдромом ЭКС нередко наблюдаются ФП и тромбоэмболии. Известно [9, 22, 30], что риск их развития повышается при желудочковой стимуляции и значительно снижается при предсердной. Эти осложнения также чаще отмечаются у больных с СССУ и имевших в анамнезе предсердные тахикардии. Иногда у больных с синдромом ЭКС на фоне двухкамерной частотно-адаптивной стимуляции развивается так называемая «круговая тахикардия», возникающая из-за детекции стимулятором ретроградного возбуждения предсердий.

Необходимо также помнить и о существовании суб-клинической формы синдрома ЭКС. Впервые она была описана [43] у пациентов, находившихся несколько лет на электрокардиостимуляции в режиме VVI и затем переведенных на режим DDD. У большинства таких больных существенно улучшилось общее состояние и увеличилась толерантность к физическим нагрузкам. Кроме того, по данным эхокардиографии (эхоКГ) у них уменьшилась степень митральной и трикуспидальной регургитации.

Диагностика

Диагностика синдрома ЭКС довольно сложна. С одной стороны, клинические признаки играют важную роль в установлении диагноза (их исчезновение после коррекции параметров электрокардиостимуляции подтверждает само существование синдрома), с другой – их разнообразие и отсутствие специфичности затрудняет процесс диагностики.

Прежде всего необходимо исключить различные нарушения и сбои в работе самого ЭКС. Если же у пациента, несмотря на имплантацию ЭКС, прогрессирует ХСН, развивается упорная гипотензия и появляется неврологическая симптоматика, можно предположить, что они связаны с пейсмекерным синдромом.

Среди дополнительных методов обследования наиболее значимыми являются ЭКГ, ее суточное мониторирование и эхоКГ. Определенную ценность представляет тест с физической нагрузкой (тредмил, велоэргометрия), импедансная кардиография и исследование концентрации натрийуретических пептидов в плазме крови [1].

Стандартная ЭКГ позволяет выявить ретроградное проведение импульса с желудочков на предсердия во время стимуляции [42]. Однако в большинстве случаев, как показывает наш опыт и наблюдения других авторов [5], ретроградный зубец *P* можно выявить только с помощью дополнительных отведений ЭКГ, в частности в чреспищеводных или полостных.

Холтеровское мониторирование ЭКГ с помощью современных регистрирующих устройств, в том числе и расположенных в самом стимуляторе, позволяет не только оценить его функцию, но и выявить различные транзиторные, нередко жизнеопасные нарушения ритма сердца. При этом наиболее часто у больных с синдромом ЭКС определяются преходящие эпизоды ФП [8, 17, 37, 55].

С помощью эхоКГ у больных с синдромом ЭКС выявляют разнообразные патологические изменения: снижение фракции выброса, увеличение конечного диастолического и систолического размеров ЛЖ и предсердий [3, 11]. По данным П.А. Медзявичюс и соавторов [5], у 23,9% из них наблюдалась митральная регургитация, у 9,1% – аортальная, у 76% – отмечалось совпадение волны *A* трансмитрального кровотока с систолой желудочков, причем в некоторых случаях она сталкивалась с потоком митральной регургитации. Также было отмечено отчетливое снижение среднего ударного объема сердца ($63,2 \pm 4,7$ мл до $46,8 \pm 3,8$ мл).

По данным тканевой доплер-эхоКГ у таких больных обычно находят значительные нарушения глобальной и регионарной систолической и диастолической функции сердца [51].

Импедансная кардиография, как правило, выявляет снижение минутного объема сердца, уменьшение или увеличение (реже) ОПСС, снижение систолического и диастолического АД [5].

В ряде случаев, динамическое наблюдение за уровнем ПНП позволяет заподозрить наличие у больного синдрома ЭКС [3, 50].

Лечение

Основа лечения пейсмекерного синдрома – восстановление синхронизации сокращений предсердий и желудочков. Это достигается путем изменения режима и программы стимуляции с учетом всех электрофизиологических особенностей и функциональных возможностей миокарда. На сегодняшний день предпочтение отдается физиологичным режимам стимуляции – DDD, DDDR, а также AAI и AAIR, при работе которых сохраняется АВ-синхронизация [24, 45].

В некоторых случаях синдрома, особенно при резистентной к лекарственной терапии ХСН у больных с двухкамерной стимуляцией, адекватное увеличение времени АВ-задержки улучшает диастолическую функцию ЛЖ [6].

Если синдром ЭКС обусловлен ретроградным ВА-проведением, то необходимо его инструментальное или медикаментозное устранение. Инструментальная коррекция заключается в проведении трансвенозной абляции АВ-соединения, медикаментозное – в использовании антиаритмических средств, в частности верапамила или дизопирамида [47]. Магнитный тест, переводящий стимуляцию в асинхронный режим, мгновенно прерывает круговую тахикардию. Для ее предупреждения перепрограммируют работу стимулятора так, чтобы послежелудочковый рефрактерный период предсердной детекции превышал интервал ВА.

В одном из исследований [7] была показана положительная роль β -адреноблокаторов в лечении ХСН у больных с синдромом бради-тахикардии на фоне постоянной электрокардиостимуляции. Было установлено, что прием этих препаратов предотвращал развитие синдрома ЭКС.

Недавно А. Dabrowska-Kugacka et al. [41] для выявления факторов риска развития синдрома ЭКС при предсердной стимуляции провели сравнение различных ее видов: мультифокальной и монофокальной (стимуляции коронарного синуса или пучка Бахмана). В ходе исследования было выяснено, что наиболее неблагоприятными эффектами обладает стимуляция коронарного синуса, которая приводила к снижению наполнения правого предсердия, а следовательно, и правого желудочка, а также к сокращению АВ-задержки. Стимуляции мультифокальная и пучка Бахмана, наоборот, обеспечивали эффективную атриальную ресинхронизацию и не вызывали грубых гемодинамических нарушений. Вероятно, этот опыт необходимо шире использовать в клинической практике для предупреждения развития синдрома ЭКС.

Таким образом, синдром ЭКС является довольно распространенной патологией, но трудно диагностируемой из-за неспецифичности его клинических проявлений и представляющей в связи с этим серьезную проблему для больных и врачей. Наиболее оптимальным способом ее решения является использование ЭКС в режимах, обеспечивающих АВ-синхронизацию, индивидуальный подбор параметров стимуляции и динамическое наблюдение за больными.

Список литературы

1. Ардашев А.В. Синдром электрокардиостимулятора или прогрессирование ишемической болезни сердца? / А.В. Ардашев, В.Н. Ардашев // Рос. мед. вести. – 2007. – Т. 12, № 3. – С. 57–62.
2. Дубикайтис Т.А. Синдром электрокардиостимулятора / Т.А. Дубикайтис // Рос. семейный врач. – 2006. – Т. 10, № 3. – С. 41–42.
3. Изменения показателей гемодинамики и систем нейрогуморальной регуляции у больных с имплантированными электрокардиостимуляторами после переключения режима стимуляции DDD на режим VVI / П.А. Чикин, В.Г. Киктев, А.Н. Сторожилова и др. // Кардиология. – 2006. – № 11. – С. 66–70.
4. Костылева О.В. Увеличенная предсердная латентность – причина развития пейсмерного синдрома / О.В. Костылева, Ф.Б. Вотчал // Вестн. аритмологии. – 2004. – № 38. – С. 56–58.
5. Медзявичюс П.А. Электрофизиологические и гемодинамические последствия синдрома электрокардиостимулятора / П.А. Медзявичюс, В. Медзявичене, Р. Жалюнас // Кардиология. – 2005. – № 9. – С. 39–42.
6. Трешкур Т.В. Электрокардиостимуляция в клинической практике / Т.В. Трешкур, Е.А. Камшилова, О.Л. Гордеев. – Санкт-Петербург: ИНКАРТ, 2002. – 114 с.
7. Физиологическая электрокардиостимуляция у больных с синдромом бради-тахикардии / Ю.В. Таричко, В.Ю. Баранович, А.Б. Кузнецов, Р.И. Михайлив // Вестн. Рос. ун-та дружбы народов. – Серия «Медицина». – 2000. – № 1. – С. 58–59.
8. Ahn Y. Pacemaker syndrome / Y. Ahn, J.G. Cho // Heart. – 2004. – Vol. 90, № 1. – P. 58.
9. Andersen H.R. Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome / H.R. Andersen, J.C. Nielsen, P.E. Thomsen // Lancet. – 1997. – Vol. 350, № 9086. – P. 1210–1216.
10. Atrioventricular asynchrony and pacing / L. Antonini, V. Pasceri, A. Aiello, M. Santini // G. Ital. Cardiol. – 2010. – Vol. 11, № 1. – P. 28–34.
11. Cai J.F. Evaluation on left ventricular systolic synchronicity and cardiac function in patients with permanent cardiac pacing by real-time three-dimensional echocardiography / J.F. Cai, R.X. Wang, X.R. Li // Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. – 2010. – Vol. 38, № 3. – P. 215–219.
12. Cannan C.R. Pacemaker induced mitral regurgitation: an alternative form of pacemaker syndrome / C.R. Cannan, S.T. Higano, D.R. Holmes // Pacing and clinical Electrophysiology. – 1997. – Vol. 20, № 3. – P. 735–738.
13. Carroz P. Pseudo-pacemaker syndrome in a young woman with first-degree atrio-ventricular block / P. Carroz, D. Delay, G. Girod // Europace. – 2010. – Vol. 12, № 4. – P. 594–596.
14. Chalvidan T. Pacemaker syndromes / T. Chalvidan, J.C. Deharo, P. Djiane // Ann Cardiol Angeiol. – 2000. – Vol. 49, № 4. – P. 224–229.
15. DDD(R)-pacing, but not AAI(R)-pacing induces left ventricular desynchronization in patients with sick sinus syndrome: tissue-Doppler and 3D echocardiographic evaluation in a randomized controlled comparison / A.E. Albertsen, J.C. Nielsen, S.H. Poulsen et al. // Europace. – 2008. – Vol. 10, № 2. – P. 127–133.
16. Deleterious effects of long-term single-chamber ventricular pacing in patients with sick sinus syndrome: the hidden benefits of dual-chamber pacing / A.B. Hesselton, V. Parsonnet, A.D. Bernstein, J.G. Bonavita // J. Am. Coll. Cardiol. – 1992. – Vol. 19, № 7. – P. 1542–1549.
17. Detection of AAI, R Pacemaker Syndrome by Holter Monitoring: A Case Report / A. Böhm, D. Lehoczy, A. Pintér et al. // Annals of Noninvasive Electrocardiology. – 2006. – Vol. 3, № 3. – P. 284–286.
18. Dina O. The clinical outcome and the incidence of pacemaker syndrome in VVIR paced patients / O. Dina, G. Gabor, C.L. Andrei // Journal of applied quantitative methods. – 2008. – Vol. 3, № 4. – P. 325–330.
19. Effects of atrial, ventricular, and atrioventricular sequential pacing on coronary flow reserve / T.M. Kolettis, D.T. Kremastinos, Z.S. Kyriakides et al. // Pacing Clin. Electrophysiol. – 1995. – Vol. 18, № 9, Pt. 1. – P. 1628–1635.
20. Ellenbogen K. A New insights into pacemaker syndrome gained from hemodynamic, humoral and vascular responses during ventriculo-atrial pacing / K.A. Ellenbogen, M.D. Thames, P.K. Mohanty // Am. J. Cardiol. – 1990. – Vol. 65, № 1. – P. 53–59.
21. Erbel R. Pacemaker syndrome / R. Erbel // Am. J. Cardiol. – 1979. – Vol. 44, № 4. – P. 771–772.
22. Farmer D.M. New concepts in pacemaker syndrome / D.M. Farmer, N.A. Mark Estes, S. Link Mark // Indian Pacing Electrophysiol. J. – 2004. – Vol. 4, № 4. – P. 195–200.
23. Furman S. Pacemaker syndrome / S. Furman // Pacing Clin Electrophysiol. – 1994. – Vol. 17, № 1. – P. 1–5.
24. Gamal M. Atrial pacing, the forgotten pacing mode / M. Gamal // Neth. Heart J. – 2008. – Vol. 16, suppl. 1. – P. 25–27.
25. Grant S.C. Atrial latency in a dual chambered pacing system causing inappropriate sequence of cardiac chamber activation / S.C. Grant, H.D. Bennett // Pacing Clin. Electrophysiol. – 1993. – Vol. 16, № 2. – P. 368–370.
26. Hemodynamic and symptomatic consequences of ventricular pacing / R.A. Nishimura, B.J. Gersh,

- R.E. Vlietstra et al. // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 1982. – Vol. 5, № 6. – P. 903–910.
27. High incidence of pacemaker syndrome in patients with sinus node dysfunction treated with ventricular-based pacing in the Mode Selection Trial (MOST) / M.S. Link, A.S. Hellkamp, N.A. Mark Estes et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – № 43. – P. 2066–2071.
28. Higher Sympathetic Nerve Activity During Ventricular (VVI) Than During Dual-Chamber (DDD) Pacing / A.J. Taylor, C.A. Morillo, D.L. Eckberg, K.A. Ellenbogen // *Journal of the American College of Cardiology.* – 1996. – Vol. 28, № 7. – P. 1753–1758.
29. Incidence of atrial fibrillation in patients with different mode of pacing / A.F. Folino, J. Buga, L. Dal Corso, A. Nava // *Long-term Follow-up Pacing and Clinical Electrophysiology.* – 2006. – Vol. 21, № 1. – P. 260–263.
30. Israel C.W. The role of pacing mode in the development of atrial fibrillation / C.W. Israel // *Europace.* – 2006. – Vol. 8, № 2. – P. 89–95.
31. Lamas G. A Evidence base for pacemaker mode selection / G.A. Lamas, K.A. Ellenbogen, C.H. Hennekens // *Circulation.* – 2004. – № 109. – P. 443–451.
32. Left ventricular function during and after right ventricular pacing / M. Nahlawi, M. Waligora, S.M. Spies et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 44, № 9. – P. 1883–1888.
33. Mark J.B. Ventricular pacing can induce hemodynamically significant mitral valve regurgitation / J.B. Mark, P.M. Chetham // *Anesthesiology.* – 1991. – Vol. 74, № 2. – P. 375–377.
34. Mitsui T. The «pacemaking syndrome». Proceedings of the eight annual international conference on medical biological engineering / T. Mitsui, M. Hori, K. Suma // *Association for the Advancement of Medical Instrumentation.* – Chicago, 1969. – P. 29–33.
35. Ochagavía Calvo A. Selection of pacemaker stimulation mode / A. Ochagavía Calvo, F. Baigorri González // *Med. Intensiva.* – 2006. – Vol. 30, № 5. – P. 218–222.
36. Pacemaker-induced mitral regurgitation: prominent role of abnormal ventricular activation sequence versus altered atrioventricular synchrony / B. Sassone, N. De Simone, G. Pariangeli et al. // *Ital. Heart J.* – 2001. – Vol. 2, № 6. – P. 441–448.
37. Pacemaker prevention therapy in drug-refractory paroxysmal atrial fibrillation: reliability of diagnostics and effectiveness of prevention pacing therapy in Vitatron selection device / P. Terranova, P. Valli, S. Dell'Orto et al. // *Indian Pacing Electrophysiol J.* – 2006. – Vol. 6, № 2. – P. 63–74.
38. Prospective randomised trial of atrial versus ventricular pacing in sick-sinus syndrome / H.R. Andersen, L. Thuesen, J.P. Bagger et al. // *Lancet.* – 1994. – Vol. 344, № 8936. – P. 1523–1528.
39. Sadowski M. The influence of permanent cardiac pacing on plasma levels of B-type natriuretic peptide in patients with sick sinus syndrome / M. Sadowski, B. Wozakowska-Kaplon // *Cardiol. J.* – 2008. – Vol. 15, № 1. – P. 39–42.
40. Schüller H. The pacemaker syndrome: old and new causes / H. Schüller, J. Brandt // *Clin. Cardiol.* – 1991. – Vol. 14, № 4. – P. 336–340.
41. Single-Site Bachmann's Bundle Pacing Is Beneficial While Coronary Sinus Pacing Results in Echocardiographic Right Heart Pacemaker Syndrome in Brady-Tachycardia Patients / A. Dabrowska-Kugacka, E. Lewicka-Nowak, P. Rucinski et al. // *Circ J.* – 2010. – Vol. 74, № 7. – P. 1308–1315.
42. Suh W.M. Importance of electrocardiography in the assessment and management of heart failure: a case report / W.M. Suh, C. Wong, S.C. Krishnan // *J. Electrocardiol.* – 2008. – Vol. 41, № 1. – P. 44–48.
43. Sulke N. «Subclinical» pacemaker syndrome: a randomised study of symptom free patients with ventricular demand (VVI) pacemakers upgraded to dual chamber devices / N. Sulke, A. Dritsas, J. Bostock // *Br. Heart J.* – 1992. – Vol. 67, № 1. – P. 57–64.
44. Tako-tsubo cardiomyopathy in a patient with pacemaker syndrome / F. Rotondi, F. Manganelli, E. Di Lorenzo et al. // *Europace.* – 2009. – Vol. 11, № 12. – P. 1712–1714.
45. The effectiveness and cost-effectiveness of dual-chamber pacemakers compared with single-chamber pacemakers for bradycardia due to atrioventricular block or sick sinus syndrome: systematic review and economic evaluation / E. Castelnovo, K. Stein, M. Pitt et al. // *Health Technol. Assess.* – 2005. – Vol. 9, № 43. – P. 1–246.
46. Three cases of hypotension and syncope with ventricular pacing: possible role of atrial reflexes / C. Alicandri, F.M. Fouad, R.C. Tarazi et al. // *Am. J. Cardiol.* – 1978. – Vol. 42, № 1. – P. 137–142.
47. Tin-Chu Law. Pacemaker Syndrome / Law Tin-Chu // *J. HK Coll. Cardiol.* – 1995. – Vol. 3. – P. 118–124.
48. Tops L.F. The effects of right ventricular apical pacing on ventricular function and dyssynchrony implications for therapy / L.F. Tops, M.J. Schalij, J.J. Bax // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 54, № 9. – P. 764–776.
49. Torresani J. Pacemaker syndrome with DDD pacing / J. Torresani, A. Ebagosti, G. Allard-Latour // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 1984. – Vol. 7, № 6, pt. 2. – P. 1148–1151.
50. Total sympathetic activity and atrial natriuretic factor levels in VVI and DDD pacing with different atrioventricular delays during daily activity and exercise / G.N. Theodorakis, D. Kremastinos, M. Markianos et al. // *European Heart Journal.* – Vol. 13, № 11. – P. 1477–1481.
51. Unfavourable effects of continuous, atrial-synchronised ventricular pacing on ventricular systolic and diastolic function in patients with normal left ventricular ejection fraction: usefulness of tissue and colour Doppler echocardiography / J.A. Chiladakis, N. Koutsogiannis, A. Kalogeropoulos et al. // *Hellenic J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 48, № 6. – P. 335–340.
52. Werres R. Symptomatic unilateral cannon «a» waves in a patient with a ventricular pacemaker / R. Werres, V. Parsonnet, L. Gilbert // *Chest.* – 1978. – Vol. 73, № 4. – P. 539–542.

53. Wiper A. Pacemaker Syndrome – a Forgotten Diagnosis? / A. Wiper, N.P. Jenkins, D.H. Roberts // Br J. Cardiol. – 2008. – Vol. 15, № 1. – P. 46–47.
54. Witte J. The pacemaker syndrome: a haemodynamic complication of ventricular pacing / J. Witte, H. Bondke, S. Müller // Cor Vasa. – 1988. – Vol. 30, № 6. – P. 393–399.
55. Wranicz J.K. Pacing and sensing disturbances in patients with DDD pacemakers in the early period after implantation / J.K. Wranicz, M. Chudzik, I. Cygankiewicz // Acta Cardiol. – 2006. – Vol. 61, № 3. – P. 289–294.

Синдром электрокардіостимулятора

М.Т. Ватутін, Н.В. Калінкіна, О.І. Басов, Є.В. Дзюба, С.О. Антонюк, Т.Д. Бахтєєва

РЕЗЮМЕ. В огляді відображено сучасні літературні дані щодо синдрому електрокардіостимулятора. Викладено історію та епідеміологію, виділено провідні механізми його розвитку (атріовентрикулярна та внутрішньошлуночкова десинхронізація, вазодепресорний синдром, активація нейрогуморальних систем), а також патологічні чинники, що впливають на цей процес. Розглянуто особливості клінічної картини, основні лабораторні та інструментальні методи діагностики і лікування даного синдрому. **Ключові слова:** синдром електрокардіостимулятора.

Pacemaker syndrome

N.T. Vatutin, N.V. Kalinkina, O.I. Basov, E.V. Dzuba, S.O. Antoniuk, T.D. Bakhteeva

SUMMARY. Recent literature data concerning pacemaker syndrome have been reviewed in this article. Discussed have been some aspects of history and epidemiology. The major mechanisms of syndrome development (atrioventricular and interventricular dyssynchrony, vasodepressive syndrome, neurohumoral activation etc.) as well as the pathological factors influencing this process have been analyzed. Clinical manifestations of the disease and the key laboratory and instrumental diagnostic/treatment methods have been disclosed.

Key words: pacemaker syndrome.

Адрес для переписки:

Евгения Владимировна Дзюба
83003, Донецк, просп. Ильича, 16

НОВИНИ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – важнейшая проблема для многих американцев, а их врачи, как и некоторые эксперты, уверены, что для снижения заболеваемости ССЗ необходим контроль факторов риска, а именно – соблюдение диеты и активный образ жизни

Однако, как показало исследование, результаты которого опубликованы в «Международном журнале клинической практики» (International Journal of Clinical Practice),

молодые специалисты с готовностью назначают пациентам из группы риска лекарственные средства, прежде чем дать им рекомендации по изменению образа жизни и питанию. В исследовании участвовали более 1000 семейных врачей. Из них изменения образа жизни чаще рекомендовали участники старше 55 лет. Причем чаще всего в этой возрастной категории звучала рекомендация расстаться с сигаретами. Доктора в возрасте от 46 до 55 лет также были в большей степени склонны рекомендовать своим пациентам изменить образ жизни и диету. Кроме того, в ходе исследова-

ния выяснилось, что молодые врачи чаще своих старших коллег выписывают противодиабетические средства, препараты для снижения уровня липидов и антиагреганты. «Несмотря на то, что молодые врачи назначали пациентам больше препаратов, это позволяло лишь незначительно улучшить контроль факторов риска ССЗ, – объясняет руководитель исследования Massimo Volpe. – Это значит, что на риск ССЗ оказывают важное воздействие другие факторы, в том числе образ жизни».

Медицина 2.0 (www.med2.ru)

УДК 616.12-021.2:616.12.008.33

Ю.А. Черная, Л.А. Мартимьянова, Н.И. Яблучанский

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

Типы ортостатических реакций диастолического артериального давления и функциональные показатели кровообращения у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий

АННОТАЦИЯ

Изучена связь между различными типами ортостатических реакций (ОР) диастолического артериального давления (ДАД) и функциональными показателями кровообращения у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий. В изученной популяции наблюдали все типы ОР ДАД. Гипотензивные ОР ДАД характеризовались высокими значениями эхоКГ (ФИ, КДР, КСР, ТЗСЛЖд), высокими показателями АД покоя, высокой мощностью спектра всех частот вариабельности сердечного ритма и высокой частотой желудочковых сокращений (ЧЖС) покоя в клино- и ортостазе. При изотензивных ОР ДАД отмечена высокая ЧЖС в клиностазе. Гипертензивные ОР ДАД характеризовались наименьшими значениями функциональных показателей гемодинамики.

Ключевые слова:

фибрилляция предсердий, ортостатические реакции артериального давления, функциональные показатели кровообращения, вариабельность сердечного ритма.

Являясь одним из наиболее распространенных видов сердечной аритмии [1], фибрилляция предсердий (ФП) занимает лидирующее место среди причин таких сердечно-сосудистых катастроф, как внезапная смерть, тромбоэмболия и острая сердечная недостаточность [2], а также приводит к частым госпитализациям, что в свою очередь сопряжено с большими экономическими затратами [3].

Ортостатические реакции (ОР) артериального давления (АД) как показатель вегетативной регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы могут служить важным диагностическим критерием тяжести течения ФП. ОР АД имеют важное прогностическое значение. Так, гипотензивные ОР АД связаны с риском развития острого коронарного синдрома и инсульта [4–6]. Гипертензивные ОР АД характеризуются высоким риском развития «немых» инсультов у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) [7], однако являются наиболее физиологичными у здоровых людей [8].

Изотензивные ОР АД остаются малоизученными. Есть сведения о более неблагоприятном течении АГ у

пациентов с изотензивными ОР АД по сравнению с пациентами с другими типами ОР [9], причем нам не удалось найти данных о связи функциональных показателей кровообращения с различными типами ОР ДАД у пациентов с постоянной формой ФП.

Цель работы – изучение функциональных показателей кровообращения при различных типах ОР ДАД у пациентов с ФП для разработки предложений по улучшению качества диагностики и лечения пациентов данной группы.

Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы «Розробка та дослідження системи автоматичного керування варіабельністю серцевого ритму», номер государственной регистрации 0109U000622.

Материалы и методы исследования

На базе харьковской городской поликлиники № 6 Московского района обследованы 73 пациента (32 женщины и 41 мужчина) с постоянной формой ФП. Средний возраст пациентов – $68,9 \pm 9,3$ года. Средняя продолжительность ФП составила 8 ± 7 лет. АГ диагностирована у

52, ишемическая болезнь сердца (ИБС) – у 53 человек. Критериями исключения были стабильная стенокардия напряжения IV функционального класса (ФК), острый коронарный синдром, сердечная недостаточность (СН) IV ФК и АГ IIБ стадии.

Артериальное давление (АД) систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) измеряли по методу Короткова полуавтоматическим тонометром Microlife BP2BIO в положениях сидя, лежа и стоя. По изменениям ДАД в ортостатической пробе (ОП) на 3-й минуте перехода из положения лежа в положение стоя пациентов относили к одному из трех типов реакции: 1-й тип – гипертензивный (повышение ДАД более чем на 5%); 2-й тип – изотензивный (изменения ДАД в пределах $\pm 5\%$); 3-й тип – гипотензивный (снижение ДАД на 5% и менее), квалифицированные ОР – снижение или повышение ДАД в ОП более чем на 20%. Квалифицированных гипертензивных ОР ДАД в нашем исследовании не было.

Эхокардиографические показатели: конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ), конечно-систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ), толщину задней стенки левого желудочка в диастолу (ТЗСЛЖд), переднезадний размер левого предсердия (ЛП) и фракцию изгнания левого желудочка (ФИ ЛЖ) оценивали с помощью эхокардиографа «Logic Book XP».

Регистрацию ЭКГ производили на компьютерном электрокардиографе «Cardiolab+2000» в положениях пациентов лежа и стоя в течение всего периода измерений АД. Продолжительность комплекса *QRS* и *QT* измеряли в отведениях II, V₁, V₅, V₆ (по три последовательных комплекса) с выбором максимального значения. *QT*_{норм} рассчитывали по формуле Фремингемского исследования для пациентов с ФП: $QT_{норм} = QT + 0,154 \cdot (1000 - RR)$ [10]. Частоту желудочковых сокращений (ЧЖС) оценивали по числу комплексов *QRS* на ЭКГ за 1 мин. Показатели вариабельности сердечного ритма (BCP, мс²): Total Power (TP – общая мощность спектра), Very Low Frequency (VLF – мощность спектра очень низких частот), Low Frequency (LF – мощность спектра низких частот), High Frequency (HF – мощность спектра высоких частот) рассчитывали на интервалах продолжительностью 7 мин с помощью метода преобразования Фурье [11].

ФИ ЛЖ рассчитывали по формуле: $ФИ = (КДО - КСО) / КДО$ [12], где КДО и КСО определяли по методике Тейхольца [13]. В классах ОР САД дополнительно выделяли подклассы ФИ ЛЖ (<40%, 40–50%, $\geq 50\%$); КДР ЛЖ (<55 мм, ≥ 55 мм); КСР ЛЖ (<38, ≥ 38 мм); ТЗСЛЖд (≤ 11 мм, > 11 мм); ЛП (≥ 40 , > 40 мм); продолжительности комплекса *QRS* (укороченный <0,08 мс, нормальный 0,08–0,1 мс, классифицированный удлинённый $> 0,1$ мс); продолжительности интервала *Q–T*_{норм} (≤ 320 мс, 321–440 мс, > 440 мс); TP, VLF, LF и HF (максимальное, минимальное значение, процентиля 25, 50 и 75%).

Данные заносили в базу «Microsoft Excel-2010». Статистическую оценку результатов проводили с помощью параметрических (с оценкой среднего (М) и стандартного (sd) отклонения) и непараметрических (с

оценкой максимальных, минимальных значений и 25, 50 и 75% процентиля) методов. Достоверность различий между группами и подгруппами пациентов определяли для параметрических критериев с помощью t-критерия Стьюдента и непараметрических – непараметрического критерия Манна–Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты изучения функциональных показателей кровообращения в зависимости от типа ОР ДАД у пациентов с ФП представлены в таблице.

Гипотензивные ОР ДАД у пациентов с ФП характеризовались высокими значениями КДР в диапазоне ≥ 55 мм и КСР во всех диапазонах, наибольшим значением *QRS* в диапазоне 0,08–0,1 мс, высокой ЧЖС в ортостазе, большими значениями TP в клино- и ортостазе, большими значениями VLFmax, LFmax и HFmax.

Квалифицированные гипотензивные ОР ДАД характеризовались высокими значениями как САД и ДАД покоя, так и TPmin, VLFmin, LFmin и HFmin в клино- и ортостазе.

Изотензивные ОР ДАД отличались высокими ДАД покоя, ФИ в диапазоне до 50%, КДР во всех диапазонах, ТЗСЛЖд в диапазоне > 11 мм, *QRS* в диапазоне <0,08 и $> 0,1$, а также высокой ЧЖС в клиностазе.

Гипертензивные ОР ДАД характеризовались высокими показателями ФИ в диапазоне $\geq 50\%$, ТЗСЛЖд в диапазоне ≤ 11 мм и ЛП в диапазоне ≤ 40 мм, а также высокой ЧЖС в ортостазе.

В мировой литературе отсутствуют данные о взаимосвязи ОР ДАД при ФП с функциональными показателями системы кровообращения. Установленные нами высокое АД покоя при гипотензивных квалифицированных ОР ДАД; большие размеры КДР, КСР и ТЗСЛЖд при гипо- и изотензивных ОР ДАД, высокие показатели спектра всех частот в клино- и ортостазе при гипо- и изотензивных ОР ДАД, являющихся независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений [4–6], требуют большего внимания к диагностике и лечению пациентов с ФП.

Выводы

1. У пациентов с ФП в нашей популяции выявлены гипо-, изо- и гипертензивные ОР ДАД, причем среди гипотензивных обнаружены также квалифицированные гипотензивные. Квалифицированных гипертензивных ОР ДАД не наблюдали.

2. Прогностически менее благоприятные гипо- и изотензивные ОР ДАД отличались высокими значениями показателей эхоКГ (КДР, КСР, ТЗСЛЖд, ФИ), спектров всех частот BCP и высокой ЧЖС в клино- и ортостазе. Квалифицированные гипотензивные ОР ДАД характеризовались высоким АД покоя.

3. Прогностически более благоприятные гипертензивные ОР ДАД характеризовались меньшими значениями большинства функциональных показателей, за исключением ФИ диапазона $\geq 50\%$, ТЗСЛЖд и ЛП, а также ЧЖС в ортостазе, которые у них были наибольшими.

Таблиця
Функциональные показатели кровообращения при различных типах ОР ДАД у пациентов с ФП ($M \pm sd$, min, max, %)

Показатель				Тип ОР ДАД			
				гипотензивный		изотензивный	гипертензивный (всего)
				всего	квалифицированных		
АД покоя		САД		147,8±26,6	176±1	163,3±24,3	152±30
		ДАД		95,8±18	103±1	103,1±16,8	91,8±27,8
Показатели эхоКГ	ФИ, %	<40		29,7±2,2	0	34±4,25	33,7±4,34
		40–50		47,5±0,7	0	49	0
		≥50		57,5±5,0	0	56,6±2,7	58,9±7,4
	КДР, мм	<55		47,7±5,3	0	48,3±6,8	44,7±6,2
		≥55		58,8±4,1	0	57,7±2,5	56±1,7
	КСР, мм	<38		33,8±3,9	0	29,2±3,9	30,5±5,2
		≥38		43±4	0	40,2±2,0	39,6±0,5
	ТЗСЛЖд, мм	≤11		10,1±1,0	0	9,7±0,5	10,2±1,1
		>11		12,3±0,5	0	13,6±1,4	12,6±0,8
Показатели ЭКГ	QRS, мс	≤40		33,3±3,8	0	34,2±4,6	35,9±2,4
		>40		46,5±5,5	0	46,4±3,6	43,7±2,6
	QTнорм, мс	<0,08		0,069±0,0007	0	0,072±0,004	0,0071±0,006
		0,08–0,1		0,088±0,003	0,088	0,086±0,005	0,086±0,005
		>0,1		0,11±0,007	0	0,12±0,002	0,11±0,002
		(≤320)		0	0	0	0
	ЧЖС в ОП	(321–440)		393,3±21,8	423,7	389,3±23±7	395,6±17,1
		>440		0	0	0	0
Показатели ВСР	ТР, мс ²	Лежа	min	641,5	15677	2351	3931
			max	57 396	15677	38 331	34 401
			Процентили	25	6300	5484	5516
				50	10 653	9209	8287
				75	16 090	15 746	13 599
		Стоя	min	1239	11935	1939	2989
			max	64 471	11935	38 097	15 969
			Процентили	25	5060	4941	4163
				50	10 271	8922	5329
				75	13 703	14 209	12 924
	VLF, мс ²	Лежа	min	52,6	1882	284,5	386
			max	7391	1882	1524,6	5072
			Процентили	25	605	762	653
				50	1036	989	1005
				75	1667	1795	1708
		Стоя	min	192	1649	176	363
			max	9170	1649	14 498	4731
			Процентили	25	517	460	549
				50	1172	1199	894
				75	1658	1799	1238
	LF, мс ²	Лежа	min	74,8	3836	421	941
			max	17 118	3836	13 044	10 631
			Процентили	25	1491	1551	1300
				50	2638	2467	2006
				75	3923	4724	3798
		Стоя	min	193,8	2591	576	717
			max	17 258	2591	9861	8159
			Процентили	25	1015	1372	1352
				50	2843	2234	2045
				75	3937	3763	3861
	HF, мс ²	Лежа	min	510	9764	149	2107
			max	30 299	9764	21403	17 947
			Процентили	25	3738	3141	3551
				50	6756	5405	4944
				75	9985	8406	6814
		Стоя	min	752	7607	1088	1477
			max	34 726	7607	23 625	18 303
			Процентили	25	3362	2275	2556
				50	5723	4347	3014
				75	7828	8193	7683

4. Связь ОР ДАД с регуляцией сердечной деятельности, их влияние на функциональные показатели кровообращения и прогноз ФП необходимо учитывать в ее диагностике и контроле.

Представляется целесообразным изучение связи различных типов ОР АД с функциональными показателями гемодинамики в контроле терапии пациентов с постоянной формой ФП для повышения его качества.

Список литературы

- Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)/ A. John Camm (Chairperson, Paulus Kirchhof, Gregory Y.H. Lip [et al.] // Eur. Heart J. – 2010. – № 31. – P. 2369–2429.
- A population-based study of the longterm risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew / S. Stewart, C.L. Hart, D.J. Hole, J.J. McMurray // Paisley study. Am. J. Med. – 2002. – № 113. – P. 359–364.
- Сычев О.С. Фибрилляция предсердий – потенциально летальная аритмия. Распространенность, причины развития и последствия фибрилляции предсердий / О.С. Сычев, Н.Н. Безюк // Здоров'я України. – 2009. – № 18/1. – С. 20–21.
- Eigenbrodt M.L. Orthostatic hypotension as a risk factor for stroke: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study, 1987–1996 / M.L. Eigenbrodt, K.M. Rose, D.J. Couper // Stroke. – 2000. – № 10. – P. 2307–2313.
- Sahni M. A clinical physiology and pharmacology evaluation of orthostatic hypotension in elderly / M. Sahni, D.T. Lowenthal, J. Meuleman // International Urology and Nephrology. – 2005. – № 37. – P. 669–674.
- Orthostatic hypotension predicts mortality in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study // K.M. Rose, M.L. Eigenbrodt, R.L. Biga [et al.] // Circulation. – 2006. – № 114. – P. 630–638.
- Гарькавий П.А. Типи ортостатичних реакцій і показники діастолічного артеріального тиску в пацієнтів з артеріальною гіпертензією // П.А. Гарькавий, А.Ю. Єгорова, М.І. Яблучанський // Вісн. ХНУ ім. В.Н. Каразіна. – 2006. – № 738. – С. 75–79.
- Orthostatic hypertension. Patogenetic studies / D.H. Streeten, G.H. Anderson, F.D. Thomas [et al.] // Hypertension. – 1985. – № 7. – P. 196–203.
- Егорова А.Ю. Эффективность терапии амлодипином у пациентов с артериальной гипертензией с изо- и гипертензивными типами ортостатических реакций / А.Ю. Егорова // Медицина сьогодні і завтра. – 2009. – № 2. – С. 45–50.
- An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study) / A. Sagie, M. Larson, R. Goldberg et al. // Am. J. Cardiol. – 1992. – Vol. 70 (7). – P. 797–801.
- Павлейно М.А., Ромаданов В.М. Спектральные преобразования в MatLab. – СПб, 2007. – С. 160.
- Шиллер Н. Клиническая эхокардиография: 2-е издание / Н. Шиллер, М. Осипов. – М.: Практика, 2005. – 344 с.
- Сіренко Ю.М. Ураження серця при артеріальній гіпертензії / Ю.М. Сіренко // Здоров'я України. – 2007. – № 12. – С. 50–52.

Типи ортостатичних реакцій діастолічного артеріального тиску та функціональні показники кровообігу в пацієнтів з постійною формою фібриляції передсердь

Ю.А. Чорна, Л.О. Мартим'янова, М.І. Яблучанський

РЕЗЮМЕ. Вивчено зв'язок між різними типами ортостатичних реакцій (ОР) діастолічного артеріального тиску (ДАТ) та функціональними показниками кровообігу в пацієнтів з постійною формою фібриляції передсердь. У вивченій популяції спостерігали всі типи ОР ДАТ. Гіпотензивні та ізотензивні ОР ДАТ характеризувалися високими значеннями ехоКГ (ФВ, КДР, КСР, ТЗСЛШд), високою потужністю спектра всіх частот варіабельності серцевого ритму, високою частотою шлуночкових скорочень (ЧШС) спокою в кліно- та ортостазі. При ізотензивних ОР ДАТ відзначено високу ЧШС у кліностазі. Гіпертензивні ОР ДАТ характеризувалися найменшими значеннями функціональних показників гемодинаміки.

Ключові слова: фібриляція передсердь, ортостатичні реакції артеріального тиску, функціональні показники кровообігу, варіабельність серцевого ритму.

Orthostatic reactions of diastolic blood pressure in patients with permanent form of atrial fibrillation

Yu.A. Chorna, L.A. Martimyanova, N.I. Yabluchanskiy

SUMMARY. Studies have been carried out to investigate correlations between diastolic blood pressure (DBP) orthostatic reactions (OR) of different types and the blood circulation functional parameters in the patients with permanent form of atrial fibrillation. We registered all types of DBP OR in study

population. Hypotensive and isotensive DBP OR were characterized with the high rates of the echocardiographical parameters (ejection fraction, finite-systolic size, finite-diastolic size and diastolic left ventricular posterior wall thickness), the high power of all frequencies in heart rate variability (HRV), and the high frequency of resting ventricle contractions during orthostatic test. Hypertensive DBP OR displayed the lowest values of blood circulation parameters.

Key words: atrial fibrillation, orthostatic reactions of blood pressure, functional parameters of blood circulation, heart rate variability.

Адрес для переписки:

Юлия Анатольевна Черная
61103, Харьков, пер. Балакирева, 5

НОВИНИ

Блокаторы рецепторов ангиотензина и риск рака: метаанализ рандомизированных контролируемых исследований

Блокаторы рецептора ангиотензина являются широко используемым классом лекарственных средств в кардиологии для лечения артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, диабетической нефропатии и сердечно-сосудистой недостаточности. Данная группа препаратов вовлекает ангиотензин-рениновую систему, особенно ангиотензин типа 1 и рецепторы типа 2, которые регулируют пролиферацию клеток и развитие опухолей.

Цель исследования – выяснить, оказывают ли сартаны влияние на возникновение рака.

Данные о новых случаях рака были доступны в отношении 61 590 пациентов пяти исследований. Данные по общим типам установленного рака – по 68 402 пациентам пяти исследований. Данные по летальным случаям рака – по 93 515 пациентам восьми исследований.

Пациенты, получавшие блокаторы ангиотензиновых рецепторов, имели значительно повышенный риск возникновения рака по сравнению с пациентами в контрольных группах (7,2% против 6,0% в контрольной группе). Никакие статистически значимые различия в летальных случаях от рака не наблюдались.

Данный метаанализ свидетельствует о том, что сартаны могут повышать риск возникновения рака. Учитывая ограниченные данные, невозможно сделать вывод о точном риске рака, связанного с каждым препаратом группы блокаторов рецепторов ангиотензина. Необходимы дальнейшие исследования.

The Lancet Oncology, Volume 11, Issue 7, Pages 627–636, July 2010

Витамин D и риск сердечно-сосудистых заболеваний: новые данные

Дефицит витамина D существует во всем мире, особенно высока распространенность дефицита в северных широтах и в странах с холодным климатом. Известно, что наиболее распространенными последствиями недостатка витамина D являются изменения в костно-мышечной системе, но в последнее время все больше данных свидетельствует о том, что дефицит витамина D может провоцировать и болезни сердечно-сосудистой системы. Данная статья посвящается последним исследованиям, в которых изучается непосредственная связь между дефицитом витамина D и риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, а также тем факторам, которые могут иметь отношение к первичной профилактике недостатка витамина D. Существуют весомые экспериментальные доказательства того, что дефицит

витамина D может влиять на сердечно-сосудистую систему и ее функции. Результаты клинических исследований последних лет показывают непосредственную связь между низким уровнем витамина D и наличием различных сердечно-сосудистых заболеваний, а также их неблагоприятными осложнениями.

Несмотря на клинические свидетельства, связывающие недостаток витамина D с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, еще предстоит установить, были ли это причинно-следственные связи. Необходимы дальнейшие перспективные, рандомизированные контролируемые испытания для определения начала приема витамина D в качестве профилактики сердечно-сосудистых заболеваний – как первичной, так и вторичной. Витамин D относится к группе биологически активных веществ. Витамины группы D являются важной частью пищевого рациона. Потребность человека в витамине D составляет 10–25 мкг. Дефицит витамина D – очень распространенное явление, которое может вызвать проблемы в росте клеток различных органов. Витамин D синтезируется в коже. Витамин D в большом количестве содержится в сливочном масле, сыре и других молочных продуктах, морской рыбе, а также в яичном желтке; из растений в крапиве, хвоще, петрушке, люцерне, грибах.

УДК 616.12-008.331.1

Л.М. Ена, И.В. Мудрук, В.Е. Кондратюк

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

Структурно-функциональное состояние сердца и его взаимосвязь с электрической негомогенностью миокарда у пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующей фибрилляцией предсердий

АННОТАЦИЯ

Изучена взаимосвязь структурно-функционального состояния сердца (степень гипертрофии левого желудочка, размеры полостей, систолическая функция миокарда), маркеров электрической негомогенности сердца (поздние потенциалы желудочков) и желудочковых нарушений ритма у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией (АГ) и сопутствующей фибрилляцией предсердий (ФП). Показано, что ухудшение электрической гомогенности сердца у больных с АГ и ФП, особенно с постоянной формой, ассоциировано с повышением частоты и увеличением тяжести желудочковых нарушений ритма. Установлена связь между морфоструктурным состоянием миокарда и электрической негомогенностью сердца.

Ключевые слова:

артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, поздние потенциалы желудочков, желудочковые нарушения ритма, гипертрофия левого желудочка.

Проблема артериальной (АГ) и ее осложнений занимает центральное место в современной медицине. Согласно прогнозам американских ученых распространенность АГ возрастет на 60% к 2025 г. [8]. Это сопряжено с ростом сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с АГ, в первую очередь – сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий (ФП). Развивающаяся при АГ гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) является существенным фактором риска развития аритмий и внезапной сердечной смерти. Риск развития аритмий у пациентов с ГЛЖ увеличивается в 3 раза по данным Фремингемского исследования [6, 9].

ФП является одной из самых частых наджелудочковых аритмий у пациентов с АГ. Более того, в популяционном аспекте вследствие широкой распространенности именно АГ определяется как наиболее важный фактор развития ФП [2, 5]. На течение, прогноз и качество жизни больных с АГ, осложненной ФП, оказывают влияние сопутствующие желудочковые нарушения ритма. Вместе с тем данные об их частоте и выраженности, связи

с морфофункциональным состоянием миокарда носят единичный характер.

Цель работы – изучение взаимосвязи структурно-функционального состояния сердца, маркеров электрической негомогенности миокарда и нарушений ритма у пациентов пожилого возраста с АГ, осложненной ФП.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 102 пациента (44 мужчины и 58 женщин) в возрасте от 60 до 74 лет. В 1-ю группу вошли 32 пациента (17 женщин и 15 мужчин) с эссенциальной АГ и сопутствующей персистирующей формой ФП (пФП), средний возраст – $69,2 \pm 0,6$ года, длительность АГ – $9,2 \pm 0,6$ года, длительность ФП – $4,1 \pm 0,9$ года. Во 2-ю группу вошли 30 пациентов (16 женщин и 14 мужчин) с эссенциальной АГ и сопутствующей постоянной формой ФП (постФП), средний возраст – $70,5 \pm 0,5$ года, длительность АГ – $10,0 \pm 0,8$ года, длительность ФП – $4,8 \pm 0,6$ года. Группу сравнения составили 40 больных с АГ (25 женщин и 15 мужчин), средний

возраст – $69,5 \pm 0,4$ года, длительность АГ – $9,7 \pm 0,8$ года. Обследованные группы были сопоставимы по уровню систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления, индексу массы тела. За 3 сут до исследования пациентам отменялись бета-блокаторы или антагонисты кальциевых каналов. В исследование не включали больных с врожденными и приобретенными пороками сердца, перенесенным инфарктом миокарда в анамнезе, нестабильной стенокардией, стенокардией покоя и напряжения III–IV ФК, острым миокардитом, сердечной недостаточностью больше чем IIА стадии, симптоматической АГ, фракцией выброса левого желудочка менее 40%, перенесенным острым нарушением мозгового кровообращения, заболеваниями щитовидной железы с признаками ее дисфункции, хроническими легочными заболеваниями с дыхательной недостаточностью, заболеваниями пищеварительного тракта в стадии декомпенсации, онкологической патологией.

Диагностику основного заболевания проводили на основе жалоб, анамнеза, клинических проявлений, эхокардиографии, ЭКГ. Всем пациентам проводили комплексное обследование, которое включало осмотр, инструментальные и лабораторные методы исследования. Наряду со стандартной ЭКГ использовали ЭКГ высокого разрешения (ЭКГ ВР) и холтеровское мониторирование ЭКГ. Регистрацию ЭКГ ВР проводили на аппарате «МЕГАКАРД» (фирма «Siemens», Германия) по методике М.В. Simson в положении пациента лежа на спине в трех ортогональных отведениях по Франку X, Y, Z [10, 11]. Анализировали временные и амплитудные характеристики: длительность фильтрованного комплекса QRS (TotQRSF, мс), среднеквадратичную амплитуду последних (RMS40) 40 мс комплекса QRS, длительность низкоамплитудных (40 мкВ) сигналов в конце (LAS 40, мс) фильтрованного комплекса QRS. Критериями наличия поздних потенциалов желудочков (ППЖ) считали: TotQRSF ≥ 120 мс, RMS40 < 20 мкВ, LAS 40 > 38 мс. Наличие двух из перечисленных критериев позволяло диагностировать ППЖ. Уровень «шума» был менее 0,7 мкВ [12].

Суточное мониторирование ЭКГ проводили с использованием аппаратно-программного комплекса с цифровым суточным мониторированием ЭКГ и АД «Кардиотехника-04» (ЗАО «Инкарт», Россия). Оценивали среднюю частоту сокращений сердца (ЧСС) в дневное и ночное время (ЧСС днем ср и ЧСС н ср), циркадный индекс (ЦИ), желудочковую эктопическую активность. Структурно-функциональное состояние миокарда оценивали с помощью трансторакальной эхокардиографии на аппарате Versa-Pro (Siemens, Германия) в состоянии покоя в М- и В-режимах с использованием стандартных позиций датчика [7]. Определяли конечно-систолический и конечно-диастолический размеры и объемы левого желудочка (ЛЖ) – КСР, КСО, КДР, КДО и соответствующие индексы КСО и КДО (иКСО, иКДО), диаметр левого предсердия (ЛП) и его индекс (иЛП), толщину межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ в диастолу (МЖПд, ЗСЛЖд), рассчитывали фракцию выброса ЛЖ (ФВ), массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и соответствующий

индекс (иММЛЖ), а также индекс относительной толщины стенки ЛЖ (ОТС). Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения Statistica 6.0. Рассчитывали среднее значение, ошибку среднего и статистическую значимость с помощью параметрического метода (t-критерий Стьюдента) и непараметрического метода (χ^2 Пирсона). Корреляционный анализ проводили с помощью метода Пирсона.

Результаты исследования и их обсуждение

При неосложненной АГ ППЖ регистрировали у 22,5% пациентов. При наличии сопутствующей пФП частота регистрации ППЖ существенно не увеличивалась. В то же время у больных с АГ, осложненной постоянной ФП, ППЖ регистрировались в 2,4 раза чаще по сравнению с контрольной группой (табл. 1).

Таблица 1
Показатели ЭКГ ВР желудочков у больных с АГ и сопутствующей ФП

Параметр	АГ (n=40)	АГ+пФП (n=32)	АГ+постФП (n=30)
TotQRSF, мс	103,3 $\pm$ 1,1	105,5 $\pm$ 1,2	108,6 $\pm$ 1,4*
RMS 40 last, мкВ	31,8 $\pm$ 3,3	20,7 $\pm$ 2,0*	19,5 $\pm$ 2,8*
LAS 40 last, мс	40,7 $\pm$ 3,3	42,0 $\pm$ 2,1	47,9 $\pm$ 1,8
ППЖ, %	9 (22,5%)	9 (29%)	15 (52%)*

Примечание: Здесь и в табл. 2 и 4): * – статистически значимое различие $p < 0,05$ по сравнению с группой пациентов с неосложненной АГ, # – статистически значимое различие $p < 0,05$ между группами с АГ и ФП (пФП или постФП).

ППЖ являются комбинированным параметром, включающим временные параметры (TotQRSF, LAS 40 last) и амплитудные параметры (RMS 40 last). Наибольшие изменения зарегистрированы со стороны амплитудного показателя RMS 40 last, который достоверно уменьшался в 1,5 и 1,6 раза у пациентов с сопутствующей пФП и постФП. Если показатели TotQRSF у пациентов с сопутствующей персистирующей формой ФП достоверно не изменялись по сравнению с больными с АГ, то у пациентов с постоянной формой ФП наблюдалось увеличение на 6% ($p < 0,001$). В то же время анализ временного параметра LAS40 last достоверных различий между исследуемыми группами не показал.

Таким образом, анализ временных и амплитудных показателей фильтрованного комплекса QRS продемонстрировал, что у пациентов с АГ и сопутствующей ФП, особенно ее постоянной формой, более выражены нарушения электрофизиологических свойств миокарда ЛЖ, чем у пациентов с неосложненной АГ.

При холтеровском мониторировании ЭКГ было установлено, что у пациентов с постоянной формой ФП наблюдалась выраженная тахикардия в течение суток. Средние значения ЧСС превышали границы регламентируемой нормы [9]. В дневное время ЧСС была больше на 25%, в ночное время – на 24% по сравнению с пациентами контрольной группы (табл. 2).

Таблица 2
Суточная динамика ЧСС у пациентов с АГ
и сопутствующей ФП

Показатель	АГ	АГ+пФП	АГ+постФП
ЧСС/день ср, $^{-1}$	74,4±0,7	76,2±0,7	99,0±1,0*#
ЧСС н ср, $^{-1}$	59,7±0,6	61,6±0,6*	81,2±0,9*#
ЦИ, %	124,9±0,6	123,6±1,2	121,0±1,2*

Также в этой группе пациентов отмечается статистически значимое снижение величины ЦИ (нормальные значения 124–144). Это указывает на ригидность циркадного ритма, а также нарушение центрального и вегетативного звена регуляции ритма сердца. Клинически снижение ЦИ, по данным многочисленных исследований, ассоциирует с высоким риском развития жизнеугрожающих аритмий и внезапной смерти [3].

Ухудшение условий проведения электрических импульсов, установленное нами при изучении ППЖ, коррелирует с большей частотой и тяжестью желудочковых нарушений ритма у больных с АГ, осложненной ФП (рисунок). Во всех группах регистрировали единичные (ЕЖЭ), парные (ПЖЭ), групповые (ГЖЭ) экстрасистолы. Пароксизмы желудочковой тахикардии были зарегистрированы только в группах пациентов с АГ и ФП.

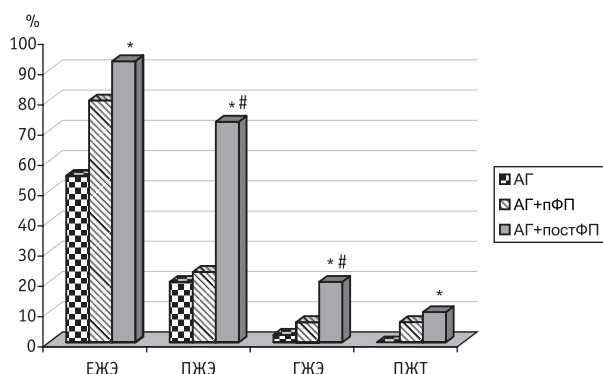


Рисунок. Частота регистрации желудочковых нарушений ритма у пациентов с АГ и сопутствующей ФП

Примечание. Здесь и далее: * – статистически значимое различие $p < 0,05$ по сравнению с группой пациентов с неосложненной АГ, # – статистически значимое различие $p < 0,05$ между группами с АГ и сопутствующей ФП (пФП или постФП)

Выраженность различий в частоте желудочковых нарушений ритма, особенно существенна при сравнении контрольной группы и группы с постоянной формой ФП.

Так, если у пациентов с АГ и пФП частота парных и групповых экстрасистол увеличилась – соответственно на 5 и 7%, то при АГ и сопутствующей постФП – на 45 и 25% по сравнению с контрольной группой. О прогрессивном ухудшении электрофизиологических свойств миокарда при постФП по сравнению с пациентами АГ и пФП свидетельствует увеличение в 3 раза частоты регистрации ПЖЭ и 2,5 раза – ГЖЭ.

Не только частота, но и суточное количество желудочковых нарушений ритма было существенно выше у пациентов с АГ, осложненной постоянной формой ФП. Так, если у пациентов с АГ число ЕЖЭ не превышало регламентируемой нормы (до 200 экстрасистол в сутки), то при сопутствующей персистирующей форме ФП их количество увеличивалось вдвое ($279,9 \pm 11,7$), а при наличии постоянной формы ФП – в четыре раза ($510,0 \pm 15,9$). Аналогичная ситуация наблюдалась с желудочковыми нарушениями ритма высоких градаций. У пациентов с АГ и постоянной формой ФП среднее суточное количество ПЖЭ достоверно увеличивалось в 3 раза, ГЖЭ – в 10 раз. У пациентов с пФП была отмечена тенденция ($p < 0,1$) к их увеличению по сравнению с пациентами контрольной группы.

Существенным является вопрос о соотношении неинвазивных маркеров электрической негетогенности миокарда и их возможной клинической манифестации. Проведенный анализ показал, что во всех группах пациентов число желудочковых нарушений ритма (ЖНР) увеличивалось при наличии ППЖ (табл. 3). Так, при наличии ППЖ частота регистрации ЕЖЭ, ПЖЭ, ГЖЭ, у больных с неосложненной АГ увеличивается в 2 раза, в то же время при ее сочетании с постоянной ФП – в 3–7 раз.

Это свидетельствует о том, что информативность ППЖ в отношении желудочковых нарушений ритма увеличивается от неосложненной АГ к АГ, сочетающейся с персистирующей ФП, и достигает максимума у пациентов с постоянной формой ФП. В целом, полученные нами результаты свидетельствуют о том, что наличие ППЖ у больных с АГ является прогностически неблагоприятным признаком и ассоциировано с большей частотой и тяжестью желудочковых нарушений сердечного ритма.

Известно, что развитие ФП ухудшает течение АГ, что в значительной мере может быть связано с формированием дополнительных электрофизиологических и структурно-функциональных предпосылок к возникно-

Таблица 3
Суточное количество желудочковых нарушений ритма в зависимости от наличия ППЖ

Вид аритмии	АГ		АГ+пФП		АГ+постФП	
	ППЖ– (n=31)	ППЖ+ (n=9)	ППЖ– (n=14)	ППЖ+ (n=18)	ППЖ– (n=14)	ППЖ+ (n=16)
ЕЖЭ	53,6±2,1	101,3±5,7*	85,1±4,3	153±8,1*	88,3±5,7	243,2±16,1*
ПЖЭ	1,7±0,3	3,7±0,1*	1,9±0,1	4,8±0,1*	2,1±0,4	15,1±2,1*
ГЖЭ	0,7±0,1	1,9±0,9	1,2±0,3	2,3±0,6	0,8±0,1	3,9±0,7*
ПЖТ	0	0	0,1±0,02	1,1±0,2*	0,4±0,1	2,2±0,3*

Примечание: Здесь и в табл. 5: * – статистически значимое различие ($p < 0,05$) между подгруппами ППЖ+ и ППЖ–.

вению и поддержанию желудочковых аритмий. Так, согласно литературным данными, развитие ГЛЖ и ее выраженность, тип геометрического ремоделирования ЛЖ выступают причинным фактором нарушения электрической неомогенности миокарда и формирования аритмогенного субстрата [1, 4].

Как видно из представленных данных, характер и выраженность структурных изменений сердца определяются видом ФП (табл. 4).

Таблица 4
Структурно-функциональное состояние сердца у пациентов с АГ и сопутствующей ФП

Показатель	АГ	АГ+пФП	АГ+постФП
ЛП, см	4,0±0,1	4,3±0,1*	5,0±0,1*#
ИЛП, см/м ²	2,15±0,1	2,3±0,1	2,5±0,2
КДР, см	5,0±0,1	5,1±0,2	5,7±0,2*#
КСР, см	3,3±0,1	3,4±0,3	4,1±0,3*#
МЖПд, см	1,2±0,2	1,3±0,1	1,3±0,2
ЗСЛЖд, см	1,1±0,1	1,1±0,1	1,2±0,1
КСО, мл	44,5±1,5	50,3±1,4*	76,0±2,7*#
иКСО, мл/м ²	23,6±0,9	26,8±1,1*	39,7±2,2*#
КДО, мл	120,5±1,8	126,3±1,9*	160,6±2,6*#
иКДО, мл/м ²	63,9±1,0	67,3±1,4*	83,0±2,2*#
ФВ, %	64,1±0,4	62,3±0,5*	55,9±0,8*#
ММЛЖ, г	282,9±4,1	290,4±3,8	365,9±4,4*#
иММЛЖ, г/м ²	150,7±2,8	153,4±2,6	187,4±3,3*#
ОТС, усл. ед.	0,48±0,09	0,47±0,09	0,44±0,09

Увеличение ЛП – характерная черта и предиктор развития ФП, было умеренным при персистирующей форме ФП и более выраженным при постоянной ФП. У пациентов с сопутствующей постФП размеры ЛП увеличились на 20% (p<0,05) и только на 7% (p<0,05) при пФП. Более значительные изменения регистрировались со стороны ЛЖ, особенно при постоянной форме ФП. Так, если ММЛЖ практически не отличалась у пациентов с АГ и АГ, осложненной пФП, то при постоянной ФП она увеличивалась на 23% (p<0,05). Это определялось тенденцией к эксцентрическому ремоделированию миокарда и увеличению полостей сердца. При АГ и персистирующей ФП КСО увеличен на 12%, а при постоянной ФП – на 42%, КДО соответственно на 5 и 25%. Увеличение размеров камер сердца сопровождалось ухудшением систолической функции сердца. У пациентов с постоянной формой ФП наблюдалось снижение ФВ на 15% (p<0,05).

Проведенный анализ показал связь между увеличением ЛП, расширением ЛЖ, увеличением ММЛЖ и формированием электрической неомогенности желудочков в виде ППЖ (табл. 5).

У пациентов с АГ и пФП имеется определенный параллелизм между нарастанием явлений электрической неомогенности миокарда и увеличением степени расширения камер сердца. В условиях регистрации ППЖ во всех исследуемых группах установлены большее увеличение массы миокарда, размеров и объемов ЛЖ. Обсуждаемое выше снижение сократимости миокарда ЛЖ на фоне расширения его камер у пациентов с постоянной формой ФП также ассоциируется с ухудшением электрических свойств миокарда: в группе больных с регистрируемыми ППЖ ФВ оказалась достоверно ниже по сравнению с лицами, у которых не определялся этот маркер электрической неомогенности миокарда.

Таблица 5
Структурно-функциональное состояние сердца у пациентов с АГ и сопутствующей ФП в зависимости от наличия ППЖ

Показатель	АГ		АГ+пФП		АГ+постФП	
	ППЖ– (n=31)	ППЖ+ (n=9)	ППЖ– (n=14)	ППЖ+ (n=18)	ППЖ– (n=14)	ППЖ+ (n=16)
ЛП, см	3,9±0,1	4,2±0,1*	4,3±0,1	4,35±0,1	4,9±0,1	5,1±0,2
КДР, см	4,9±0,1	5,1±0,2	4,8±0,2	5,3±0,2*	5,6±0,1	5,7±0,2
КСР, см	3,2±0,1	3,3±0,2	3,1±0,2	3,5±0,2	4,1±0,2	4,1±0,3
МЖПд, см	1,2±0,2	1,2±0,1	1,2±0,1	1,2±0,1	1,2±0,2	1,3±0,1
ЗСЛЖд, см	1,1±0,1	1,2±0,1	1,1±0,1	1,1±0,1	1,1±0,1	1,2±0,1
КСО, мл	43,9±1,3	46,6±1,9	47,0±1,3	52,8±1,5*	75,6±1,7	76,8±3,1
иКСО, мл/м ²	23,4±0,9	24,4±1,0	25,1±1,0	28,2±1,1*	38,9±2,4	38,9±2,4
КДО, мл	117,9±1,4	129,4±2,4*	120,5±1,8	130,7±1,9*	157,6±1,7	163,3±3,0*
иКДО, мл/м ²	62,6±0,9	68,6±1,2*	63,9±1,1	69,9±1,5*	83,7±1,7	68,0±1,4*
ФВ, %	64,8±0,4	65,0±0,4	62,7±0,6	62,0±0,4	57,0±0,7	54,6±0,8*
ММЛЖ, г	274,2±3,5	312,9±4,2*	266,1±3,6	309,3±4,2*	340,2±2,3	388,2±5,3*
иММЛЖ, г/м ²	146,2±2,7	166,1±2,5*	139,1±2,0	164,4±2,9*	178,4±2,2	195,2±3,9*
ОТС, усл. ед.	0,47±0,1	0,48±0,04	0,5±0,08	0,4±0,1	0,42±0,09	0,45±0,09

Висновки

Характерная для АГ электрическая негетомогенность миокарда (частота регистрации ППЖ 22%) несколько увеличивается у пациентов с АГ и персистирующей ФП и достигает максимума при постоянной форме ФП (частота регистрации ППЖ 52%). Это коррелирует с нарастанием частоты и тяжести желудочковых нарушений ритма: при постоянной ФП различия наиболее существенны в отношении желудочковых аритмий высоких градаций (III–V класс по Lown) и отмечаются не только в сравнении с неосложненной АГ, но и с персистирующей формой ФП.

У пациентов с АГ, осложненной ФП, установлено увеличение ММЛЖ (преимущественно за счет дилатации ЛЖ), расширение левого предсердия. Эти изменения, наиболее выраженные при постоянной форме ФП, сопровождаются ухудшением систолической функции ЛЖ.

В механизмах развития электрической негетомогенности сердца существенная роль принадлежит структурно-функциональной перестройке миокарда – увеличению степени ГЛЖ, расширению полостей сердца, снижению систолической функции.

Список литературы

1. Гусаров Г.В. Связь поздних потенциалов желудочков с желудочковыми нарушениями ритма у больных гипертонической болезнью с различной формой гипертрофии миокарда [Текст] / Г.В. Гусаров, В.С. Морозкин // Терапевт. арх. – 1998. – № 8. – С. 48–52.
2. Європейське оглядове дослідження фібриляції передсердь: результати, отримані в Україні (клініко-демографічні показники) [Текст] / О.С. Сичов, Г.М. Солов'ян, О.В. Срібна // Укр. кардіол. журн. – 2006. – №1. – С. 30–34.
3. Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование. 2-е издание [Текст] / Л.М. Макаров. – М.: ИД «Мед-практика-М», 2003. – 340 с.
4. Потешкина Н.Г. Структурно-функциональное ремоделирование миокарда и прогнозирование аритмий у больных артериальной гипертензией [Текст] / Н.Г. Потешкина, П.Х. Джанашия // Артериальная гипертензия. – 2005. – № 4. – С. 17–23.
5. Сычов О.С. Фибрилляция предсердий – потенциально летальная аритмия. Распространенность, причины развития и последствия фибрилляции предсердий [Текст] / О.С. Сычов, Н.Н. Безюк // Здоровье Украины. – 2009. – № 11. – С. 20–21.
6. Целуйко В.И. Гипертрофия миокарда левого желудочка при артериальной гипертензии [Текст] / В.И. Целуйко // Здоровье Украины. – 2007. – № 3. – С. 18–19.
7. ACC/AHA Clinical Competence Statement on Electrocardiography and Ambulatory Electrocardiography: A Report of the ACC/AHA/ACP-ASIM Task Force on Clinical Competence (ACC/AHA Committee to Develop a Clinical Competence Statement on Electrocardiography and Ambulatory Electrocardiography) Endorsed by the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology. [Text] / A.H. Kadish, A.E. Buxton, H.L. Kennedy et al. // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P. 3169–3178.
8. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. [Text] / P.M. Kearney, M. Whelton, K. Reynolds et al. // Lancet. – 2005. – Vol. 365. – P. 217–223.
9. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study [Text] / D. Levy, R.J. Garrison, D.D. Savage et al. // N. Engl. J. Med. – 1990. – Vol. 322. – P. 1561–1566.
10. Signal-averaged electrocardiography. ACC expert consensus document [Text] / M.E. Cain, J.L. Anderson, M.F. Arnsdorf et al. // J. Amer. Coll. Cardiology. – 1996. – Vol. 27. – P. 238–249.
11. Simson M.B. Use of signals in the terminal QRS complex to identify patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction [Text] / M.B. Simson // Circulation. – 1981. – Vol. 64. – P. 235–242.
12. Standards for analysis of ventricular late potential using high resolution or signal-averaged electrocardiography. A statement by a Task Force Committee between the European Society of Cardiology, the American Heart Association and the American College of Cardiology [Text] / G. Breithardt, M. Cain, N. El-Sherif et al. // Eur. Heart J. – 1991. – Vol. 12. – P. 473–480.

Структурно-функціональний стан серця та його взаємозв'язок з електричною негетомогенністю міокарда у хворих на артеріальну гіпертензію із супутньою фібриляцією передсердь

Л.М. Єна, І.В. Мудрук, В.Є. Кондратюк

РЕЗЮМЕ. Вивчено взаємозв'язок структурно-функціонального стану серця (ступінь гіпертрофії лівого шлуночка, розміри порожнин, систолічна функція міокарда), маркерів електричної негетомогенності серця (пізні потенціали шлуночків) та шлуночкових порушень ритму у хворих похилого віку з артеріальною гіпертензією (АГ) та супутньою фібриляцією передсердь (ФП). Показано, що погіршення електричної гетомогенності серця у хворих з АГ та ФП, особливо з постійною формою, асоційовано з підвищенням частоти та збільшенням важкості шлуночкових порушень ритму. Встановлено зв'язок між морфоструктурним станом міокарда та електричною негетомогенністю серця.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, фібриляція передсердь, пізні потенціали шлуночків, шлуночкові порушення ритму, гіпертрофія лівого шлуночка.

Structural-functional state of the heart and its relationship with electrical non-homogeneity of the myocardium in patients with hypertension and concomitant atrial fibrillation

L.M. Yena, I.V. Mudruk, V.E. Kondratyuk

SUMMARY. Relationships between structural-functional state of the heart (degree of left ventricle hypertrophy, left ventricle size, left ventricle systolic function), markers of electrical non-homogeneity of the heart (late ventricular potentials) and ventricle arrhythmias were studied in elderly patients with arterial hypertension (AH) and atrial fibrillation (AF). It has been found that deterioration of the myocardium electrical homogeneity in patients with AH and concomitant AF, especially with permanent one, was associated with an increased frequency and severity of ventricular arrhythmias. Relationships between morpho-structural state of the myocardium and electrical non-homogeneity of the heart were established.

Key words: arterial hypertension, atrial fibrillation, late ventricular potentials, ventricular arrhythmia, left ventricle hypertrophy.

Адрес для переписки:

Ирина Владимировна Мудрук

ГУ «Институт геронтологии им. акад. Д.Ф. Чеботарева АМН Украины»

04114, Киев, ул. Вышгородская, 67

НОВИНИ

Наличие родственника, страдающего или перенесшего сердечно-сосудистое заболевание (ССЗ), почти вдвое повышает риск такого заболевания для индивидуума

Ежегодно во всем мире от ССЗ погибают 7 миллионов людей. Ранее в исследованиях было показано существование связи между ССЗ в семейном анамнезе и риском ССЗ для испытуемого в отдельных группах населения. Однако в настоящем исследовании выяснено, что влияние семейного анамнеза на риск ССЗ примерно одинаково для всех наций и культур в мире. Кроме того, в настоящем исследовании показано, что, если вы, зная о ССЗ у ваших родителей, измените свой образ жизни на более здоровый, это полезное начинание все же не защитит вас полностью от заболевания. Дело в том, что связь между семейным анамнезом ССЗ и риском ССЗ для индивидуума сохра-

нялась даже после удаления прочих факторов риска, таких как образ жизни, питание и генетические особенности. «Результаты исследования подтверждают, насколько важна роль семейного анамнеза в отношении ССЗ, и то, что он дополняет список известных изменяемых факторов риска», – говорит д-р Christopher O'Donnell, изучающий ССЗ в Национальном институте здоровья США и не участвовавший в исследовании. «Семейный анамнез ССЗ необходимо учитывать в повседневной практике врача, имеющего дело с профилактикой и лечением ССЗ», – добавляет он. Настоящие результаты представляют собой самые последние данные исследования INTERHEART, в котором участвовали люди из 52 стран мира на каждом континенте, исключая Антарктиду. Руководил исследованием д-р Salim Yusuf из Университета им. У. Макмастера в Онтарио (Канада). Участниками исследования

стали 12 тыс. человек, впервые перенесших инфаркт миокарда (ИМ) в 1999–2003 гг., и 15 тыс. человек того же возраста и пола, не болевших ИМ (контрольная группа). У примерно 18% участников из первой группы родители также перенесли ИМ, среди участников из второй группы (контрольной) таковых было 12%. После исключения таких факторов, как пол, возраст и место проживания, у участников, у которых хотя бы один из родителей перенес ССЗ, риск ССЗ оставался выше в 1,8 раза, чем у участников из контрольной группы, и этот показатель сохранялся для различных наций и стран. Риск повышался, если ССЗ перенесли оба родителя или один, но в возрасте до 50 лет. При этом прочие известные факторы риска – курение, злоупотребление алкоголем, ожирение, характер питания не объясняли такого повышения риска.

Journal of the American College of Cardiology

УДК 615.22:616.12-008.313-021.2:616.12.008.31

А.Н. Фомич

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

Терапия амиодароном и ортостатические реакции частоты желудочковых сокращений у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий

АННОТАЦИЯ

Изучено влияние амиодарона на частоту различных типов ортостатических реакций (ОР), частоту желудочковых сокращений (ЧЖС) и изменения клинических признаков постоянной фибрилляции предсердий (ФП) продолжительностью 6 ± 5 лет у 44 пациентов (20 мужчин и 24 женщины) в возрасте 55 ± 15 лет. Терапия основывалась на Рекомендациях Европейской ассоциации кардиологов 2010 г. Пациентов обследовали до, спустя 2 нед, 1 мес и 6 мес от начала лечения. У пациентов с ФП встречались все типы ОР ЧЖС. Терапия амиодароном способствовала значительному уменьшению функционального класса ФП и исчезновению квалифицированных позитивных и негативных ОР ЧЖС при росте частоты отсутствующих, что необходимо учитывать при ее назначении.

Ключевые слова:

ортостатические реакции, частота желудочковых сокращений, фибрилляция предсердий, амиодарон.

Амиодарон – одно из основных средств терапии фибрилляции предсердий (ФП). Показания к его клиническому применению в последнее время расширились, и он стал также использоваться для долгосрочного контроля частоты желудочковых сокращений (ЧЖС) при постоянной форме ФП [1, 3, 5, 6].

Амиодарон является единственным эффективным противоаритмическим препаратом, который можно безопасно назначать пациентам с органическими заболеваниями сердца, в том числе с сердечной недостаточностью (СН) I–IV функциональных классов (ФК) по NYHA [5].

В терапии антиаритмическими препаратами важен не только контроль ЧЖС, но и сохранение физиологических реакций регуляторных механизмов сердечно-сосудистой системы (ССС). В этой связи представляется интересным исследование влияния амиодарона на ортостатические реакции (ОР) ЧЖС у пациентов с ФП, которое практически не изучено.

Цель работы – изучение частоты встречаемости различных типов ОР ЧЖС и изменений клинических признаков ФП на этапах терапии амиодароном.

Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы «Розробка та дослідження системи авто-

матичного керування варіабельністю серцевого ритму» (номер государственной регистрации 0109U000622).

Материалы и методы исследования

На базе кардиологического отделения центральной клинической больницы «Укрзалізня» и городской поликлиники № 6 обследованы 44 пациента (20 мужчин и 24 женщины) в возрасте 55 ± 15 лет. Все пациенты имели постоянную форму ФП продолжительностью 6 ± 5 лет, артериальную гипертензию (АГ) и стабильную стенокардию. АГ 1-й степени наблюдалась у 7, 2-й степени – у 14, 3-й степени – у 23 пациентов. Гипертоническая болезнь II стадии была диагностирована у 33, III – у 11 пациентов. ИБС выявлена у 44 пациентов. Стабильная стенокардия напряжения I ФК была у 15, II – у 29, III ФК не было. Три пациента имели постинфарктный кардиосклероз, 41 – диффузный. У 5 пациентов была СН I ФК, у 25 – СН II ФК, у 14 – СН III ФК. СН I стадии диагностирована у 29, II – у 15 пациентов, III и IV стадии не отмечено.

В исследование не включали пациентов со стабильной стенокардией напряжения IV ФК, острым коронарным синдромом, СН IV ФК.

Регистрацію ЕКГ производили на комп'ютерному електрокардіографі «Cardiolab+2000». АД виміряли по методу Короткова тонометром Microlife BP2B10.

ОР ЧЖС оцінювали по даним її вимірювань на 3-й минуті кліностаза (лежа) і на 3-й минуті після переходу в ортостаза (стоя). Змінення ЧЖС в діапазоні до $\pm 5\%$ класифікували як відсутність ОР ЧЖС, збільшення на 5% і більше – як позитивний і зниження на 5% і більше – як негативний тип ОР ЧЖС. Збільшення або зниження ОР ЧЖС на $\geq 15\%$ класифікували як кваліфіковане.

Всім пацієнтам проводили антиаритмічну монотерапію аміодароном (терапія ґрунтувалася на Рекомендаціях Європейської асоціації кардіологів 2010 г. [5]). По показанням пацієнтам додатково призначали інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, антагоністи рецепторів ангіотензину II, дигідропіридинові блокатори кальцевих каналів, статини, діуретики, нітрати. Всі пацієнти приймали один із анти тромботических препаратів (варфарин, ацетилсаліцилова кислота (АСК), клопидогрель) або комбінацію АСК і клопидогреля.

Пацієнтів обстежували до, після 1 міс і 6 міс початку лікування. Їх розподіляли в групи в залежності від проявляемого типу ОР ЧЖС: позитивний, відсут-

ствуючий, негативний. В виділених групах порівнювали поширеність різних типів ОР ЧЖС на етапах терапії.

В групах пацієнтів розраховували частотне співвідношення різних рівнів і типів ЧЖС. Дані занесли в базу Microsoft Excel 2010.

Статистичну оцінку результатів проводили параметричними з оцінкою середнього (М) і стандартного відхилення (sd) і непараметричними з оцінкою частоти в процентах (Р) і її помилки (р) методами.

Результати дослідження і їх обговорення

В таблиці представлені отримані нами дані про змінення частоти зустрічальності основних клінічних ознак у пацієнтів з ФП на етапах лікування аміодароном в залежності від типу ОР ЧЖС.

На етапах терапії аміодароном відзначалося зменшення частоти позитивних ОР ЧЖС (від 48 до 39%) і негативних (від 35 до 22%) за рахунок зростання частоти відсутніх (від 17 до 39%). Частота небажаних кваліфікованих (як позитивних, так і негативних) знизилася від 18% і 37% до 0%.

До початку терапії у 78% пацієнтів мав місце ІІІ ФК ФП: в 39% з позитивним, в 22% – негативним і в 17% –

Таблиця

Частота зустрічальності різних типів ОР ЧЖС ($P \pm p$, %) і змінення клінічних ознак ФП при терапії аміодароном

Показатель		Етап терапії								
		До лікування			1 міс			6 міс		
		Позитив.	Отс.	Негатив.	Позитив.	Отс.	Негатив.	Позитив.	Отс.	Негатив.
Тип ОР ЧЖС		48 $\pm$ 7	17 $\pm$ 5	35 $\pm$ 7	33 $\pm$ 8	28 $\pm$ 8	39 $\pm$ 9	39 $\pm$ 9	39 $\pm$ 9	22 $\pm$ 7
ФП, ФК	I	–	–	4 $\pm$ 2	11 $\pm$ 5	5 $\pm$ 3	–	17 $\pm$ 6	5 $\pm$ 3	–
	II	9 $\pm$ 4	–	9 $\pm$ 4	17 $\pm$ 6	11 $\pm$ 5	33 $\pm$ 8	22 $\pm$ 7	23 $\pm$ 7	17 $\pm$ 6
	III	39 $\pm$ 7	17 $\pm$ 5	22 $\pm$ 6	5 $\pm$ 3	11 $\pm$ 5	6 $\pm$ 4	–	11 $\pm$ 5	5 $\pm$ 3
Клас контролю ФП (в покое)	Жесткий (≤ 80)	4 $\pm$ 2	4 $\pm$ 2	4 $\pm$ 2	20 $\pm$ 7	11 $\pm$ 5	6 $\pm$ 4	24 $\pm$ 7	22 $\pm$ 7	5 $\pm$ 3
	Мягкий (≤ 110)	35 $\pm$ 7	13 $\pm$ 5	22 $\pm$ 6	11 $\pm$ 5	17 $\pm$ 6	17 $\pm$ 6	15 $\pm$ 6	17 $\pm$ 6	13 $\pm$ 5
	Вне	<60	–	–	2 $\pm$ 2	–	11 $\pm$ 5	–	–	4 $\pm$ 3
		>110	9 $\pm$ 4	–	9 $\pm$ 4	–	5 $\pm$ 3	–	–	–
АГ, ступінь	1-я	9 $\pm$ 4	7 $\pm$ 3	–	17 $\pm$ 6	17 $\pm$ 6	6 $\pm$ 4	28 $\pm$ 8	26 $\pm$ 7	10 $\pm$ 5
	2-я	17 $\pm$ 5	–	18 $\pm$ 5	5 $\pm$ 3	6 $\pm$ 4	18 $\pm$ 6	11 $\pm$ 5	13 $\pm$ 6	10 $\pm$ 5
	3-я	22 $\pm$ 6	10 $\pm$ 4	17 $\pm$ 5	11 $\pm$ 5	5 $\pm$ 3	15 $\pm$ 6	–	–	2 $\pm$ 2
Стабільна стенокардія, ФК	I	22 $\pm$ 6	4 $\pm$ 2	9 $\pm$ 4	17 $\pm$ 6	13 $\pm$ 5	19 $\pm$ 7	26 $\pm$ 7	23 $\pm$ 7	7 $\pm$ 4
	II	26 $\pm$ 6	13 $\pm$ 5	26 $\pm$ 6	16 $\pm$ 6	15 $\pm$ 6	20 $\pm$ 7	13 $\pm$ 5	16 $\pm$ 6	15 $\pm$ 6
	III	–	–	–	–	–	–	–	–	–
СН, ФК	0	3 $\pm$ 2	–	–	3 $\pm$ 3	–	–	9 $\pm$ 5	–	–
	I	5 $\pm$ 3	–	6 $\pm$ 3	2 $\pm$ 2	14 $\pm$ 6	6 $\pm$ 4	15 $\pm$ 6	15 $\pm$ 6	7 $\pm$ 4
	II	35 $\pm$ 7	8 $\pm$ 4	12 $\pm$ 4	28 $\pm$ 8	9 $\pm$ 5	16 $\pm$ 6	15 $\pm$ 6	15 $\pm$ 6	7 $\pm$ 4
	III	5 $\pm$ 3	9 $\pm$ 4	17 $\pm$ 17	–	5 $\pm$ 3	17 $\pm$ 6	–	9 $\pm$ 5	8 $\pm$ 4

с отсутствующим типами ОР ЧЖС, у 18% – II ФК: ФП в 9% с позитивным и 9% – негативным типами ОР ЧЖС, у 4% – I ФК ФП только с негативным типом ОР ЧЖС. В ходе лечения доля пациентов с III ФК ФП сократилась от 78 до 16% за счет увеличения доли II ФК ФП от 18 до 62% и I ФК ФП от 4 до 22%. Одновременно с этим отмечалось нарастание частоты невалифицированных ОР ЧЖС.

До начала терапии 18% пациентов находились по ЧЖС вне контроля ФП (ЧЖС > 110 в 1 мин): в 9% с позитивным и 9% – негативным типами ОР ЧЖС; 70% – в группе мягкого контроля: в 35% с позитивным, 22% – негативным и 13% – отсутствующим типами ОР ЧЖС и только 12% пациентов – в группе жесткого контроля (по 4% на каждый тип ОР ЧЖС). В ходе лечения доля пациентов в группе жесткого контроля возросла с 12 до 51%; у 24% был позитивный, у 22% – негативный и у 5% – отсутствующий типы ОР ЧЖС. В группе мягкого контроля отмечалось сокращение доли пациентов с 70 до 45%, с одновременным ростом частоты отсутствующих ОР ЧЖС с 13 до 17% за счет снижения частоты позитивных ОР ЧЖС с 35 до 15%, все из которых стали физиологичными невалифицированными. В ходе лечения доля пациентов вне контроля ФП, имевших ЧЖС > 110 в 1 мин, сократилась с 18 до 0%, а 4% пациентов перешли в группу вне контроля ФП с ЧЖС < 60 в 1 мин, причем все они имели негативный тип ОР ЧЖС.

До начала терапии у 49% пациентов отмечали АГ 3-й степени, из них у 22% с позитивным, у 17% – негативным и у 10% – отсутствующим типами ОР ЧЖС, у 35% была АГ 2-й степени: у 17% с позитивным, у 18% – негативным типами ОР ЧЖС и только у 16% – АГ 1-й степени: у 9% с позитивным и у 7% – отсутствующим типами ОР ЧЖС. В ходе лечения доля пациентов с АГ 3-й степени сократилась от 49 до 2%, все с негативным типом ОР ЧЖС, со 2-й степенью – осталась прежней: у 13% с отсутствующим, у 11% – позитивным и у 10% – негативным типами ОР ЧЖС, доля пациентов с АГ 1-й степени возросла от 16 до 64%: у 28% с позитивным, у 26% – негативным и у 10% – отсутствующим типами ОР ЧЖС.

До начала терапии у 65% пациентов имела место стабильная стенокардия II ФК: у 26% с позитивным и у 26% – негативным типами, у 13% был отсутствующий тип ОР ЧЖС. В ходе лечения доля пациентов со II ФК стабильной стенокардии сократилась с 65 до 44%: у 16% с отсутствующим, у 15% – негативным и у 13% – позитивным типами ОР ЧЖС. Доля пациентов с I ФК стабильной стенокардии увеличилась с 35 до 56%: у 26% с позитивным, у 23% – отсутствующим и у 15% – с негативным типами ОР ЧЖС.

До начала терапии у 31% пациентов отмечали III ФК СН: в 17% случаев с негативным, в 9% – отсутствующим и в 5% – с позитивным типами ОР ЧЖС, у 55% был II ФК СН: в 35% случаев с позитивным, в 12% – негативным и в 8% – с отсутствующим типами ОР ЧЖС, у 11% I ФК СН: в 6% случаев с негативным и в 5% – позитивным типами ОР ЧЖС. В ходе лечения доля пациентов с СН III ФК сократилась с 31 до 17%, все имели нефизиологичный отсутствующий и негативный тип ОР ЧЖС (9 и 8% соот-

ветственно), а с I ФК СН возросла с 11 до 37%: по 15% с позитивным и отсутствующим и 7% с негативным типами ОР ЧЖС. В ходе лечения наибольшее перераспределение доли пациентов в сторону уменьшения ФК СН наблюдалось в группе с позитивной ОР ЧЖС. Так, у пациентов с I ФК СН частота позитивных ОР ЧЖС увеличилась с 5 до 15% и возросла доля пациентов с ФК СН 0 с 3 до 9%.

Полученные данные о частоте встречаемости ЧЖС при ФП в целом соответствуют данным литературы [2, 4]. Наше исследование показало, что при ФП наиболее распространенным является позитивный тип ОР ЧЖС (41%), более редким – негативный (34%) и еще более редким – отсутствующий (25%).

В литературе мы не нашли данных об изменениях частоты встречаемости различных типов ОР ЧЖС у пациентов с ФП при лечении амиодароном.

Наше исследование показало, что при лечении амиодароном существенно сокращается частота неблагоприятных квалифицированных позитивных и негативных ОР ЧЖС. Несмотря на то, что за 6 мес терапии нам удалось сократить количество квалифицированных ОР ЧЖС как позитивных, так и негативных до 0, отмечался рост частоты отсутствующих ОР ЧЖС, вероятно, за счет высокой индивидуальности ОР ЧЖС. При длительной терапии амиодароном необходим контроль ОР ЧЖС с индивидуальным подбором дозы и комбинаций с препаратами, увеличивающими долю позитивных ОР ЧЖС, во избежание чрезмерного подавления ОР ЧЖС.

За 6 мес терапии произошло уменьшение степеней тяжести и ФК ФП, АГ, стабильной стенокардии и СН. При этом значительно возросла доля пациентов в группе жесткого контроля ФП (с 12 до 51%) и сократилось – вне контроля ФП с ЧЖС > 110 в 1 мин (с 18 до 0%). В ходе лечения сформировалась группа пациентов вне контроля ФП с ЧЖС < 60 в 1 мин и негативным типом ОР ЧЖС (4%), однако эти изменения не были критичными.

Выводы

1. У пациентов с ФП встречаются все типы ОР ЧЖС с преобладанием позитивных (41%) над негативными (34%) и отсутствующими (25%). Наблюдается высокая частота квалифицированных негативных (40%) и позитивных (27%) ОР ЧЖС.

2. Пациенты с позитивным типом ОР ЧЖС показали наилучший ответ на терапию амиодароном (количество пациентов в группе жесткого контроля возросло с 4 до 24% и с I ФК ФП с 0 до 17%).

3. Терапия амиодароном привела к значительному уменьшению ФК ФП и исчезновению квалифицированных позитивных и негативных ОР ЧЖС при росте частоты отсутствующих.

4. Амиодарон можно использовать в терапии ФП при всех типах ОР ЧЖС, однако необходимо учитывать возможное чрезмерное подавление ОР ЧЖС с падением ЧЖС < 60 в 1 мин, которое может потребовать коррекции медикаментозной терапии.

Перспективным является дальнейшее изучение влияния амиодарона и других антиаритмических препаратов

на ортостатические реакции частоты желудочковых сокращений и изменение клинических признаков ФП у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий для улучшения качества ее диагностики и лечения.

Список литературы

1. Дзяк Г.В. Фибрилляция предсердий / Г.В. Дзяк // Здоров'я України. – Вересень 2009. – С. 15–16.
2. Мартимьянова Л.А. Устойчивость параметров вариабельности сердечного ритма у больных с постоянной формой мерцательной аритмии в пятиминутных интервалах измерений / Л.А. Мартимьянова, Н.В. Макиенко // Вісник Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна, серія «Медицина». – 2000. – Вып. 1, № 494. – С. 71–75.
3. Сулимов В.А. Амиодарон как средство неотложного лечения нарушений ритма сердца / В.А. Сулимов, М.Ю. Гиляров // Здоров'я України. – 2009. – № 20 (225). – С. 30.
4. Яблучанський М.І. Особливості клінічних ознак і структура варіабельності серцевого ритму у хворих миготливою аритмією з різними типами ортостатичних частото адаптивних реакцій / М.І. Яблучанський, Л.О. Мартим'янова // Галицький лікарський вісник. – 2001. – № 4 (8). – С. 118–120.
5. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)/ A. John Camm (Chairperson, Paulus Kirchhof, Gregory Y.H. Lip [et al.] // Eur. Heart J. – 2010. – № 31. – P. 2369–2429.
6. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure / L. Kober, J. Murray, O. Gotzsche et al. // The New England Journal of Medicine. – 2008. – Vol. 358. – P. 2678–2687.

Терапія аміодароном та ортостатичні реакції частоти шлуночкових скорочень у пацієнтів з постійною формою фібриляції передсердь

Г.М. Фомич

РЕЗЮМЕ. Вивчено вплив аміодарону на частоту різних типів ортостатичних реакцій (ОР), частоту шлуночкових скорочень (ЧШС) і зміни клінічних ознак постійної фібриляції передсердь (ФП) тривалістю 6±5 років у 44 пацієнтів (20 чоловіків і 24 жінки) віком 55±15 років. Терапія ґрунтувалася на Рекомендаціях Європейської асоціації кардіологів 2010 р. Пацієнтів обстежували до, через 2 тиж, 1 міс і 6 міс від початку лікування. У пацієнтів з ФП зустрічалися всі типи ОР ЧШС. Терапія аміодароном сприяла значному зменшенню функціонального класу ФП і зникненню кваліфікованих позитивних і негативних ОР ЧШС при зростанні частоти відсутніх, що необхідно враховувати при її призначенні.

Ключові слова: ортостатичні реакції, частота шлуночкових скорочень, фібриляція передсердь, аміодарон.

Amiodarone therapy and orthostatic response of ventricular rate in patients with persistent atrial fibrillation

G.M. Fomych

SUMMARY. The effect of amiodarone on the occurrence of different types of ventricular contraction rate (VCR) orthostatic reactions (OR) and clinical signs of permanent form of atrial fibrillation in 44 patients (20 men and 24 women) aged 55±15 years with the duration of AF 6±5 years was studied. The therapy was based on the 2010 year recommendations of the European Association of Cardiologists. Patients were examined before, in 2 weeks, 1 month and 6 months after the beginning of treatment. In patients with AF all types of VCR OR were observed. Therapy with amiodarone has led to the significant decrease of AF functional class and to the disappearance of qualified positive and negative VCR OR against an increased frequency of the absent OR of VCR. We recommend that these findings should be considered in prescribing this medication.

Key words: orthostatic reaction, heart rate, atrial fibrillation, amiodarone.

Адрес для переписки:

Анна Николаевна Фомич

Харьковской национальной университет им. В.Н. Каразина

61018, Харьков, пер. Балакирева, 5

УДК 616.12-008.313:616.12-073.7

I.Yu. Rybalchenko, M.I. Iabluchanskyi

Kharkiv National V.N. Karazin University, Ukraine

The QRS Complex Duration in Patients with Atrial Fibrillation

ABSTRACT

Relationship between the QRS complex duration (QRSD) and clinical manifestation of atrial fibrillation (AF) was studied in 126 patients mean age (65 ± 10) years. 54% of patients had prolonged QRS complexes, shortened QRS complexes were absent. The frequency of intraventricular blocks in patients with normal QRS complex was 14% and with prolonged QRS complex 41%. Patients with prolonged QRS complex and intraventricular blocks had more severe clinical manifestation of AF in the comparison with those who were without such. QRS complex prolongation was more likely to be associated with senile age, male gender and presence of paroxysmal and persistent AF. Prolonged QRS complex was positively related to left atrial anteroposterior diameter, left ventricular (LV) end-diastolic diameter, LV posterior wall thickness, heart failure and arterial hypertension severity, and negatively associated with LV ejection fraction and heart rate.

Key words:

QRS complex duration, normal QRS complex, prolonged QRS complex, intraventricular blocks, atrial

Introduction

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia in general population and its prevalence markedly increases with age [9]. While the prevalence of AF is less than 1% at age below 60 years, about 10% at age 80 years or older suffer from this arrhythmia [8]. AF can be both the consequence and the cause of heart failure (HF) [11]. The prevalence of AF rises from 10 to 40% with the increase of HF New York Heart Association (NYHA) functional class (FC) from I to IV [11]. AF is associated with increased risk of thromboembolism, stroke and overall mortality [12].

Changes in the QRS complex duration (QRSD) either by shortening or prolongation may cause myocardial electrical vulnerability and fatal ventricular arrhythmia [7], intra- and/or interventricular dyssynchrony [2, 13], myocardial remodeling, intracardiac hemodynamics disturbances [5], decrease of the cardiac output and are the independent predictors of higher mortality [6, 10].

Despite the suspected significance of the problem of the QRSD in AF, it remains poorly studied. Evidence from [3] suggests that presence of left bundle-branch block (LBBB) and AF in patients with congestive HF is associated with a significant increase in mortality. According to [8], a progressive increase in QRSD is a predictor of poor prognosis in AF patients with preserved LV function.

The relationship between the QRSD and intraventricular blocks in AF patients has not yet been reported.

The aim of our work is to study the relationship between the QRSD and clinical manifestation of AF to develop

suggestions for improvement of the quality of its diagnosis and treatment.

Materials and methods

A total of 126 patients (84 men) mean age (65 ± 10) with AF were included in the study. Among them, permanent AF was diagnosed in 81 patients, persistent AF in 34 and paroxysmal AF in 11 patients. Average duration of AF at the moment of examination was (6 ± 5) years. Arterial hypertension (AH) was diagnosed in 107, coronary artery disease (CAD) in 78, heart valve disease in 27 patients. Among these patients, 20 had NYHA FC I, 58 had FC II and 45 had FC III symptoms.

Patients with stable angina pectoris IV class, acute coronary syndrome and NYHA FC IV were excluded.

To study the relationship between clinical manifestation of AF and QRSD, the following classes of QRSD were singled out: shortened (less than 60 ms), normal (60–100 ms) and prolonged (more than 100 ms) [1].

To diagnose AF, intraventricular blocks [1] and to measure heart rate (HR) and QRSD, 12-lead electrocardiography (ECG) was performed on a computer electrocardiograph «Cardiolab+». All measurements were made in digital files on computer screen. The QRSD was measured in leads II, V1, V5 and V6 (three consecutive complexes), using the widest QRS complex from the lead and registered complexes. The QRSD was measured from the earliest onset in any lead to the latest deflection in any lead. ECGs were evaluated by two independent observers without knowledge of the clinical status of the patient.

Assessments of left ventricular (LV) ejection fraction (EF), LV end-diastolic diameter (EDd), left atrial anteroposterior diameter (LAAPd), LV posterior wall thickness (PWd) were performed with a «SIM 5000 plus» echocardiograph («Esaote Biomedica», Italy). The measurements were performed according to the recommendations of the American Society of Echocardiography. Measurements were repeated in three separate cardiac cycles and then averaged together.

Systolic and diastolic blood pressure (BP) was measured using device «Microlife BP AG1-20».

Data were analyzed using SPSS 15.0 for Windows. Statistical analysis was performed using parametric methods (mean – M and standard deviation – SD), qualitative variables were described by the relative values (% and deviation – σ).

The following factors were included in the model: gender, age, AF form, NYHA FC, BP degree, echocardiographic variables (LV EF, LV EDd, LAAPd, LV PWd), and ECG parameters (HR and QRSD).

The patients were divided into subgroups depending on the presence or absence of intraventricular blocks. To determine the statistical differences between groups and subgroups of patients we used the Student's t-test and (in the absence of a normal distribution) – non-parametric Mann–Whitney U-test. A P-value of <0.05 and <0.01 was considered statistically significant.

Results

In study population the range of the QRSD is (65–190) ms. Of these patients, 46% have normal *QRS* complex and 54% – prolonged *QRS* complex. Shortened *QRS* complexes are not observed. The distribution of the QRSD is asymmetrical with a shift towards shorter values: the asymmetry of the distribution of the QRSD is (1,26), the excess is (1,96).

In AF patients *QRS* complex is prolonged mainly due to nonspecific intraventricular conduction delay in the range (101–120) ms and due to intraventricular blockades in the range (121–190) ms. With *QRS* complex prolongation, the frequency of intraventricular blocks increases: in AF patients with normal QRSD it does not exceed 17% and reaches 100% in AF patients with QRSD more than 150 ms. Intraventricular blocks in AF patients with normal QRSD are represented mainly by right bundle branch blocks (RBBB) and bifascicular blocks, in AF patients with prolonged *QRS* complex – all types of intraventricular blocks.

The clinical characteristics of patients are summarized in Table 1.

QRSD in men exceeds women's ($p>0.05$). Intraventricular blocks occur almost in one-third of men and in one-fourth of women. In women intraventricular blocks are represented by RBBB and left fascicular semiblocks (LFH). LBBB and bifascicular blocks are observed only in men.

With age *QRS* complex becomes longer ($p<0.01$) and the frequency of intraventricular blocks increases. Isolated LFH occur only in patients of mature age and elderly, and bifascicular blocks are seen in senile patients. LBBB most frequently occur in senile patients.

With HR increase, *QRS* complex is shortened ($p<0.01$, $p<0.05$). Intraventricular blocks most frequently occur in bradysystolic AF and least frequently in tachysystolic AF.

With NYHA FC increase, *QRS* complex becomes longer ($p>0.05$) and the frequency of intraventricular blocks rises.

With AH severity increase, *QRS* complex becomes longer ($p>0.05$) and the frequency of intraventricular blocks rises. In patients with normal BP intraventricular blocks are represented by RBBB and LFH, in patients with mild AH mainly by LBBB, and in patients with moderate and severe AH by all types of blocks.

The maximum QRSD ($p>0.05$) and the highest frequency of intraventricular blocks are observed in paroxysmal and persistent AF. RBBB prevail in permanent AF and LBBB in paroxysmal and persistent AF.

With left LV EF decrease, *QRS* complex becomes longer ($p>0.05$) and the frequency of intraventricular blocks increases. LBBB prevail in patients with LV EF (20–42)% and RBBB (43–88)%.

With LV EDd increase, *QRS* complex becomes longer ($p>0.05$). No significant differences concerning frequency of intraventricular blocks are noted between the LV EDd subgroups. In patients with LV EDd less than 55 ms intraventricular blocks are represented mainly by RBBB, in patients with LV EDd 55 ms and more by all types of blocks.

With LAAPd increase, *QRS* complex becomes longer ($p>0.05$) and the frequency of intraventricular blocks decreases.

As LV PWd decrease, *QRS* complex becomes longer ($p>0.05$) and the frequency of intraventricular blocks increases. In the first subgroup there are only RBBB and fascicular blocks, the second subgroup is represented by all types of intraventricular blocks.

Table 2 shows the comparative characteristics of AF clinical manifestation in patients with prolonged *QRS* complex with intraventricular blocks and without them. In patients with intraventricular blocks QRSD ($p<0.01$), age ($p<0.01$), HR ($p>0.05$), LV EF ($p>0.05$), EDd ($p>0.05$) and LVPWd ($p<0.05$) are greater than in patients without blocks. LAAPd in patients without intraventricular blocks is greater ($p>0.05$) than in patients with blocks.

Discussion

In study population there are only normal and prolonged *QRS* complexes. Absence of the shortened *QRS* complexes confirms the data [4, 7] of their extremely rare occurrence.

We met only one published article, which examined the frequency of intraventricular blocks (namely, the complete LBBB) in AF patients [3]. The proportion of complete LBBB in AF patients, which we obtained in our work [4, 7] is close to the established by S. Baldasseronia [3].

We were unable to find any published articles concerning relationship between the QRSD and intraventricular blocks in AF patients.

With *QRS* complex prolongation, the frequency of intraventricular blocks increases. The frequency of intraventricular blocks in AF patients with normal QRSD is 14% and in AF patients with prolonged *QRS* complex 41%.

Table 1

Relationship between QRSD and clinical manifestation of AF

Clinical manifestation of AF		QRS complex ms, M±sd	Number of patients, n (p(%±σ))						
			Total	without i/v blocks	Intraventricular (i/v) blocks				
					All i/v blocks	RBBB	LBBB	LFH	Bifascicular blocks
gender	M	111±24	84 (100)	58 (69±6)	26 (31±9)	10 (12±10)	7 (8±10)	6 (7±10)	3 (4±11)
	F	109±22	42 (100)	32 (76±8)	10 (24±14)	9 (21±13)	–	1 (2±14)	–
age, years	mature	105±19	45 (100)	34 (76±7)	11 (24±13)	5 (11±14)	1 (2±14)	5 (11±14)	–
	elderly	106±18	57 (100)	46 (81±6)	11 (19±12)	7 (12±12)	2 (3,5±13)	2 (3,5±13)	–
	senile	128±32**	24 (100)	10 (42±16)	14 (58±13)	7 (29±17)	4 (17±19)	–	3 (12±19)
HR, (beats/min)	Less than 60	129±33	11 (100)	7 (64±18)	4 (36±24)	–	3 (27±26)	–	1 (9±29)
	60–90	110±23*	70 (100)	50 (71±6)	20 (29±10)	13 (19±11)	3 (4±11)	3 (4±11)	1 (2±14)
	More than 90	106±18**	45 (100)	33 (73±8)	12 (27±13)	6 (14±14)	1 (2±14)	4 (9±14)	1 (2±14)
AF form	Paroxysm. and persist.	111±25	45 (100)	31 (69±8)	14 (31±12)	4 (9±14)	5 (11±14)	4 (9±14)	1 (2±14)
	Permanent	109±22	81 (100)	59 (73±6)	22 (27±9)	15 (19±10)	2 (2±10)	3 (4±11)	2 (2±10)
NYHA FC	I	105±16	20 (100)	15 (75±11)	5 (25±19)	2 (10±21)	1 (5±22)	2 (10±21)	–
	II	108±19	58 (100)	43 (74±7)	15 (26±11)	8 (14±12)	4 (7±13)	2 (3±12)	1 (2±14)
	III	116±30	45 (100)	30 (68±9)	15 (32±12)	9 (20±13)	2 (4±14)	2 (4±14)	2 (4±14)
	without HF	98±3	3 (100)	2 (67±33)	1 (33±47)	–	–	1 (33±47)	–
BP degree	normal	108±28	19 (100)	14(74±12)	5 (26±20)	3 (16±21)	–	2 (10±21)	–
	Mild AH	107±21	14 (100)	10(71±12)	4 (29±23)	–	3 (22±24)	–	1 (7±26)
	Moderate AH	108±22	68 (100)	49 (72±6)	19 (28±10)	12 (18±11)	3 (4±11)	3 (4±11)	1 (2±14)
	Severe AH	118±24	25 (100)	17 (68±11)	8 (32±16)	4 (16±18)	1 (4±20)	2 (8±19)	1 (4±20)
LV EF, %	20–42	118±33	15 (100)	10 (67±15)	5 (33±21)	1 (6±24)	2 (15±25)	1 (6±24)	1 (6±24)
	43–65	110±25	72 (100)	52 (72±6)	20 (28±10)	11 (15±11)	4 (6±12)	4 (6±12)	1 (1±10)
	66–88	109±20	39 (100)	28 (72±8)	11 (28±14)	7 (18±15)	1 (3±17)	2 (4±14)	1 (3±17)
LV EDd, mm	Less than 55	108±22	80 (100)	57 (71±6)	23 (29±9)	15(19±10)	3 (4±11)	5 (6±11)	–
	55 and more	113±25	46 (100)	33 (72±8)	13 (28±12)	4 (9±14)	4 (9±14)	2 (4±14)	3 (6±14)
LA APd, mm	Less than 40	109±23	77 (100)	49 (64±7)	28 (36±9)	14 (18±10)	6 (8±11)	6 (8±11)	2 (2±10)
	40 and more	111±23	49 (100)	41 (84±6)	8 (16±13)	5 (10±13)	1 (2±14)	1 (2±14)	1 (2±14)
LV PWd, mm	Less than 14	107±21	54 (100)	42 (78±6)	12 (22±12)	10 (18±12)	–	2 (4±14)	–
	14 and more	113±24	72 (100)	48 (67±7)	24(33±10)	9 (12±11)	7 (10±11)	5 (7±11)	3 (4±11)

* – $p<0.05$, ** – $p<0.01$ – in current values between observed subgroups.

Table 2

Comparative characteristics of AF clinical manifestation in patients with prolonged QRS complex ($M \pm sd$)

Intraventricular blocks	QRS, ms	Age, years	HR, beats/min	LV EF, %	EDd, mm	LAAPd, mm	LVPWd, mm
Absent	113 $\pm$ 10	64 $\pm$ 8	74 $\pm$ 23	58 $\pm$ 15	52 $\pm$ 8	40 $\pm$ 6	14 $\pm$ 2
Present	141 $\pm$ 23**	72 $\pm$ 10**	79 $\pm$ 19	59 $\pm$ 14	53 $\pm$ 6	38 $\pm$ 7	15 $\pm$ 3*

* – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$ – in current values between subgroups depending on the presence or absence of intraventricular blocks.

According to the results of our study, patients with prolonged QRS complex and intraventricular blocks have more severe clinical manifestation of AF and the longer QRS complex than the patients who did not have such blocks.

In our work, intraventricular blocks in AF patients are more likely to be associated with male gender, bradysystolic AF, paroxysmal and persistent AF. The frequency of intraventricular blocks rises with age, increase of HF and AH severity, decrease of LV EF and LAAPd, thickening of LVPWd and prolongation of QRS complex.

It should be noted that LBBB and bifascicular blocks versus other interventricular blocks in AF patients are associated with more severe clinical manifestation of AF. These results in general coincide with data [3, 10, 14] that LBBB is associated with more advanced HF, lower LV function, poorer prognosis and higher overall mortality in patients without AF.

Our results that prolonged QRS complex is associated with senile age, male gender, more advanced HF and reduced LV EF are, in general, consistent with previous studies [2, 10], which were obtained in patients without AF.

Our findings concerning HR reduction with QRS complex prolongation are the same as those that had established by R. Childers et al. [4].

Our data that prolonged QRS complex is associated with paroxysmal and persistent AF, and increased LAAPd, EDd and LVPWd in AF patients are also new.

Conclusion

QRS complex prolongation is more likely to be associated with senile age, male gender and presence of paroxysmal and persistent AF. Prolonged QRS complex is positively related to LAAPd, EDd, LVPWd, HF and AH severity, and inversely associated with LV EF and HR.

In the management of AF patients it is important to consider the QRSD and the presence of interventricular blocks. QRSD changes may reflect the effectiveness of therapeutic interventions.

Further investigations are advisable to study the importance of the QRSD in clinical course and outcomes of AF to improve the quality of its diagnosis and treatment.

References

- Constant J. Learning electrocardiography: a complete course; 2003.
- Cross-sectional relations of electrocardiographic QRS duration to left ventricular dimensions. The Framingham Heart Study / R. Dhir, B. Ho Nam, E. Benjamin [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – № 45. – P. 685–689.
- Cumulative effect of complete left bundle-branch block and chronic atrial fibrillation on 1-year mortality and hospitalization in patients with congestive heart failure / S. Baldasseroni, L. De Biase, C. Fresco [et al.] // Eur. Heart J. – 2002. – Vol. 23, № 21. – P. 1692–1698.
- Features of an exceptionally narrow QRS data set / R. Childers, A. Holmes, M. Kocherginsky [et al.] // J. Electrocardiol. – 2008. – № 41. – P. 501–507.
- Frequency of inter- and intraventricular dyssynchrony in patients with heart failure according to QRS width / Z. Emkanjoo, M. Esmaeilzadeh, M. Hadi [et al.] // Europace. – 2007. – Vol. 9, № 12. – P. 1171–1176.
- Grigioni F. Prolonged QRS and QTc interval and mortality / F. Grigioni, G. Piovacari, G. Boriani // Heart. – 2007. – Vol. 93, № 9. – P. 1093–1097.
- Is a narrow and tall QRS complex an ECG marker for sudden death? / C. Wolpert, C. Veltmann, I. Gussak [et al.] // Heart Rhythm. – 2008. – № 5. – P. 1339–1345.
- Lin Y. Incremental Changes in QRS Duration Predict Mortality in Patients with Atrial Fibrillation / Y. Lin, C. Chu // Pacing Clin. Electrophysiol. – 2009. – Vol. 32, № 11. – P. 1388–1394.
- Management of atrial fibrillation in patients with heart failure / H-R. Neuberger, C. Mewis, J. van Veldhuisen [et al.] // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28, № 21. – P. 2568–2577.
- Olshansky B. Wide QRS, Narrow QRS. What's the Difference? / B. Olshansky // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – № 46. – P. 317–319.
- Predictors of arrhythmia recurrence in patients with lone atrial fibrillation / G. Arriagada, A. Berruezo, L. Mont [et al.] // Europace. – 2008. – Vol. 10, № 1. – P. 9–14.
- Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study / J. Heeringa, A. Hofman, J. Kors [et al.] // European Heart Journal. – 2006. – Vol. 27, № 8. – P. 949–953.
- Prevalence of mechanical dyssynchrony in heart failure patients with different QRS durations / M. Haghjoo, A. Bagherzadeh, A. Fazelifar [et al.] // Pacing Clin. Electrophysiol. – 2007. – Vol. 30, № 5. – P. 616–622.
- Varma N. Left ventricular conduction delays and relation to QRS configuration in patients with left ventricular dysfunction / N. Varma // Am. J. Cardiol. – 2009. – Vol. 103, № 11. – P. 1578–1585.

Продолжительность комплекса QRS у пациентов с фибрилляцией предсердий

И.Ю. Рыбальченко, Н.И. Яблчанский

РЕЗЮМЕ. Изучена зависимость продолжительности комплекса QRS от совокупности клинических проявлений фибрилляции предсердий (ФП) у 126 пациентов в возрасте 65 ± 10 лет. У 54% пациентов имел место удлинённый комплекс QRS, укороченных комплексов QRS не наблюдалось. Частота внутрижелудочковых блокад у пациентов с нормальным комплексом QRS составила 14%, с удлинённым – 41%. У пациентов с удлинённым комплексом QRS и внутрижелудочковыми блокадами имели место более тяжёлые клинические признаки ФП, чем без блокад. С удлинением комплекса QRS возрастали функциональный класс сердечной недостаточности, степень артериальной гипертензии, переднезадний размер левого предсердия, конечно-диастолический диаметр и толщина задней стенки левого желудочка (ЛЖ), снижались фракция выброса ЛЖ и частота сердечных сокращений.

Ключевые слова: продолжительность комплекса QRS, нормальный комплекс QRS, удлинённый комплекс QRS, внутрижелудочковые блокады, фибрилляция предсердий.

Тривалість комплексу QRS у пацієнтів з фібриляцією передсердь

І.Ю. Рибальченко, М.І. Яблчанський

РЕЗЮМЕ. Досліджено залежність тривалості комплексу QRS від сукупності клінічних ознак фібриляції передсердь (ФП) у 126 пацієнтів віком 65 ± 10 років. У 54% пацієнтів був подовжений комплекс QRS, вкорочених комплексів QRS не спостерігали. Частота внутрішньошлуночкових блокад у пацієнтів з нормальним комплексом QRS склала 14%, з подовженням – 41%. У пацієнтів з подовженим комплексом QRS та внутрішньошлуночковими блокадами були більш важкі клінічні ознаки ФП, ніж без блокад. З подовженням комплексу QRS збільшувалися функціональний клас серцевої недостатності, ступінь артеріальної гіпертензії, передньозадній розмір лівого передсердя, кінцево-діастолічний діаметр й товщина задньої стінки лівого шлуночка (ЛШ), знижувалися фракція викиду ЛШ й частота серцевих скорочень.

Ключові слова: тривалість комплексу QRS, нормальний комплекс QRS, подовжений комплекс QRS, внутрішньошлуночкові блокади, фібриляція передсердь.

Address for correspondence:

Irina Yu. Rybalchenko
Kharkiv National V.N. Karazin University
61103, Kharkiv, Balakirev Str., 5

НОВИНИ

Жажда, как симптом?

Пожилые пациенты с сердечной недостаточностью (СН) могут страдать от жажды, несмотря на то, что в пожилом возрасте ухудшается способность ощущать жажду. Настоящее исследование было предпринято для сравнения интенсивности ощущения жажды у пациентов с и без СН и оценки, как этот симптом связан с качеством жизни и показателями баланса жидкости. Сорок восемь пациентов

(средний возраст – 80 лет) были госпитализированы с ухудшением СН ($n=23$) или с другими острыми заболеваниями ($n=25$). Интенсивность жажды градуировали и сравнивали с качеством жизни (КЖ). В моче измеряли содержание электролитов, в частности натрия, а также оценивали цвет мочи. Пациенты с СН сообщили о значительно более интенсивной жажде по сравнению с контрольной группой. Существовала не статистически

значимая взаимосвязь между жаждой и КЖ, которая была низкой в целом. Натрий сыворотки и цвет мочи не отличались между группами, но в моче пациентов с СН отмечалась низкая концентрация натрия и осмолярность.

Мы заключаем, что у пожилых пациентов с ухудшением СН значительно усиливается жажда и, следовательно, интенсивную жажду следует рассматривать как симптом сердечной недостаточности.

УДК 616.127-005.08:616.124.2-073-085

В.В. Батушкін, А.І. Гема, В.В. Кузьменко, В.Л. Мальчевський, Т.С. Чичерова

Київська міська клінічна лікарня № 5

Судинно-тромбоцитарний та протизапальний вплив клопідогреля у високих дозах на ранній та відстрочений прогноз гострого інфаркту міокарда

АНОТАЦІЯ

Вивчено особливості судинно-тромбоцитарного та протизапального впливу клопідогреля в дозі 150 мг/добу у порівнянні з 75 мг/добу на покращання раннього та віддаленого прогнозу гострого інфаркту міокарда у 202 хворих. Прийом клопідогреля в дозі 150 мг/добу в перший місяць лікування асоціювався з більшим гальмуванням агрегації тромбоцитів, більш швидким відновленням функції ендотелію, що сприяє достовірному зниженню частоти серцево-судинної смерті, реінфаркту, інсульту або ранньої постінфарктної стенокардії на 50,8% (відношення шансів 0,49; 95% довірчий інтервал 0,26–0,93; $p=0,03$). Це дозволяє попередити один додатковий випадок негативних подій у 8 хворих. Більш інтенсивне і швидке пригнічення агрегації тромбоцитів шляхом застосування клопідогреля у високій дозі не призводить до достовірного збільшення кількості великих геморагічних ускладнень протягом 1 міс лікування ($\chi^2=1,48$; $p=0,23$). Збереження позитивного ефекту клопідогреля в дозі 150 мг у попередженні негативних подій протягом 6 міс на 41,7% пов'язано з достовірним зниженням рівня плазменних маркерів відновлення та протизапальних цитокінів.

Значні зміни коагуляційно-тромбоцитарної ланки гемостазу за тривалого застосування клопідогреля в дозі 150 мг/добу в порівнянні з дозою 75 мг/добу призводить до більш високої частоти розвитку великих геморагічних ускладнень, які в сумі нівелюють позитивний ефект зменшення кількості смертей, випадків повторного інфаркту міокарда, інсульту та нападів нестабільної стенокардії.

Ключові слова:

клопідогрель у високих дозах, зміни тромбоцитарно-плазмовео гемостазу, ендотеліальна дисфункція, плазмові маркери запалення, прозапальні цитокіни, ранній та відстрочений прогноз гострого інфаркту міокарда.

Використання клопідогреля в складі антитромбоцитарної терапії у хворих із гострим інфарктом міокарда (ГІМ) – широковідомий алгоритм, що входить до всіх міжнародних та національних рекомендацій лікування інфаркту міокарда [2–5]. Однак за результатами FDA близько 14% хворих, яким призначають клопідогрель, є резистентними до нього [4]. Той факт, що клопідогрель вважається проліками, 15% якого шляхом біотрансформації перетворюється у печінці в активний метаболіт, має певне клінічне значення, оскільки унеможливає значні коливання навантажувальної дози препарату. Ступінь гальмування агрегації тромбоцитів збільшується у разі

підвищення навантажувальної дози з 300 до 600 мг/добу [5]. При цьому кількість хворих, резистентних до антиагрегантної дії клопідогрелю, зменшується.

Дані літератури про вплив підвищення дози препарату на тромбоцитарний гемостаз суперечливі. Існують дані про те, що середні значення показників агрегації тромбоцитів після призначення клопідогреля в різних дозах не дають повної уяви про міжіндивідуальні розбіжності в реакції на його антиагрегантну дію [6]. В інших дослідженнях було встановлено, що за призначення клопідогреля в дозі 900 мг антиагрегантна дія настає швидше та є більш вираженою, ніж у разі призначення препарату

в дозі 300 мг, однак розбіжності між навантажувальними дозами 600 та 900 мг не досягають статистичної значущості [4, 7]. За підвищення навантажувальної дози з 600 до 900 мг кількість хворих з повною резистентністю до антиагрегантної дії клопідогреля при стимуляції 5 мкмоль/л АДФ недовірно зменшується з 17,2 до 7,1% через 6 год. Навпаки, в дослідженні ISAR-CHOICE не було розбіжностей в концентрації клопідогреля або його активного метаболіту після підвищення навантажувальної дози до 900 мг/добу [7]. Це може свідчити про існування порогу для всмоктування клопідогреля в травному тракті або для біотрансформації його в активний метаболіт.

На сьогодні в літературі відсутні дані про ефективність тривалого прийому клопідогреля у високих дозах з метою попередження смерті, інфаркту міокарда або інсульту в хворих з гострим коронарним синдромом (ГКС), хоча результати нещодавно проведеного дослідження ALBION-2005 продемонстрували зниження відносного ризику розвитку ранніх несприятливих подій в 1,91 разу ($p=0,4$) за підвищення навантажувальної дози тієнопіридину [8].

Враховуючи суперечливі дані про вираженість антиагрегантної дії тривалого прийому клопідогреля у високих дозах та відсутність даних про їхнє значення для прогнозу інфаркту міокарда, в своїй роботі ми дослідили особливості судинно-тромбоцитарного та протизапального впливу клопідогреля в дозі 150 мг в порівнянні з 75 мг/добу протягом 6 міс спостереження у хворих з ГІМ. Оцінювали ефективність та безпеку високих доз клопідогреля в складі комбінованої антитромботичної терапії для покращання раннього та віддаленого прогнозу ГІМ.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 202 хворих з ГІМ і елевациєю сегмента ST, яких було госпіталізовано в першу добу від початку захворювання. Фібринолітична терапія (ФЛТ) згідно з протоколом лікування ГІМ з елевациєю сегмента ST Рекомендацій АСС/АНА/ESC 2007 р. було проведено 12% хворих.

Серед пацієнтів переважали чоловіки віком від 53 до 86 років (середній вік – $62,7 \pm 5,6$ року). Вогнище уражен-

ня при ГІМ локалізувалося переважно в задній стінці. Залежно від дози клопідогреля всіх хворих було поділено на дві групи: 1-шу склали 84 пацієнти, яким, окрім ацетилсаліцилової кислоти призначали клопідогрель в дозі 150 мг/добу. Контрольну (2-гу) групу склали 118 хворих, які приймали клопідогрель у дозі 75 мг/добу.

За вихідними клініко-анамнестичними даними (табл. 1) хворі не розрізнялись. За статтю – переважали чоловіки, за віком – хворих старше 75 років було лише 8,3%.

У половини хворих були дані щодо стенокардії, тривалість якої варіювала від 2 міс до 9 років, у 10% – про післяінфарктний кардіосклероз. Цукровий діабет діагностували майже в кожного п'ятого хворого. На момент ГІМ курцями були приблизно 10% пацієнтів.

Необхідно звернути увагу на досить активну супутню терапію з перших годин захворювання: бета-блокатори та інгібітори АПФ отримували близько 90% хворих, 93,6% пацієнтів вживали статини.

Усім пацієнтам у перші години захворювання призначали клопідогрель у навантажувальній дозі 300 мг. Супутня антитромбінова терапія включала ацетилсаліцилову кислоту (350 мг на догоспітальному етапі, потім – 75 мг один раз на добу). Протягом гострого періоду хворим вводили гепарин (в/в) під контролем часткового активованого тромбопластинового часу (ЧАТЧ) (підвищення в 1,5–2 разу). З 2-ї доби їх переводили на низькомолекулярний гепарин еноксапарин (по 0,1 мг/кг двічі на добу п/ш). Тривалість антикоагулянтної терапії становила 7 днів.

У процесі дослідження визначали основні показники гемоваскулярного гемостазу: функціональний стан ендотелію, тромбоцитів, прокоагулянтні фактори плазми, показники системи фібринолізу, а також роль факторів локального та системного запалення, що може впливати на його дестабілізацію.

Кров для вивчення гемокоагуляційної ланки гемостазу та показників запалення забирали з ліктьової вени в стандартних умовах: вранці (з 8-ї та 9-ї години) натще-

Таблиця 1

Загальна характеристика обстежених

Антропометричні та анамнестичні характеристики	Група		Достовірність розбіжностей χ^2 ; p
	1-ша	2-га	
Вік	64,4 $\pm$ 9,6	58,6 $\pm$ 8,8	2,04; 0,1231
Стать (чоловіки)	78 (92,9%)	101 (85,6%)	2,57; 0,1092
Стенокардія в минулому	43 (51,2%)	60 (50,8%)	0; 0,9717
ГІМ у минулому	9 (10,7%)	15 (12,7%)	0,60; 0,4399
Артеріальна гіпертензія	62 (73,8%)	98 (83,0%)	2,54; 0,1107
Цукровий діабет	16 (19,0%)	21 (17,8%)	0,05; 0,8208
Куріння	8 (9,5%)	10 (8,5%)	0,07; 0,7964
Гіперхолестеринемія в минулому	17 (20,2%)	27 (22,9%)	0,20; 0,6537
Час з моменту ГІМ до госпіталізації, год	5,4 $\pm$ 1,6	5,6 $\pm$ 1,4	0,44; 0,2563
Локалізація ГІМ (передня)	33 (39,2%)	54 (45,7%)	0,84; 0,3595

серце широкою голкою без шприця в силіконову пробірку.

Функціональну активність ендотелію резистивних артеріол досліджували флоуметричним методом за допомогою тесту реактивної гіперемії. Венозна оклюзивна флоуметрія характеризувалась вимірюванням об'ємної швидкості кровотоку до та на піку реактивної гіперемії з визначенням індексу реактивності (ІР) за оригінальною методикою (патент № 7425 7 А61В8/06 від 15.06.2005) [2].

Стан тромбоцитарного гемостазу оцінювали за динамікою рівня спонтанної та індукованої індукторами агрегації тромбоцитів. Дослідження здійснювали на двохканальному лазерному аналізаторі агрегації тромбоцитів «230LA БІОЛА» (Росія) турбідиметричним методом. Забір крові для дослідження проводили в силіконову пробірку з 3,8% розчином натрію цитрату в об'ємному співвідношенні 1:9. Після забору суміш крові з цитратом центрифугували в режимі 1000 обертів за 1 хв. Отриману багату на тромбоцити плазму відбирали в окрему пробірку та використовували для вивчення агрегації. Збіднену тромбоцитами плазму отримували шляхом подальшого центрифугування її залишку в режимі 3000 обертів за 1 хв протягом 15 хв. Оцінювали рівень спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів. В якості індукторів використовували АДФ в кінцевій концентрації 5 мкмоль/л. За кривою світлопущання реєстрували два основних показники агрегації – ступінь агрегації та її швидкість.

Антикоагулянтну активність ендотелію визначали за динамікою рівня антитромбіну ІІІ та протеїну С з використанням діагностиків НВО «Ренам» (Росія) та «Німап» (Німеччина) за допомогою спектрофотометричного методу та за ступенем гідролізу пептидного хромотогеного субстрату відповідно. Концентрацію С-РП визначали за допомогою турбідиметричного методу на багатофункціональному біохімічному аналізаторі Cobas

Fara методом імунофлюоресценції. Попередньо визначені межові значення С-РП становили $9,4 \pm 1,1$ мг/л.

Рівень інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-1 β (ІЛ-6, ІЛ-1 β) та фактора некрозу пухлини α (ТНФ- α) в сироватці крові визначали за допомогою набору реагентів виробництва ТОВ «Протеїновий контур» (Росія) твердофазовим імуноферментним методом з додаванням пероксидази хрому в якості індикатора. Попередньо визначені межові значення ІЛ-6 та ІЛ-1 β становили 6 та 34 пг/мл відповідно, ТНФ- α – 50 пг/мл.

Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою пакета прикладних програм «Statistica 6.0». Аналіз виживаності проводили за методом множинних оцінок Каплана–Мейєра. Аналіз розбіжності частот виконували з вирахуванням класичного критерію χ^2 за Пірсоном, у невеликих вибірках обчислювали поправку Йетса на безперервність.

Клопідогрель призначали протягом 6 міс.

Результати дослідження та їх обговорення

Протягом 1 міс спостереження (табл. 2) у 2-й групі померли на 70,5% хворих більше (за абсолютними показниками), однак достовірних розбіжностей виявити не вдалося, можливо, через невелику кількість смертей.

Кількість реінфарктів за абсолютними показниками та у відсотковому визначенні майже вдвічі була вищою в групі клопідогреля 75 мг (2 (2,4%) та 6 (5,1%) відповідно; $p=0,22$). ПІС також частіше діагностували у пацієнтів 2-ї групи, яким призначали препарат у дозі 75 мг/добу (див. табл. 2). Дуже важливим, на наш погляд, є факт достовірного зниження відносного ризику випадків смерті, реінфаркту, інсульту або ПІС майже вдвічі в групі хворих, яким з першої доби подвоювали дозу клопідогреля (13,1% проти 25,4%; відношення шансів (ВШ) 0,51; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,27–0,95; $p<0,04$). Отримані результати підтверджують думку деяких авторів про дозозалежний

Таблиця 2

Частота несприятливих подій у хворих з ГІМ після ФЛТ протягом 30 днів при застосуванні різних режимів антитромботичної терапії

Несприятлива подія	1 міс		χ^2 ; p	6 міс		χ^2 ; p
	1-ша група	2-га група		1-ша група	2-га група	
Смерть	3 (3,6%)	6 (5,1%)	0,8; 0,61	4 (4,8%)	9 (7,6%)	0,27; 0,6*
Реінфаркт	2 (2,4%)	6 (5,1%)	0,5; 0,22	4 (4,8%)	10 (8,5%)	0,55; 0,46*
Інсульт	0	1 (0,8%)	0,97; 0,4	0	1 (0,8%)	0,97; 0,4
Смерть+реінфаркт+інсульт	5 (5,9%)	13 (11,0%)	0,94; 0,33*	8 (9,6%)	20 (17,0%)	2,3; 0,13
Післяінфарктна стенокардія (ПІС)	6 (7,1%)	17 (14,4%)	1,89; 0,17*	8 (9,6%)	17 (14,4%)	1,9; 0,17
Смерть+реінфаркт+інсульт+ПІС	11 (13,1%)	30 (25,4%)	4,6; 0,032	16 (19,2%)	37 (30,5%)	3,84; 0,05
Гостра серцева недостатність	7 (8,3%)	12 (10,2%)	0,04; 0,85*	21 (25,0%)	32 (27,1%)	0,11; 0,73
Смерть+реінфаркт+інсульт+ПІС+СН	18 (21,4%)	42 (35,6%)	4,72; 0,03	4 (4,8%)	9 (7,6%)	0,27; 0,6*

Примітка. * – показник χ^2 Пірсона в модифікації Йетса.

ефект клопідогреля. За даними HORIZONTS AMI (2008), у підгрупі хворих з ГІМ, яким виконували ангіопластику, використання клопідогреля у навантажувальній дозі 600 мг супроводжувалося достовірним зниженням смертності на 63,1% ($p=0,03$), реінфаркту на 84,6% ($p=0,02$) через 30 днів з моменту ГІМ [9].

Кількість хворих з проявами ГСН за абсолютними показниками була майже однаковою та у відсотковому значенні групи майже не розрізнялись. Проте за сукупністю досліджуваних критеріїв ефективності використання клопідогреля в дозі 150 мг/добу достовірно зменшувало ВШ розвитку несприятливих випадків – смерті, реінфаркту, інсульту, ПІС або ГСН на 50,8% (ВШ 0,49; 95% ДІ 0,26–0,93; $p=0,03$) протягом перших 30 діб з моменту ГІМ (рис. 1).

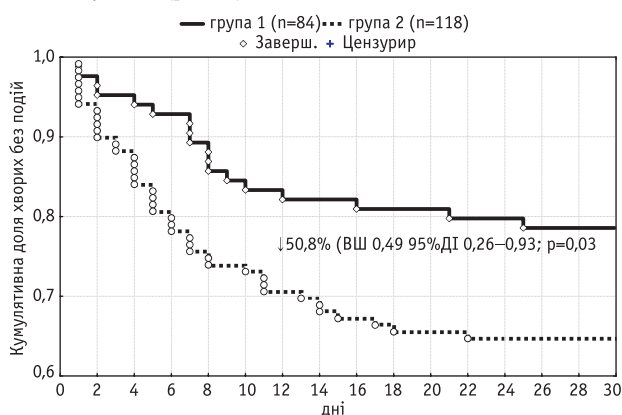


Рис. 1. Частота несприятливих подій протягом 30 днів ГІМ під впливом терапії клопідогрелем в дозі 150 мг (модель Каплана–Мейера)

За даними рис. 1 основну кількість летальних випадків або рецидивування ГІМ (4 смерті та 5 реінфарктів) спостерігали протягом саме першого тижня з моменту розвитку ГІМ, тому ступінь пригнічення активації тромбоцитів у цей період слід вважати дуже важливим.

При аналізі частоти несприятливих подій у хворих з ГІМ протягом 6 міс (див. табл. 2) визначено, що серцево-судинна летальність була на 37,4% меншою в 1-й групі (4,8% проти 7,6% у 2-й). Однак більш висока смертність у групі хворих, які приймали клопідогрель у дозі 75 мг/добу, як і в одномісячний термін, була недостовірною.

Кількість реінфарктів протягом 6 міс спостереження за абсолютними показниками та у відсотковому визначенні

була також вищою в групі пацієнтів, які приймали клопідогрель у дозі 75 мг/добу (4 (4,8%) та 10 (8,5%) відповідно; $p=0,46$). Дуже важливим, на наш погляд, є факт відсутності інсульту в групі хворих, які приймали клопідогрель у дозі 150 мг/добу.

Зменшення випадків смерті або реінфарктів у групі хворих, яким подвоювали дозу клопідогреля, також було майже вдвічі недостовірним ($p=0,13$). Частота нестабільної стенокардії була нижчою на 43,6% ($p=0,17$) в групі клопідогреля в дозі 75 мг/добу. Це підтверджує думку деяких авторів про додаткову антиішемічну дію клопідогреля, що за тривалого використання носить опосередкований характер [3, 4, 7]. За жорсткою кінцевою точкою смерть+реінфаркт+інсульт+нестабільна стенокардія протягом 6 міс визнавали майже достовірну перевагу призначення клопідогреля в дозі 150 мг/добу ($\chi^2=3,84$; $p=0,05$). Зниження абсолютного ризику гострої коронарної події або смерті протягом 6-місячного прийому клопідогреля в дозі 150 мг/добу замість 75 мг/добу в складі комбінованої антитромбінової терапії у хворих з ГІМ дозволяє запобігти розвитку несприятливих подій в одного пацієнта при лікуванні 7,2 хворого досліджуваної популяції.

Разом з тим кількість хворих з ранніми проявами серцевої недостатності за абсолютними показниками була однаковою та у відсотковому значенні майже не розрізнялась поміж порівнюваними групами.

Таким чином, за сукупністю досліджуваних критеріїв ефективності використання клопідогреля в дозі 150 мг/добу після ГІМ на 41,7% зменшувало кількість випадків смерті+реінфаркту+інсульту+ПІС протягом 6 міс з моменту ГІМ (ВШ 0,45; 95% ДІ 0,35–0,99; $p=0,05$).

Зниження відносного ризику розвитку несприятливих подій майже на третину в перший місяць лікування клопідогрелем у високих дозах можна пояснити більш контрольованою динамікою показників агрегації тромбоцитів, яка у хворих 1-ї групи була більш пригніченою (табл. 3).

При аналізі змін показників спонтанної та АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів виявлено, що у 52 (61,9%) пацієнтів 1-ї групи та у 78 (66,1%) – 2-ї вони були істотно пригнічені вже після прийому препарату у навантажувальній дозі протягом 1-ї доби лікування.

Найхарактерніші дозозалежні зміни агрегації почали визначатися на 7-му добу лікування. Показники спонтанної та індукованої АДФ-індукованої агрегації тромбоци-

Таблиця 3

Динаміка показників спонтанної та АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих з ГІМ залежно від дози клопідогреля

Показник агрегації	Група	Час спостереження				
		Вихідний показник	1-ша доба	7-ма доба	30-та доба	6-й місяць
Спонтанна агрегація, од.	1-ша	28,4±1,8	19,7±1,7	12,5±1,1 [†]	10,2±2,1 [†]	6,7±1,1 [†]
	2-га	27,8±1,2	18,1±1,7	16,3±1,2	13,6±1,2 [†]	11,2±1,0 [†]
АДФ- агрегація, од.	1-ша	60,5±5,6	45,7±3,8	21,2±1,3 ^{†*}	20,1±2,0 [†]	14,7±1,9 ^{†*}
	2-га	58,4±5,4	48,6±4,2	38,3±4,6	26,8±2,6 [†]	24,2±2,2 [†]

Примітки: * – $p<0,05$ відносно аналогічного показника в 2-й групі; [†] – $p<0,05$ відносно значення вихідного показника.

тів у хворих 1-ї групи пригнічувалися значно сильніше, ніж у пацієнтів, які отримували клопідогрель у дозі 75 мг/добу. Зокрема, гальмування спонтанної агрегації тромбоцитів на 30% відносно вихідного значення визначено у 71 (84,5%) хворого 1-ї групи та у 73 (61,8%) – 2-ї ($p=0,02$). Ще більші розбіжності виявлено за даними аналізу АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів. При загальному зниженні цього показника на 42,1% ($p<0,05$) зменшення його на 30% та більше від вихідного спостерігали у 78 (92,8%) хворих 1-ї групи. У 2-й групі аналогічні зміни на 24,6% ($p=0,17$) були меншими в порівнянні з вихідним рівнем. Разом з тим у 87 (73,7%) хворих після прийому препарату в дозі 75 мг/добу було досягнуто цільового зниження АДФ-залежної агрегації тромбоцитів, що на 20,6% ($p=0,001$) була меншою, ніж у 1-й групі. За даними подальшого спостереження на 30-ту добу та 6-й місяць цільові значення показників агрегації тромбоцитів визначали у 74 (88,1%) та у 82 (69,5%) хворих ($p=0,06$), які приймали клопідогрель у дозах відповідно 150 мг та 75 мг/добу (див. табл. 3).

Отримані результати узгоджуються з даними N. von Beckerath et al. (2007), які визначили більший антитромбоцитарний ефект підтримувальної дози клопідогреля (150 мг/добу), ніж 75 мг/добу, у 60 хворих з ГКС після ургентної ангіопластики [9]. Клопідогрель у дозі 150 мг/добу ефективніше пригнічував АДФ-залежну агрегацію при концентрації 5 мкмоль/л та 20 мкмоль/л на 30-ту добу лікування ($p<0,001$).

Отже, проведення ранньої, більш агресивної антитромбоцитарної терапії може бути виправданим з позиції скорішого усунення судинно-тромбоцитарних порушень. Призначення клопідогреля в дозі 150 мг/добу в складі комбінованої антитромбінової терапії сприяло достовірному зниженню частоти несприятливих подій та покращанню перебігу ГІМ протягом 1 міс.

Стійка інгібіція агрегації під впливом подвійної дози клопідогреля сприяла досягненню позитивної тромбоцитарно-лейкоцитарної взаємодії, яка покращувала реологічні властивості крові.

Динаміку змін показників гемокоагуляційного гемостазу представлено в табл. 4.

Протягом 6-місячної терапії клопідогрелем показники коагуляційно-плазмового гемостазу поступово покращувалися. Разом з тим вірогідних відмінностей в 1-й групі відносно аналогічних показників групи клопідогреля в дозі 75 мг/добу не спостерігали. Зниження рівня фібриногену на 41,2% з 30-го дня лікування в 1-й групі може свідчити про певний протизапальний ефект високих доз тієнопіридину. В обох групах визначали скорочення ФАЕП через 30 днів лікування, що супроводжувалося зниженням рівня антитромбіну III. Однак цей феномен не мав достовірного характеру. Вихідні рівні антиплазміну під впливом терапії клопідогрелем не змінювалися.

Екстраполюючи вищенаведені зміни тромбоцитарно-коагуляційного гемостазу на час розвитку основних несприятливих подій у хворих з ГІМ, можна висловити припущення, що активовані тромбоцити відіграють дуже важливу роль у ранній серцевій смерті, реінфаркту або ПІС у цих хворих.

Модифікація тромбоцитарно-плазмового гемостазу супроводжувалася послідовним відновленням судинно-рухової функції ендотелію (рис. 2).

Збільшення приросту об'ємної швидкості кровотоку (ПОШК) в 1-й групі на 16,8% ($p=0,12$) відзначено вже через 1 тиждень від початку лікування (див. рис. 2). В подальшому цей показник продовжував рости, однак повільніше. На думку G. Campo, W. Valgimigli, D. Gemmati et al. (2007), ці зміни асоціюються з покращанням виділення азоту оксиду (NO) і підвищенням стабільності мРНК-моноцитарного хемотаксичного фактора. Чим вищі ці показники, тим

Таблиця 4

Гемокоагуляційні показники та значення фібринолітичної системи у хворих похилого віку з ГІМ протягом 6-місячного лікування клопідогрелем

Показник	Група					
	1-ша	2-га	1-ша	2-га	1-ша	2-га
	7-ма доба		1-й місяць		6-й місяць	
Час згортання, хв	6,27±0,07	6,03±0,06	5,43±0,5	5,81±0,5	5,43±0,5	5,81±0,5
Гематокрит, %	44,2±4,1	47,3±4,2	47,7±4,6	43,8±4,1	47,7±4,6	43,8±4,1
ЧАТЧ, с	36,0±3,4	38,4±2,8	29,1±2,8	26,7±2,7	29,1±2,8	26,7±2,7
Тромбіновий час, с	17,3±1,7	19,9±2,9	18,4±1,7	19,2±1,8	18,4±1,7	19,2±1,8
Рівень фібриногену, г/л	3,6±0,1	3,4±0,2	2,1±0,2	3,1±0,3	2,5±0,2	3,1±0,3
Фібринолітична активність еуглобуліну плазми, хв	118±11,3	134,2±14,0	137,0±13,2	145,5±12,4	137,0±13,2	145,5±12,4
Толерантність плазми до гепарину (ТПГ), хв	7,6±0,7	7,8±0,8	7,9±0,7	8,1±0,8	7,9±0,7	8,1±0,8
Час рекальцифікації плазми, с	136,3±14,4	128,3±20,0	112,3±11,2	118,3±11,3	112,3±11,2	118,3±11,3
Рівень антитромбіну III, %	46,6±4,7	54,2±5,5	40,5±3,4	38,4±3,7	40,5±3,4	38,4±3,7
Рівень антиплазміну, %	92,8±9,4	96,1±9,7	89,6±7,1	92,7±9,2	89,6±7,1	92,7±9,2

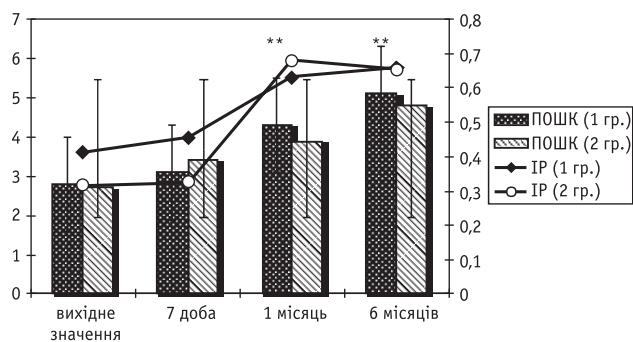


Рис. 2. Динаміка показників функції ендотелію у хворих з ГІМ залежно від дози клопидогреля протягом 6 міс лікування. * – $p < 0,05$ відносно аналогічних показників на 1-шу добу

краще відновлення порушеної функції ендотелію [8]. Результати потікзалежної лазерної флоуметрії впродовж 1 міс в ході виконання тесту реактивної гіперемії показали дещо більший приріст ПОШК та ІР у 1-й групі, що свідчило про активне відновлення синтезу ендотеліальних вазоактивних сполук у хворих похилого та старечого віку в ранній період ГІМ за додаткового призначення 75 мг клопидогреля до досягнення стандартної дози.

Зміни тромбоцитарного гемостазу під впливом раннього призначення клопидогреля в дозі 150 мг/добу і ріст ПОШК, ймовірно, пов'язані нелінійно. Однак тенденція до покращання ендотеліальної функції в 1-й місяць ГІМ має виключно важливе прогностичне значення [2, 4, 5]. В подальшому, через 5 міс лікування, ендотеліальна функція істотно покращувалася у хворих обох груп. Зокрема, визначено зріст показників ПОШК на 54,3 та 56,2% відповідно у хворих 1-ї та 2-ї груп, вірогідність змін яких, в порівнянні з показниками в 1-шу добу, була достовірною ($p = 0,035$). Відновлення ІР у групах хворих, які приймали клопидогрель у дозі 150/добу та 75 мг/добу, було аналогічним та збіглося з динамікою ПОШК. Достовірних результатів підвищення цього показника вдалося досягти тільки наприкінці 1-го місяця лікування.

Отримані результати узгоджуються з думкою В.Ю. Лішневської (2009), В. Ibanez, G. Vilahur та J.J. Badimon (2006) про важливу роль зниження загальної в'язкості цільної крові та зменшення агрегації еритроцитів клопидогрелем під впливом тривалого лікування пацієнтів з ІХС. Цей феномен автори пояснювали зниженням активності процесів коагуляції та рівня плазмового фібриногену, який вважається одним з важливих проагрегантів [3, 7].

Зниження рівня маркерів запалення останніми роками вважається важливим аспектом сприятливого прогнозу ГІМ [4, 10]. Тому отримані нами результати впливу високих доз клопидогреля на стан як системного (фібриноген, С-РП), так і локального (ІЛ-6, ІЛ-1 β , ТНФ- α) запалення мають винятково важливе значення для раннього та відстроченого прогнозу.

Як видно з рис. 3, зменшення вираженості системного запалення протягом 6 міс з моменту ГІМ відзначено в обох порівнюваних групах. Рівень фібриногену нормалізувався вже на 7-му добу лікування незалежно від дози препарату. Однак вміст С-РП за призначення клопидогреля в дозі 150 мг/добу знижувався значно швидше, ніж у пацієнтів, які приймали препарат у дозі 75 мг/добу. Вже через 1 міс лікування його рівень в 1-й групі знизився відносно вихідного майже втричі ($p < 0,05$) – з $19,6 \pm 2,7$ до $6,1 \pm 2,2$ мг/л, тоді як у 2-й групі – лише на 24,7% ($p = 0,087$). Максимальні розбіжності в значеннях цього показника визначали через 5 міс лікування: в 1-й групі його значення становили $5,6 \pm 0,6$ мг/л, що було в 1,9 разу менше, ніж у 2-й групі ($p = 0,02$).

Динаміка С-РП у хворих 1-ї групи тісно корелювала з рівнем ІЛ-1 β . За даними літератури, ІЛ-1 β відіграє важливу роль в активації системи гемостазу [4, 7]. Цей цитокін призводить до підвищення рівнів білків, що впливають на судинно-тромбоцитарний гемостаз, – фібриногену, С-РП і тромбопластину. Зниження рівня ІЛ-1 β в 1-й групі відносно вихідного було вираженішим та достовірнішим, ніж у хворих, які приймали клопидогрель у дозі 75 мг/добу. В 1-й місяць лікування його значення майже втричі було меншим ($p = 0,03$) в групі пацієнтів, які приймали тієнопіридин у високій дозі (табл. 5). Це призводить до підвищення в ендотеліоцитах рівня тромбомодуліну та зменшення синтезу фактора активації тромбоцитів [8].

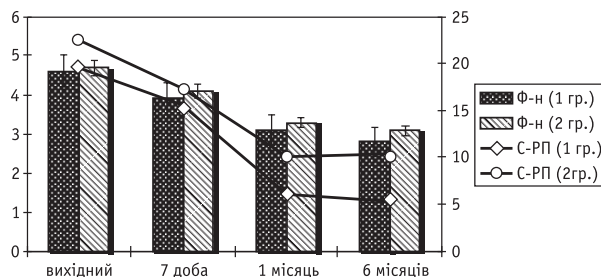


Рис. 3. Динаміка маркерів системного запалення у хворих з ГІМ під впливом терапії клопидогрелем у дозі 150 та 75 мг/добу

Динаміка С-РП у хворих 1-ї групи тісно корелювала з рівнем ІЛ-1 β . За даними літератури, ІЛ-1 β відіграє важливу роль в активації системи гемостазу [4, 7]. Цей цитокін призводить до підвищення рівнів білків, що впливають на судинно-тромбоцитарний гемостаз, – фібриногену, С-РП і тромбопластину. Зниження рівня ІЛ-1 β в 1-й групі відносно вихідного було вираженішим та достовірнішим, ніж у хворих, які приймали клопидогрель у дозі 75 мг/добу. В 1-й місяць лікування його значення майже втричі було меншим ($p = 0,03$) в групі пацієнтів, які приймали тієнопіридин у високій дозі (табл. 5). Це призводить до підвищення в ендотеліоцитах рівня тромбомодуліну та зменшення синтезу фактора активації тромбоцитів [8].

Таблиця 5

Зміни прозапальних цитокінів і ТНФ- α у хворих з ГІМ під впливом терапії клопидогрелем 150 мг/добу

Показник	Група	Термін дослідження		
		Вихідний рівень	1-й місяць	6-й місяць
ІЛ-1 β , пг/мл	1-ша	35,8 $\pm$ 3,1	7,4 $\pm$ 2,2*†	13,3 $\pm$ 3,2*
	2-га	33,4 $\pm$ 7,4	21,8 $\pm$ 6,7	16,2 $\pm$ 3,6
ІЛ-6, пг/мл	1-ша	24,8 $\pm$ 7,2	27,1 $\pm$ 6,4	15,2 $\pm$ 3,5
	2-га	21,6 $\pm$ 7,4	22,6 $\pm$ 5,6	17,0 $\pm$ 3,4
ТНФ- α , пг/мл	1-ша	71,6 $\pm$ 6,2	64,2 $\pm$ 6,3	24,1 $\pm$ 2,3*†
	2-га	67,3 $\pm$ 6,1	62,4 $\pm$ 6,5	38,8 $\pm$ 4,1*

Примітки: * – $p < 0,05$ відносно вихідного показника; † – $p < 0,05$ відносно аналогічного показника в 2-й групі.

За даними E.R. Bates, W.C. Lau та B.E. Bleske (2005), високі концентрації ІЛ-1 β негативно впливають на білки MRP4, ABCC4, які беруть участь у секретії простагландинів [5].

Стійке зниження рівня ІЛ-1 β та ІЛ-6, що спостерігали під впливом лікування клопідогрелем протягом 6 міс, ймовірно, слід вважати наслідком протизапального впливу препарату, оскільки активація спочатку локального, а потім системного запалення тісно пов'язана з гіперкоагуляційним зсувом гемостазу [2, 3, 8].

Зменшення вираженості системного запалення після ГІМ відзначено за даними аналізу динаміки ТНФ- α . Так, в 6-місячний термін лікування значення ТНФ- α в 1-й групі на 60,2% ($p < 0,05$) було нижчим, ніж у групі стандартної дози клопідогреля (див. табл. 5). Негативний вплив ТНФ- α на перебіг ГІМ може відбуватися декількома шляхами [4]. Перший – погіршення антикоагулянтної та фібринолітичної активності крові в ранню фазу хвороби за рахунок пригнічення синтезу АТ ІІІ, стимуляції синтезу тканинного тромбoplastину та фібриногену. Другий шлях пов'язаний з активацією та пошкоджувальною дією металопротеїназ, активація яких призводить до розчинення фібрилярного колагену, що оточує та зв'язує кардіоміоцити у волокна. Безперечно, це зумовлює ранню деструкцію та патологічне ремоделювання міокарда (прогресування дилатації порожнини лівого шлуночка).

ІЛ-6 був менш чутливим до терапії клопідогрелем у високих дозах – його рівень поступово знижувався через 5 міс лікування незалежно від дози препарату.

Виходячи з отриманих даних, клопідогрель у високих дозах має ширший, аніж тільки антитромбоцитарний, терапевтичний спектр дії та зумовлює вплив на більшу кількість несприятливих чинників прогнозу ГІМ. Можливим поясненням цього ефекту препарату може бути те, що АДФ не тільки є одним із стимуляторів агрегації тромбоцитів, а й потенціює тромбоцитарно-лейкоцитарні взаємодії [1, 10]. Утворення тромбоцитарно-лейкоцитарних агрегатів стимулює розвиток локального та систем-

ного запалення, що виникає під час гострої ішемії, а також сприяє механічній блокуючій дії на кровообіг у мікросудинах. Тому гальмування вивільнення внутрішньотромбоцитарного АДФ, яке пов'язане зі стабілізацією функціонального стану тромбоцитів, зумовлює своєрідний протизапальний ефект препарату, який, за нашими даними, є дозозалежним [1]. Крім того, існують дані про безпосередній протизапальний ефект клопідогреля, що пов'язаний з блокадою рецепторів CD40 ендотеліоцитів [7].

У літературі широко дискутується питання щодо підбору ефективної і одночасно безпечної дози клопідогреля для хворих з ГІМ, особливо після фармакологічної або інвазивної реваскуляризації ГІМ. За результатами дослідження OASIS-5 виявлено додаткове зниження смертності на 17% ($p < 0,05$) серед хворих із ГКС протягом 30 днів при зменшенні частоти кровотеч на 50% завдяки агресивній антитромбінній терапії.

Частота великих кровотеч в нашому дослідженні була вище у хворих 1-ї групи (табл. 6). Лише в одного пацієнта, який приймав клопідогрель у дозі 75 мг/добу, на 3-му тижні післяінфарктного періоду спостерігали виражену гематурію з анемією та циркуляторними розладами. Серед осіб, які приймали клопідогрель у дозі 150 мг/добу, у 10 (11,9%) спостерігали носові або уретральні кровотечі, у 4 з них вони потребували повторних гемотрансфузій. Загалом подвоєння дози клопідогреля з 75 до 150 мг/добу підвищувало загальний ризик кровотеч майже вдвічі (ВР 1,46; 95% ДІ 0,92–3,14; $p = 0,11$).

У 6-місячний термін загальна частота геморагічних проявів майже в 4 рази була вищою в 1-й групі (ВІШ 3,8; 95%, ДІ 2,01–6,85; $p < 0,001$). За кількістю малих геморагічних ускладнень поміж групами пацієнтів, які приймали клопідогрель у різних дозах, закономірна перевага була на боці нижчої дози. В 1-й групі виявлено більш ніж

Таблиця 6

Частота геморагічних ускладнень за прийому клопідогреля протягом 6 міс в складі комбінованої антитромботичної терапії у хворих похилого та старечого віку

Ускладнення	1-й місяць		χ^2 ; p	6-й місяць		χ^2 ; p
	1-ша група	2-га група		1-ша група	2-га група	
Кровоточивість ясен	11 (13,1%)	7 (5,9%)	2,29; 0,13*	18 (21,4%)	9 (6,8%)	6,9; 0,009
Гематоми в місці ін'єкції	15 (17,9%)	13 (11,0%)	1,92; 0,17	10 (11,9%)	7 (16,1%)	2,23; 0,13
Малі кровотечі	26 (31%)	20 (16,9%)	5,47; 0,02	28 (33,3%)	16 (14,5%)	11,3; 0,001
ШКК	0	0	–	2 (2,4%)	1 (0,8%)	–
Геморагічний інсульт	0	0	–	0	0	–
Носові кровотечі	0	1 (0,8%)	0; 1,0	4 (4,8%)	1 (0,8%)	3,1; 0,078
Аногенітальні кровотечі	0	0	0	1 (1,2%)	0	–
Макрогематурія	3 (3,6%)	1 (0,8%)	0,73; 0,39*	3 (3,6%)	1 (0,8%)	–
Зниження рівня Нь нижче 100 г/л	5 (6,0%)	3 (2,4%)	0,74; 0,39*	8 (9,6%)	8 (6,8%)	0,09; 0,767*
Великі кровотечі	8 (9,5%)	5 (4,2%)	1,48; 0,23*	19 (22,6%)	12 (10,2%)	5,85; 0,016
Разом	34 (40,5%)	25 (21,2%)	8,83; 0,003	47 (55,9%)	28 (23,7%)	19,8<0,001

Примітка. * – χ^2 з поправкою Йетса.

трикратне зростання відносного ризику розвитку гематом на місці ін'єкцій, кровоточивості ясен тощо (ВШ 3,2; 95% ДІ 1,6–6,34; $p=0,001$).

Особливу увагу під час призначення комплексної антитромбоцитарної терапії необхідно приділяти розвитку великих геморагічних ускладнень, з огляду не тільки на труднощі ефективного усунення кровотеч, а й необхідності відміни клопідогреля, що підвищує ризик розвитку ішемічних ускладнень ГІМ. Великі кровотечі в нашому дослідженні визначено у 19 (53,5%) пацієнтів 1-ї групи та у 12 (40,7%) – 2-ї. І хоча результати досліджень ALBION та ISAR-CHOICE не довели достовірного збільшення кількості значних геморагій за використання клопідогреля у навантажувальній дозі 300, 600 або 900 мг/добу [5, 7], в нашому дослідженні відносний ризик розвитку геморагічного інсульту, значних носових, аногенітальних кровотеч, макрогематурії або асимптомного зниження рівня Нб нижче 100 г/л був більш ніж у 2 рази вищим у 1-й групі (див. табл. 6) (ВШ 2,2; 95% ДІ 1,19–5,59; $p=0,016$). Іншими словами, призначення 150 мг клопідогреля замість 75 мг/добу додатково призводить до розвитку значної кровотечі в одного з 8 хворих протягом 6 міс лікування. Користь додаткового пригнічення агрегації тромбоцитів при використанні більш високої дози клопідогреля не було підтверджено G. De Luca (2008) за даними багатофакторного аналізу [6]. Разом з тим не виявлено негативного впливу подвійної дози клопідогреля у складі комбінованої антитромбоцитарної терапії на кількість тромбоцитів.

Враховуючи практичну доцільність, було розроблено композитний показник користь/безпека використання того чи іншого антикоагулянтного засобу, який включав випадки серцево-судинної смерті, реінфаркту, ПІС, загострення дисциркуляторної енцефалопатії, наявність великих кровотеч (геморагічний інсульт, шлунково-кишкові та аногенітальні кровотечі, макрогематурія, анемія або тромбоцитопенія) (рис. 4).

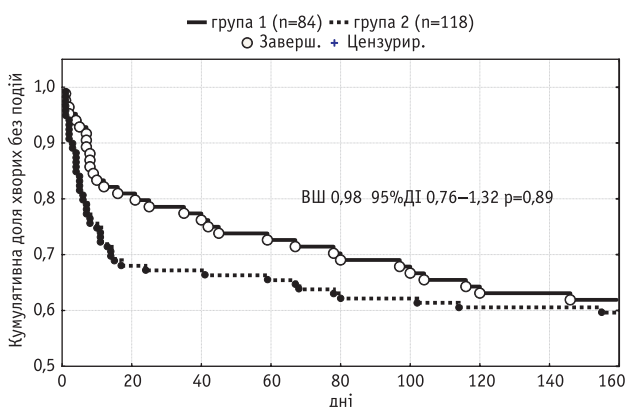


Рис. 4. Композитна точка користь/ризик під впливом терапії клопідогрелем 150 мг на добу

За композитною кінцевою точкою користь/безпека ефективний вплив клопідогреля в дозі 150 мг відзначено тільки в перші 30–40 днів лікування. В подальшому достовірний протекторний ефект високих доз препарату в попередженні серцевої смерті, реінфаркту, нестабільної

стенокардії або ішемічного інсульту зберігався, однак у разі приєднання випадків великих геморагічних ускладнень (геморагічний інсульт, шлунково-кишкові або аногенітальні кровотечі, макрогематурія чи зниження рівня Нб нижче 100 г/л) клінічна ефективність препарату майже нівелювалася (див. рис. 4).

За композитною кінцевою точкою користь/ризик використання клопідогреля в дозі 150 мг/добу не впливало на зниження ризику смерті, реінфаркту, інсульту або великого геморагічного випадку (ВШ 1,02; 95% ДІ 0,73–1,4; $p=0,89$) протягом 6 міс лікування.

Наші результати узгоджуються з попередніми даними дослідження CURRENT/OASIS-7, що також демонструють зниження частоти несприятливих подій після призначення клопідогреля в дозі 150 мг/добу протягом першого тижня і 75 мг/добу після 7-го дня (після прийому препарату в насичувальній дозі 600 мг) у 14 тис. хворих з ГКС, яким у ранній термін виконали ангіопластику. Призначення клопідогреля в складі комбінованої антитромбоцитарної терапії сприяло достовірному (на 14%; $p=0,039$) зниженню ризику кардіальних тромботичних ускладнень (смерті, реінфаркту або інсульту) [5, 8]. Разом з тим тривале пригнічення коагуляційно-тромбоцитарного гемостазу негативно впливало на розвиток геморагічних ускладнень. Якщо протягом першого місяця лікування частота великих кровотеч у групах була недостовірною, то в подальшому, протягом 6 міс, визначено достовірну перевагу щодо безпеки клопідогреля в дозі 75 мг/добу.

Висновки

1. Прийом клопідогреля в подвійній дозі (150 мг/добу) протягом 1 міс лікування ГІМ асоціюється з більшим пригніченням агрегації тромбоцитів, скорішим відновленням ендотеліальної функції, що проявляється в достовірному зниженні частоти серцево-судинної смерті, реінфаркту, інсульту або ранньої ПІС на 50,8% (ВШ 0,49; 95% ДІ 0,26–0,93; $p=0,03$). Це дозволяє прогнозувати попередження одного додаткового випадку несприятливих подій при лікуванні 8 хворих з ГІМ.

2. Більш швидке та інтенсивне пригнічення агрегації тромбоцитів при використанні клопідогреля у високій дозі протягом 1 міс лікування не призводить до достовірного збільшення кількості великих геморагічних ускладнень ($\chi^2=1,48$; $p=0,23$).

3. Збереження позитивного ефекту клопідогреля в дозі 150 мг для попередження несприятливих подій протягом 6 міс на 41,7% пов'язане з достовірним зниженням рівня плазматичних маркерів запалення (фібриноген, С-РП) та прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ТНФ- α), що носило дозозалежний характер.

4. Значні зміни коагулянтно-тромбоцитарної ланки гемостазу за тривалого призначення клопідогреля в дозі 150 мг/добу в порівнянні з дозою 75 мг/добу зумовлює підвищення частоти розвитку великих геморагічних ускладнень, нівелюючи позитивний ефект зменшення кількості смертей, повторних випадків інфаркту міокарда, інсульту та нападів нестабільної стенокардії. За композитною кінцевою точкою користь/ризик (серцево-

судинна смерть, реінфаркт або інсульт, нестабільна стенокардія, шлунково-кишкові або аногенітальні кровотечі, макрогематурія чи зниження рівня Hb нижче 100 г/л) ефективність клопидогрелю у високій дозі була співставною з такою за прийому препарату в дозі 75 мг/добу.

Список літератури

1. Батушкін В.В. Вплив різних режимів призначення клопидогрелю на зміни судинно-тромбоцитарного та гемокоагуляційного гемостазу у хворих на гострий інфаркт міокарда похилого та старечого віку / В.В. Батушкін // Ліки України. – 2008. – № 9. – С. 48–54.
2. Батушкін В.В. Особливості порушення судинно-тромбоцитарного та коагуляційного гемостазу при гострому коронарному синдромі у хворих похилого віку та шляхи його корекції / В.В. Батушкін // Лабор. діагностика. – 2007. – № 4. – С. 7–14.
3. Лишневская В.Ю. Антитромбоцитарная терапия – современные аспекты / В.Ю. Лишневская // Новости медицины и фармации. Кардиология. – 2009. – № 274. – С. 65–70.
4. Antiplatelet and antithrombotic prescribing guide. – PDR, 2008. – 270 p.
5. Bates E.R. Loading, pretreatment and individual variability issues with clopidogrel dosing / E.R. Bates, W.C. Lau, B.E. Bleske // Circulation. – 2005. – Vol. 111. – P. 2557–2559.
6. De Luca G. Adjunctive antithrombotic therapy during primary percutaneous intervention // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 10 (suppl. J). – P. J2–J4.
7. Ibanez B. Pharmacology of thienopyridines: rationale for dual pathway inhibition / B. Ibanez, G. Vilahur, J.J. Badimon // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 8 (suppl. G). – P. G3–G9.
8. Poor responsiveness to clopidogrel: drug-specific or class-effect mechanism? / G. Campo, W. Valgimigli, D. Gemmati et al. // JACC. – 2007. – Vol. 50. – P. 1132–1137.
9. A double-blind, randomized study on platelet aggregation in patients treated with daily dose of 150 or 75 mg clopidogrel for 30 days / N. Von Beckerath, A. Kastrati, A. Wiecek et al. // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 1814–1819.
10. Xiao Z. Clopidogrel inhibits platelet-leukocyte interactions and thrombin receptor agonist peptide-induced platelet activation in patients with acute coronary syndrome / Z. Xiao, P. Theroux // JACC. – 2004. – Vol. 43. – P. 1982–1988.

Сосудисто-тромбоцитарное и противовоспалительное влияние клопидогреля в высоких дозах на ранний и отсроченный прогноз острого инфаркта миокарда

В.В. Батушкін, А.И. Гема, В.В. Кузьменко, В.Л. Мальчевский, Т.С. Чичерова

РЕЗЮМЕ. Изучены особенности сосудисто-тромбоцитарного и противовоспалительного влияния клопидогреля в дозе 150 мг/сут в сравнении с 75 мг/сут в отношении улучшения раннего и отдаленного прогноза острого инфаркта миокарда у 202 больных. Прием клопидогреля в удвоенной дозе (150 мг/сут) в первый месяц лечения ассоциируется с бóльшим торможением агрегации тромбоцитов, более быстрым восстановлением функции эндотелия, что приводит к достоверному снижению частоты сердечно-сосудистой смерти, реинфаркта, инсульта или ранней постинфарктной стенокардии на 50,8% (отношение шансов 0,49; 95% доверительный интервал 0,26–0,93; $p=0,03$). Это позволяет предупредить один дополнительный случай неблагоприятных событий у 8 больных при замене обычной дозы клопидогреля на удвоенную. Более интенсивное и быстрое угнетение агрегации тромбоцитов при использовании клопидогреля в высокой дозе не приводит к достоверному увеличению количества больших геморрагических осложнений в течение 1 мес лечения ($\chi^2=1,48$; $p=0,23$). Сохранение положительного эффекта клопидогреля в дозе 150 мг/сут в предупреждении неблагоприятных событий в течение 6 мес на 41,7% связано с достоверным снижением уровня плазменных маркеров воспаления и провоспалительных цитокинов.

Значительные изменения коагуляционно-тромбоцитарного звена гемостаза при длительном приеме клопидогреля в дозе 150 мг/сут в сравнении с дозой 75 мг/сут приводит к более высокой частоте развития больших геморрагических осложнений, которые в сумме невелируют положительный эффект в уменьшении количества смертей, случаев повторного инфаркта миокарда, инсульта и приступов нестабильной стенокардии.

Ключевые слова: клопидогрель в высоких дозах, изменения тромбоцитарно-плазменного гемостаза, эндотелиальная дисфункция, плазменные маркеры воспаления, провоспалительные цитокины, ранний и отсроченный прогноз острого инфаркта миокарда.

Vessel platelets and anti-inflammatory effects of high clopidogrel doses on early and postponed prognosis of acute myocardial infarction

V.V. Batushkin, A.I. Gema, V.V. Kuzmenko, V.L. Malchevsky, T.S. Chicherova

SUMMARY. We have studied vessel platelets and anti-inflammatory influences of clopidogrel, in the dose 150 mg versus 75 mg daily, on the improvement of early and postponed prognosis of acute myocardial infarction in 202 patients. During first month of treatment, clopidogrel administration (double dose, 150 mg daily) led to marked platelets aggregation inhibition and faster endothelium function recovery. This in turn reduced significantly (by 50.8%) the occurrence of cardiovascular death, re-infarction, stroke and early post-infarction angina pectoris (OR 0.49; 95% CI 0.26–0.93, $p=0.03$). With double versus usual clopidogrel dose we managed to prevent one additional case of adverse events in 8 patients. More intensive and fast inhibition of platelets aggregation by using high clopidogrel doses failed to significantly increase the number of essential haemorrhagic complications within one-month treatment time ($\chi^2=1.48$; $p=0.23$). Six-month maintenance of positive effects of clopidogrel (by 41.7%) in the dose of 150 mg/daily for prevention of adverse events occurred due to significant reduction of plasma inflammation markers and proinflammatory cytokines. Considerable changes of the coagulative-platelet hemostasis owing to a prolonged use of clopidogrel, in the dose 150 mg versus 75 mg daily, has led to the higher frequency of development of gross hemorrhagic complications which, taken together, leveled off positive effects in reducing number of cardiovascular deaths, re-infarctions, strokes and early postinfarction anginas.

Key words: high doses of clopidogrel, changes of vessel-platelets hemostasis, endothelial dysfunction, plasma inflammation marker, proinflammatory cytokines, early and postponed prognosis of acute myocardial infarction.

Адреса для листування:

Валерій Володимирович Батушкін
Київська міська клінічна лікарня № 5
03115, Київ, вул. Відпочинку, 11

НОВИНИ

Інгібітори АПФ краще приймати на ніч

Багато лікарів рекомендують пацієнтам приймати серцеві ліки під час сніданку, однак нове дослідження показує, що препарати одного класу, а саме інгібітори АПФ, діють краще, коли приймаються на ніч, тому що вони ослаблюють дію гормону, що є найбільш активним під час сну. Автори вказують, що треба брати до уваги не тільки зручність прийому ліків, але й біоритми. Вже були проведені певні дослідження для хворих з артеріальною гіпертензією, але вплив часу прийому ліків на ремоделювання серця вивчено недостатньо. Дослідження проводились на мишах з використанням каптоприлу. Випро-

бування планується поширити на інші захворювання, режим лікування яких може бути чутливими до біоритмів.

*J. Am. Coll. Cardiol., 17 May 2011;
Vol. 57, No 20*

Звичайний фактор віку в прогнозуванні ризику виникнення серцево-судинних захворювань

Не дивлячись на те, що деякі експерти вважають вік єдиним достатнім фактором для прогнозування серцево-судинного ризику, британські дослідники з London School of Medicine and Dentistry наголошують на необхідності враховувати і інші фактори ризику виникнення сер-

цево-судинних захворювань. Зокрема, при визначенні ризику для осіб старше 55 років використання виключно тільки показника віку дає майже такий результат, як і застосування діючої системи скринінгу, яка додатково враховує тиск і холестерин. Втім втрачається можливість прогнозування для молодших груп високого ризику, наприклад, з сімейним анамнезом або діабетом. Завдяки своїй дешевизні дана модель може використовуватися в широкомасштабних програмах скринінгу, але для осіб віком від 40 до 55 років слід продовжувати застосування повної методики оцінювання ризику.
<http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0018742>

УДК 616.13-004.6+616.379-008.64 -053.9

О.В. Коркушко¹, В.Ю. Лишневская¹, Л.А. Бодрецкая¹, Г.В. Дужак¹, В.Н. Славнов², Г.А. Зубкова²¹ГУ «Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины», Киев²ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», Киев

Нарушение перфузии кожи конечностей и функции эндотелия у больных пожилого возраста с сахарным диабетом II типа и облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей

АННОТАЦИЯ

Изучено состояние микрососудистого кровотока верхних и нижних конечностей у здоровых людей 20–29 (30 человек) и 60–74 лет (31 человек), больных сахарным диабетом (СД) II типа (31 человек) и больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (ОААНК) (30 человек). Возраст больных – 60–74 года. Результаты проведенных исследований показали, что выявленные изменения со стороны микроциркуляторного русла и гемостаза у больных с СД II типа и ОААНК имеют одинаковую направленность с таковыми у здоровых людей пожилого возраста, но при этом носят более выраженный характер. У больных с СД II типа по сравнению с пожилыми здоровыми людьми и больными с ОААНК наблюдалось достоверное снижение активности локальной местной регуляции мышечного тонуса прекапилляров, снижение активности нейрогенного и миогенного компонентов спектра, уменьшение процента снижения показателя микроциркуляции при постуральной пробе, что свидетельствует о наличии первичной микроангиопатии. У больных с ОААНК наблюдается достоверное снижение капиллярного резерва и увеличение кровотока при постуральной пробе, что свидетельствует о вторичной микроангиопатии.

Ключевые слова:

сахарный диабет, атеросклероз сосудов нижних конечностей, пожилой возраст, микрососудистый кровоток.

Одним из наиболее тяжелых осложнений сахарного диабета (СД) и облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей (ОААНК) является формирование синдрома хронической критической ишемии нижних конечностей с развитием постоянной боли в покое, трофических изменений тканей вплоть до язв или гангрены пальцев или стопы, которые развиваются на фоне хронической артериальной недостаточности в комбинации с микроциркуляторной ишемией и эндотелиальной дисфункцией сосудов нижних конечностей [3, 4, 16]. Такое осложнение СД и ОААНК требует госпитализации намного чаще, чем другие осложнения этих заболеваний вместе взятые, и является одной из основных причин ин-

валидации таких больных. В патогенезе данных патологических процессов значительную роль играют хронические расстройства кровоснабжения тканей на уровне микроциркуляторного русла, наличие микрососудистой ишемии [8–10, 17].

О значении микроциркуляторных нарушений в развитии осложнений СД и ОААНК общеизвестно, но эти нарушения рассматриваются как типовой процесс, общий для указанных патологий, в то время как синдром микроциркуляторной ишемии и его патогенетические механизмы при этих заболеваниях отличаются. Так, у больных с ОААНК значительный вклад в хроническую ишемию тканей вносит уменьшение притока артериаль-

ной крови как из-за наличия гемодинамически значимого стеноза магистральной артерии за счет атеросклеротических бляшек, так и имеющихся гуморальных нарушений, дисбаланс вазоактивных эндогенных соединений, преобладание вазоспастических агентов, таких как эндотелин, ангиотензин II, катехоламины, вазопрессин и т.д., приводящих к вазоспазму и активации внутрисосудистого тромбообразования [12, 18, 24]. Нарушение перфузии тканей при ОААНК носит вторичный характер: гемодинамически значимый стеноз обуславливает необходимость компенсаторного уравнивания кровоснабжения пораженной ткани за счет микроциркуляторного русла. Поэтому на отдельных этапах развития заболевания в противоречие стандартным представлениям при атеросклерозе периферических сосудов может наблюдаться усиление кровотока на уровне микроциркуляции, что, однако, не является позитивным показателем, поскольку компенсаторные возможности микрососудов крайне ограничены и быстро истощаются [15, 19]. Другим фактором, вызывающим нарушение трофики тканей при ОААНК, является артериоловеноулярное шунтирование крови в обход питающего русла [7, 14]. Известно, что в норме при переходе из горизонтального в вертикальное положение артериальное русло кожи подвергается вазоконстрикции. Гомеостатическое значение указанной реакции состоит в оптимизации капиллярного гидростатического давления и площади поверхности капилляров для сведения фильтрации к минимуму. Несмотря на то, что венозное давление повышается, коэффициент капиллярной фильтрации снижается в основном за счет закрытия прекапиллярных сфинктеров и прекращения кровотока по некоторым капиллярам. Эта реакция является компенсаторной и служит для того, чтобы в норме при вертикальном положении тела человека не возникало отека конечностей. При ОААНК возникает ситуация, при которой в микроциркуляторном русле снижается объем циркулирующей крови за счет стеноза магистральной артерии и срабатывают компенсаторные механизмы, направленные на усиление кровотока в микроциркуляторном русле в целях уменьшения ишемических изменений в тканях конечности. У больных с ОААНК отмечаются высокие ортостатические показатели кровенаполнения микроциркуляторного русла, обусловленные снижением тонуса прекапиллярных сфинктеров и заполнением большого количества капилляров [1, 7, 15].

При СД механизм микроциркуляторных нарушений и развития ишемии тканей носит преимущественно первичный характер. В основе его лежит повреждение стенок микрососудов, а также нарушение тромбоцитарно-сосудистого и гуморального звена системы гемостаза. В стенке микрососудов нарушается водно-солевой, азотистый и энергетический обмен. В результате изменяются ионный заряд, функция, а возможно, и относительное количество эндотелиальных пор, что влияет на дифференцированную проницаемость стенки сосудов и вызывает снижение секреции эндотелиальных релаксирующих факторов, а также факторов, регулирующих тонус сосудов и состояние системы гемостаза [22, 23, 25]. Массивное поступле-

ние глюкозы в стенку сосуда в результате диабетической гипергликемии ведет к нарушению структуры базальной мембраны благодаря усиленному синтезу глюкозамингликанов и неферментативному гликозилированию белков, липидов и других компонентов сосудистой стенки. Это меняет их антигенные и функциональные характеристики, вызывает нарушение проницаемости и прочности стенки сосуда, развитие в ней иммунопатологических реакций, сужение просвета сосудов и уменьшение площади их внутренней поверхности. С гипергликемией связана активизация еще одного патобиохимического процесса, предопределяющего развитие диабетической ангиопатии [3, 4, 16]. Этим процессом является полиольный путь превращения глюкозы в эндотелии сосудов, базальной мембране, перидитах и клетках сетчатки и почечных клубочков. Накопление сорбитола и фруктозы в стенках сосудов влияет на осмотическое равновесие и ведет к развитию отека, сужению просвета микрососудов и углублению в них дистрофических процессов. Развитие ангиопатии у больных с СД способствует также сдвиг в системе гемостаза в сторону гиперкоагуляции. Нарушения гемостаза при этом имеют комплексный характер. Усиливаются агрегационная активность тромбоцитов и эритроцитов, антиагрегационный потенциал эндотелия; снижается антикоагулянтная и фибринолитическая активность крови. Концентрация вазоактивных и тромбогенных производных арахидоновой кислоты – простагландинов и тромбоксанов в крови повышается, одновременно снижается содержание веществ, обладающих антиагрегационным и антитромбогенным действием [3–6, 27].

Таким образом, как свидетельствуют представленные данные, нарушение кровотока в микрососудах является сложным процессом, который требует особых подходов к определению механизма развития ишемического синдрома в зависимости от типа основного патологического процесса и его стадии. Особое значение такой подход имеет для лиц пожилого возраста в связи с наличием возрастных предпосылок к развитию микрососудистых расстройств. Усовершенствование методов диагностики микрососудистых нарушений является важной задачей современной медицины, решение которой позволит значительно улучшить качество жизни и увеличить ее продолжительность у больных с сосудистыми расстройствами [8–10, 15].

С учетом важной роли микрососудистого звена в развитии ишемических изменений при патологических процессах у лиц пожилого возраста настоящая работа посвящена изучению состояния микрососудистого кровотока верхних и нижних конечностей и его компонентов (эндотелиального, тромбоцитарного, реологического, коагуляционного) у здоровых людей 20–29 и 60–74 лет, а также у больных пожилого возраста (60–74 года) с СД II типа и ОААНК.

Материалы и методы исследования

В процессе выполнения работы был обследован 61 человек, из них практически здоровые люди в возрасте

60–74 лет – 31 человек (16 женщин и 15 мужчин) и 20–29 лет – 30 человек (12 женщин и 18 мужчин); 31 больной с СД II типа (18 женщин и 13 мужчин), 30 – с ОААНК 2–3-й стадии по классификации Фонтейна (21 мужчина и 9 женщин). В группы практически здоровых были включены лица, у которых на основании тщательного обследования (ЭКГ, ВЭМ, эхоКГ, холтеровского мониторирования ЭКГ, Рё-графии органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, анализов крови и мочи) был исключен диагноз ИБС, а также отсутствовали острые и хронические заболевания другой этиологии. Из обследования исключались люди с указанными в анамнезе заболеваниями, способными повлиять на результаты проводимого исследования. В группу больных с СД II типа (без нарушений магистрального кровотока) и ОААНК (стеноз магистральной артерии нижней конечности 50% и более) включали пациентов, которым предварительно было проведено доплерографическое исследование артерий нижних конечностей.

Для решения поставленных задач было изучено состояние кровотока в микрососудах кожи верхних и нижних конечностей, а также функциональное состояние эндотелия. **Состояние кровотока в микрососудах** оценивали путем изучения объемной скорости кожного кровотока методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на двухканальном лазерном доплеровском флоуметре ЛАКК-2 (Россия) в области средней трети внутренней поверхности предплечья и нижней трети внутренней поверхности голени. Уровень микроциркуляторного кровотока оценивали как среднеарифметическое значение показателя микроциркуляции (ПМ), измеряемое в «перфузионных единицах» (п. ед.). Для расчета резерва капиллярного кровотока (РКК) больным проводили окклюзионную пробу на предплечье и голени с пережатием магистральной артерии манжеткой тонометра на 30 с, уровень давления в которой нагнетали на 50 мм рт. ст. выше, чем систолическое АД исследуемого. После прекращения окклюзии оценивался пик ПМ во время реактивной гиперемии, время (Т) пика реакции и дельта ПМ. РКК рассчитывался как отношение ПМмакс. к ПМисх. и выражался в процентах.

Факторы контроля микроциркуляции активные (непосредственно воздействующие на систему микроциркуляции): эндотелиальный (Э), миогенный (М) и нейрогенный (Н) механизм регуляции сосудистого тонуса, реализуемые через влияния на мышечный компонент сосудистой стенки, и пассивные (вызывающие колебания кровотока вне системы микроциркуляции): пульсовая волна (П) со стороны артериального кровотока и приносящее действие «дыхательного насоса» (Д) со стороны вен изучались методом анализа частотных компонентов кривой лазердоплерфлюограммы. Диагностические значения волн состоят в диапазоне: П – 0,8–1,6 Гц, Д – 0,15–0,4 Гц, М – 0,07–0,15 Гц, Н – 0,02–0,052 Гц, Э – 0,0095–0,02 Гц. При анализе спектра лазердоплерфлюограммы выделяют также колебания HF, соответствующие дыхательному, LF – пульсовому и CF – миогенному компоненту спектра регуляции микрососудистого кровотока.

Для изучения **центральных и местных механизмов регуляции** микрососудистого тонуса проводили также дыхательную пробу: быстрый, глубокий вдох с 15-секундной задержкой дыхания на высоте глубокого вдоха. Важность этой пробы заключается в том, что при этом запускается вазомоторный рефлекс, вызывающий кратковременную констрикцию артериол и кратковременное уменьшение кожного кровотока. Вазоконстрикторный эффект при этом связан с активностью периферической симпатической иннервации и позволяет оценить вклад активных механизмов регуляции в обеспечение микрососудистого кровотока конечностей. Оценивали ПМ, ПМмакс., Т пика реакции, дельта ПМ. Постуральную пробу проводили методом опускания конечности исследуемого ниже уровня сердца на 1 мин с последующим пассивным укладыванием в исходное положение. Данная проба позволяет оценить веноартериолярные реакции, осуществляющиеся за счет собственной чувствительности прекапиллярных сфинктеров к внутрисосудистому давлению и отражает местную пассивную регуляцию кожного кровотока. Оценивали ПМ, ПМмакс., Т пика реакции, дельта ПМ.

Исходя из анализа данных ПМ, РКК, показателей окклюзионной дыхательной и постуральной пробы выделяли нормоциркуляторный, гиперемический, спастический и застойный типы кровотока [12].

Функциональное состояние эндотелия оценивали методом изучения его сосудодвигательной функции при проведении лазерной доплеровской флоуметрии с помощью прибора ЛАКК-ТЕСТ и лазерного доплеровского флоуметра ЛАКК-2 (Россия) и также проб с ацетилюрином и нитроглицерином. Пробы осуществляли введением 0,1% раствора в область средней трети внутренней поверхности предплечья и нижней трети внутренней поверхности голени с помощью йонофореза (силой тока 50 мкА) в течение 3 мин. Первая из этих проб характеризует способность эндотелия к синтезу эндотелиальных факторов релаксации (эндотелийзависимая вазодилатация), а вторая – характеризует эндотелийнезависимую вазодилатацию, так как нитроглицерин является донором NO, который непосредственно вызывает расслабление гладкомышечной ткани сосудов. Запись кровотока проводили непрерывно в течение всей пробы, оценивали ПМ, ПМмакс., Т пика реакции, дельта ПМ.

Состояние периферического кровообращения было изучено у 18 больных с СД II типа и 14 больных с ОААНК методом ангиографии нижних конечностей. В качестве радиоактивного индикатора использовали ^{99m}Tc . Кровоток в нижних конечностях (голень, стопа) оценивали с помощью анализа кривой прохождения первой волны концентрированной активности препарата, оценивали Т быстрое – время прохождения изотопа по артериям крупного калибра нижней конечности, Т медленное – время прохождения изотопа по микроциркуляторному руслу, Т максимальное – время насыщения тканей изотопом. Состояние периферических артериол, капилляров и венул в целом оценивали методом скинтиграфии нижних конечностей по насыщению тканей стопы изотопом.

Полученные данные обработаны методами вариационной статистики с помощью компьютерной программы «Excel for Windows-982» и «Statistica 6.0» (StatSoft, США). Используются следующие методы статистического анализа: ANOVA, t-тест, корреляционный и регрессионный анализ.

Результаты исследования и их обсуждение

Для исследования состояния микроциркуляторного русла наиболее доступными и удобными являются сосуды кожи, а полученные результаты отражают аналогичные изменения в системе микроциркуляции всего организма, как при старении, так и при развитии сосудистой патологии. В качестве модели первичной микроангиопатии изучены больные СД II типа, у которых был сохранен магистральный кровоток в конечностях, а как модель вторичной микроангиопатии исследовали больных с ОААНК с предварительно диагностированным стенозом магистральной артерии нижней конечности на 50% и более, у которых наблюдалось хроническое снижение объема поступления крови в микроциркуляторное русло.

При анализе состояния кровотока в микрососудах конечностей в первую очередь обращает на себя внимание снижение общего ПМ, характеризующего состояние базального микроциркуляторного кровотока кожи конечностей. Имеющиеся достоверные возрастные различия и снижение уровня базального кровотока в коже при СД и ОААНК характеризуют усиление артериолярного сосудистого тонуса и снижение перфузионного микроциркуляторного кровотока как на верхней, так и на нижней конечности. Наблюдаемое снижение ПМ на руке и в более выраженной степени на ноге свидетельствует об исходном снижении кровоснабжения и кислородообеспечения тканей при старении и различных патогенетических типах сосудистой патологии (табл. 1). Окклюзионная проба с изучением реактивной гиперемии при максимальном заполнении кровью сосудов микроциркуляции позволяет оценить капиллярный резерв по приросту ПМ. Постокклюзионная реактивная гиперемия является нейрогенной реакцией, осуществляющейся за счет высвобождения нейронального оксида азота, индуцирующего синтез эндотелиального, который, в свою очередь действуя на гладкомышечные клетки, вызывает вазодилатацию. Как видно из табл. 1, ΔПМ с возрастом достоверно

снижается, а у больных с СД II типа и ОААНК отражает сниженную реактивность микроциркуляторного русла на окклюзионную ишемию. Уменьшение РКК на конечностях пожилых людей и в большей степени при разных патогенетических типах сосудистой патологии подтверждает наличие нарушений кровотока в сосудах микроциркуляторного русла, однако может быть расценено как попытка нормализации кровотока за счет дополнительного раскрытия резервных капилляров, в результате чего возможно достижение позитивного результата за счет увеличения плотности капилляров.

У больных с СД наблюдалось снижение ПМ, менее выраженное на верхней и более выраженное на нижней конечности, что свидетельствует о дальнейшем ухудшении кровоснабжения и кислородообеспечения тканей при данном заболевании (см. табл. 1).

У больных с ОААНК наблюдается достоверное снижение РКК как на предплечье, так и на голени, объясняемое тем, что при этой патологии происходит раскрытие большого количества капилляров в целях компенсации недостатка магистрального кровотока как результат стеноза магистральной артерии конечности. Снижение РКК на руке у больных с ОААНК свидетельствует о том, что наличие атеросклеротической бляшки в магистральной артерии нижней конечности у них является локальным отражением общего атеросклеротического процесса. Подтверждением могут служить также данные, свидетельствующие о том, что РКК зависит от степени стеноза магистральной артерии нижней конечности [7, 15]. На рис. 1 показано, что у больных с ОААНК РКК тем ниже, чем выше степень стеноза бедренной артерии ($r=0,87$).

Как указывалось выше, большое значение в состоянии микрососудистого русла имеет регуляция микрососудистого кровотока. Изучение нейрогуморальных влияний на работу активных и пассивных механизмов регуляции тонуса микрососудов можно определять с помощью анализа амплитуды колебаний лазердоплерофлюограммы. Выделяют пульсовые (П), дыхательные (Д), миогенные (М), нейрогенные (Н) и эндотелиальные (Э) компоненты частотного спектра. Также различают высокочастотные (HF), средне- (CF) и низкочастотные (LF) колебания спектра, соответствующие дыхательным, пульсовым и миогенным волнам [12]. Амплитуда

Таблица 1
Состояние кровотока в микрососудах кожи верхних и нижних конечностей у здоровых людей разного возраста, больных с СД II типа и ОААНК

Показатель	Предплечье				Голень			
	Здоровые 20–29 лет	Здоровые 60–79 лет	СД II типа	ОААНК	Здоровые 20–29 лет	Здоровые 60–79 лет	СД II типа	ОААНК
ПМ, п. ед.	4,34±0,09	4,11±0,11	3,34±0,11*	2,91±0,12**	4,30±0,08	3,88±0,09	3,08±0,11*.*	2,67±0,13*.*
ΔПМ макс., п. ед.	12,85±0,18	10,52±0,19	7,86±0,11*	5,72±0,10**	11,85±0,13	8,42±0,10	6,10±0,11*	4,76±0,09*.*
РКК, %	196,3±9,4	156,3±4,4	135,4±7,4*	96,9±6,9**	175,7±3,9	117,1±4,2	98,3±5,4*.*	78,4±5,9*.*

Примечания: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$ по отношению к группе пожилых людей; # – $p<0,05$ по отношению к кровотоку на предплечье; ПМ – показатель микроциркуляции в исходном состоянии; ΔПМ макс. – сдвиг показателей микроциркуляции на пике реактивной гиперемии после окклюзии 30 с; РКК – резерв капиллярного кровотока.

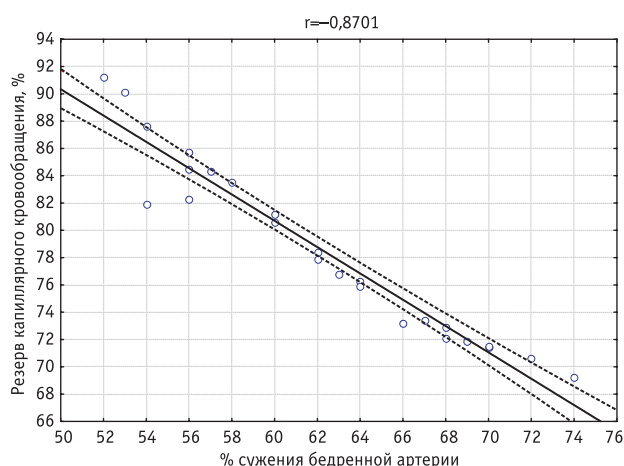


Рис. 1. Зависимость РКК от степени стеноза магистральной артерии нижней конечности у больных с ОААНК

пульсовой волны, приносящейся в микроциркуляторное русло со стороны артерий, характеризует тонус резистивных сосудов. Достоверное увеличение амплитуды СФ и П при старении, а также у больных с различными патогенетическими типами сосудистой патологии (табл. 2, 3) свидетельствует о снижении эластичности сосудистой стенки при развитии возрастного атеросклероза и сахарного диабета [20, 26].

Дыхательные волны (Д, HF) в сосудах микроциркуляторного русла обусловлены динамикой венозного давления при легочной механической активности и

являются пассивным механизмом регуляции веноулярного тонуса. У больных исследуемых нами групп обращает на себя внимание достоверное, по сравнению с молодыми людьми, увеличение дыхательных волн, свидетельствующее о снижении давления в венозном отделе микроциркуляторного русла и ухудшении оттока крови из него. Увеличение вклада пассивных механизмов модуляции перфузии (дыхательных и пульсовых волн) при старении и в большей степени у больных с СД II типа и ОААНК свидетельствует о возрастании жесткости и снижении растяжимости сосудов при данной патологии. В отличие от пассивных механизмов регуляции сосудистого тонуса, возрастающих при старении и сосудистой патологии, мы наблюдали снижение вклада активных механизмов (миогенного и нейрогенного), особенно на нижних конечностях и при развитии сосудистой патологии (см. табл. 2, 3). Миогенный (М, LF) тонус как крупных, так и микрососудов является основным звеном контроля кровотока, и интенсивность колебаний в данном спектре характеризует периферическое сопротивление. Уменьшение вазомоторных амплитуд данного спектра при старении и у больных с различными патогенетическими типами сосудистой патологии свидетельствует о повышении мышечного сопротивления и, следовательно, о снижении микроциркуляторного кровотока. Особо важное значение для развития гипоксических, а затем и ишемических изменений тканей при СД II типа и ОААНК имеет тонус прекапилляров, регулирующих приток крови в микроциркуляторное русло. Согласно полученным дан-

Таблица 2

Частотные характеристики кровотока в микрососудах кожи верхних и нижних конечностей у здоровых людей разного возраста, больных с СД II типа и ОААНК

Показатель	Предплечье				Голень			
	Здоровые 20–29 лет	Здоровые 60–79 лет	СД II типа	ОААНК	Здоровые 20–29 лет	Здоровые 60–79 лет	СД II типа	ОААНК
LF	0,78±0,02	0,62±0,01	0,45±0,02**	0,56±0,02*	0,68±0,02	0,42±0,02	0,39±0,02*	0,35±0,02*#
HF	0,28±0,01	0,22±0,01	0,25±0,02	0,40±0,03*	0,27±0,03	0,26±0,01	0,39±0,01*#	0,45±0,03*
CF	0,17±0,01	0,14±0,02	0,34±0,02*	0,35±0,03*	0,16±0,01	0,19±0,01	0,28±0,02*#	0,36±0,03*

Примечания: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ по отношению к группе пожилых людей; # – $p < 0,05$ по отношению к кровотоку на предплечье; LF – низкочастотные колебания; HF – высокочастотные колебания; CF – колебания средней частоты.

Таблица 3

Состояние активных и пассивных механизмов регуляции сосудистого тонуса в микрососудах кожи верхних и нижних конечностей у здоровых людей разного возраста, больных с СД II типа и ОААНК

Показатель	Предплечье				Голень			
	Здоровые 20–29 лет	Здоровые 60–79 лет	СД II типа	ОААНК	Здоровые 20–29 лет	Здоровые 60–79 лет	СД II типа	ОААНК
Н	0,26±0,01	0,20±0,02	0,17±0,02*	0,24±0,03	0,23±0,03	0,14±0,01	0,10±0,03*#	0,15±0,02*#
М	0,24±0,01	0,20±0,01	0,15±0,03*	0,23±0,04	0,16±0,01	0,13±0,02	0,10±0,02*#	0,12±0,03*#
Д	0,07±0,02	0,1±0,01	0,17±0,02*	0,19±0,01**	0,07±0,02	0,12±0,01	0,25±0,04**#	0,23±0,02**#
П	0,13±0,01	0,19±0,02	0,31±0,04*	0,32±0,03*	0,15±0,03	0,21±0,03	0,25±0,04*#	0,26±0,02*#
Э	0,42±0,01	0,21±0,01	0,17±0,03*	0,13±0,01**	0,44±0,02	0,13±0,04	0,13±0,03*#	0,10±0,01*#

Примечания: Н – нейрогенный компонент спектра, М – миогенный, Д – дыхательный, П – пульсовой, Э – эндотелиальный; * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ по отношению к группе пожилых людей; # – $p < 0,05$ по отношению к кровотоку на предплечье.

ным (см. табл. 2, 3) наблюдается достоверное снижение активности локальной местной регуляции мышечного тонуса прекапилляров при старении и сосудистых патологиях, причем эти изменения больше выражены при СД II типа. Аналогичные изменения наблюдаются при изучении нейрогенного спектра колебаний сосудистого тонуса. Природа нейрогенных колебаний связана с низкочастотными симпатическими адренергическими влияниями на гладкомышечную ткань артериол и артериоларных участков артериовенулярных анастомозов симпатических волокон, иннервирующих сосуды [1, 11, 12]. Снижение активности нейрогенного компонента спектра при старении и разных патогенетических типах сосудистой патологии подтверждает вышесказанное, указывает на усиление сопротивления кровотоку по артериолам и косвенно отражает усиление сброса по артериоловенулярному шунту, как было показано ранее [8–10, 14]. Снижение амплитуды Н у больных СД II типа может также свидетельствовать о том, что нарушение микроциркуляции при данной патологии во многом связано и с неврологическими расстройствами, в частности, с развитием диабетической полинейропатии [2].

Полученные данные характеризуют наличие атеросклеротических изменений сосудистой стенки в старшей возрастной группе (увеличение амплитуды пульсовой волны) и нарушение оттока крови из микрососудистого русла (увеличение амплитуды дыхательной волны), что соответствует физиологическим и клиническим представлениям о возрастных изменениях состояния микроциркуляции (см. табл. 3) [8].

Уменьшение амплитуды миогенного и нейрогенного компонентов лазердоплерофлюграммы (см. табл. 3) в свою очередь свидетельствует о повышении тонуса прекапилляров, возрастании сосудистого сопротивления, что подтверждает наличие относительной симпатикотонии в старшей возрастной группе и соответствует данным, полученным нами ранее при проведении бульбарной микроскопии [9].

Важная информация о состоянии регуляторных механизмов капиллярного кровотока конечностей получена

при проведении дыхательной и ортостатической проб. Вазомоторный рефлекс, запускаемый быстрым и глубоким вдохом, вызывает вазоконстрикцию артериол и кратковременное уменьшение кровотока кожи. Этот рефлекс характеризует активацию адренергических волокон и зависит как от влияний со стороны симпатической иннервации, так и от реактивности сосудистой стенки, в связи с чем величина снижения кровотока при дыхательной пробе отражает результирующую этих двух процессов [1, 12]. Поэтому отсутствие отличий выраженности изменений перфузии на верхней конечности при проведении дыхательной пробы у молодых и пожилых людей (табл. 4) может свидетельствовать не об отсутствии изменений симпатической активности у лиц старшей возрастной группы, а о сочетании гиперсимпатикотонии с нарушением реактивности сосудов. При этом повышение симпатической активности на нижней конечности превышает снижение реактивности микрососудов. Схожие изменения микроциркуляторного звена у больных с СД отражены в литературе [3, 4]. У больных с СД II типа и ОААНК достоверно более низкая реакция на дыхательную пробу, что, вероятно, связано с исходным спазмом приносящих микрососудов [11, 15]. Снижение реактивности микроциркуляторного звена больше выражено у больных с СД II типа на нижней конечности и у больных с ОААНК как на руке, так и на ноге (см. табл. 4).

Постуральная проба позволяет оценить веноартериальные реакции, осуществляющие регуляцию кожного кровотока. При опускании конечности ниже уровня сердца уменьшается венозный отток и может отмечаться ретроградный ток крови в посткапиллярные отделы сосудистого русла, увеличивается венозное давление [1, 12]. В нормальных условиях, если венозное давление возрастает, кровоток в большинстве капилляров прекращается вследствие закрытия прекапиллярных сфинктеров, коэффициент капиллярной фильтрации падает. Эта реакция осуществляется преимущественно за счет собственной чувствительности капиллярных сфинктеров к внутрисосудистому давлению (миогенная эндотелийнезависимая дилатация) [1, 12]. Использование этого теста

Таблица 4
Показатели, полученные при проведении дыхательной пробы, на предплечье и голени у здоровых людей разного возраста, больных с СД II типа и ОААНК

Показатель	Предплечье				Голень			
	Здоровые 20–29 лет	Здоровые 60–79 лет	СД II типа	ОААНК	Здоровые 20–29 лет	Здоровые 60–79 лет	СД II типа	ОААНК
ПМ, п. ед.	4,39±0,09	4,16±0,20	3,24±0,11*	3,00±0,09*	4,21±0,09	3,70±0,20	3,03±0,15*	2,71±0,11*
ПМ пика реакц., п. ед.	3,30±0,12	3,14±0,10	2,64±0,16*	2,39±0,12*	3,24±0,07	2,58±0,10	2,6±0,16*#	3,03±0,14*#
Т пика реакц., с	5,9±1,24	8,7±1,30	9,3±0,31*	10,3±0,42*	6,6±1,23	9,4±1,55	11,1±0,69*#	11,1±0,53*
% ПМ	–24,9±1,60	–24,7±1,30	–18,6±1,40*	–20,3±1,19*	–23,2±1,22	–30,3±2,20	–14,3±2,10*#	–11,9±1,99*#

Примечания. Здесь и в табл. 5, 7, 8: ПМ – показатель микроциркуляции в исходном состоянии; ПМ пика реакц. – показатель микроциркуляции на пике реакции; Т пика реакц. – время развития пика реакции; % ПМ – % изменения показателя микроциркуляции на пике реакции по сравнению с исходным состоянием; # – $p < 0,05$ при сравнении с реакцией на предплечье; * – $p < 0,05$ при сравнении с группой практически здоровых пожилых людей.

наряду с выявлением эндотелиальной дисфункции, нарушением функции тромбоцитов и патологией гемостаза имеет значение для определения нарушений веноультоартериальных реакций микрососудов, что важно в диагностике микроангиопатии.

У больных с СД 2-го типа, у которых не было в анамнезе клинических признаков венозной недостаточности, наблюдалось достоверное, по сравнению с молодыми людьми, уменьшение процента снижения показателя микроциркуляции, что свидетельствует в пользу наличия микроангиопатии и спазма приносящих артериол и согласуется с представленными выше данными (табл. 5) [2]. У больных с ОААНК наблюдается положительная проба, данные которой позволяют диагностировать микрососудистые нарушения, характерные для вторичной микроангиопатии, возникающей вследствие хронической недостаточности микроциркуляторного кровотока из-за стеноза магистральной артерии, что подтверждается другими авторами [7].

На основании данных, полученных при окклюзионной, дыхательной и постральной пробе, нами были выделены типы кровотока (нормоциркуляторный, гиперемический, спастический и застойный) и рассчитано их соотношение в изучаемых группах (табл. 6).

Так, было показано, что при старении и наличии СД II типа преобладает спастический тип нарушения микроциркуляторного кровотока, при ОААНК – преимущественно застойный тип нарушения микроциркуляции.

В отличие от группы молодых людей, у которых типы кровотока и его характеристики на верхней и нижней конечностях практически не различаются, в старшей

возрастной группе и особенно у больных с различными патогенетическими типами сосудистой патологии наблюдается ухудшение микроциркуляции (в основном в нижних конечностях), что может явиться дополнительной предпосылкой для развития трофических расстройств.

Для изучения гемодинамики в нижних конечностях длительное время используется метод комплексной радионуклидной диагностики, включающий в себя радионуклидную ангиографию и сцинтиграфию с ^{99m}Tc -пертехнетатом. Метод позволяет оценить скорость кровотока в артериях и капиллярной системе нижних конечностей, а также интенсивность накопления контраста в тканях нижних конечностей, связанную с функционированием всей сосудистой системы. У исследованных нами больных мы наблюдали снижение скорости кровотока в артериях и микроциркуляторной системе стоп. Снижение скорости насыщения радиоактивным изотопом голени и стопы у больных с СД II типа и ОААНК по данным радионуклидной ангиографии нижних конечностей подтверждает изложенное выше. Так, было установлено, что у больных с СД II типа наблюдается снижение скорости прохождения изотопа как по артериям крупного калибра, так и по микроциркуляторному звену кровотока, Т быстрое (время прохождения изотопа по артериям крупного калибра) в среднем в группе больных с СД II типа составляло $14,5 \pm 3,3$ с, при ОААНК – $20,4 \pm 3,8$ с (норма $6,8 \pm 0,6$), Т медленное (микроциркуляторное звено) соответственно – $14,3 \pm 1,8$ и $23,8 \pm 5,1$ (норма $7,1 \pm 1,1$) и Т максимальное (накопление изотопа в тканях стопы) – $25,8 \pm 3,1$ и $24,8 \pm 4,3$ (норма $13,8 \pm 1,1$). По данным сцинтиграфии накопление ^{99m}Tc было понижено у 30% больных

Таблица 5

Данные постральной пробы, проведенной на предплечье и голени у здоровых людей разного возраста, больных с СД II типа и ОААНК

Показатель	Предплечье				Голень			
	Здоровые 20–29 лет	Здоровые 60–79 лет	СД II типа	ОААНК	Здоровые 20–29 лет	Здоровые 60–79 лет	СД II типа	ОААНК
ПМ, п. ед.	$4,43 \pm 0,15$	$4,23 \pm 0,14$	$3,26 \pm 0,15^*$	$2,95 \pm 0,13^*$	$4,37 \pm 0,21$	$3,92 \pm 0,16$	$2,96 \pm 0,12^{* \#}$	$2,74 \pm 0,16^*$
ПМ пика реакц., п. ед.	$2,82 \pm 0,11$	$3,33 \pm 0,20$	$2,73 \pm 0,17$	$3,37 \pm 0,15^*$	$3,61 \pm 0,25$	$3,34 \pm 0,19$	$2,70 \pm 0,11^*$	$3,35 \pm 0,14$
Т пика реакц., с	$21,8 \pm 1,30$	$25,4 \pm 1,50$	$30,8 \pm 1,40^*$	$31,3 \pm 1,25^*$	$19,4 \pm 2,50$	$39,8 \pm 1,60$	$44,7 \pm 1,30^*$	$39,9 \pm 2,19^*$
% ПМ	$-36,4 \pm 1,78$	$-21,5 \pm 1,22$	$-6,45 \pm 1,18^{**}$	$14,5 \pm 1,34^{**}$	$-17,6 \pm 1,36$	$-14,9 \pm 1,30$	$-8,9 \pm 0,90^{**}$	$22,3 \pm 1,11^{** \#}$

Примечания: * – $p < 0,05$ при сравнении с группой практически здоровых пожилых людей; ** – $p < 0,001$ при сравнении с группой практически здоровых пожилых людей; # – $p < 0,05$ при сравнении с реакцией на предплечье.

Таблица 6

Гемодинамические типы микроциркуляции у здоровых людей разного возраста, больных с СД II типа и ОААНК

Тип микроциркуляции	Предплечье				Голень			
	Здоровые 20–29 лет	Здоровые 60–79 лет	СД II типа	ОААНК	Здоровые 20–29 лет	Здоровые 60–79 лет	СД II типа	ОААНК
Нормоциркуляторный, %	95	30	15	0	95	15	0	0
Гиперемический, %	0	15	5	15	0	20	5	15
Спастический, %	5	55	35	5	5	45	35	5
Застойный, %	0	0	45	80	0	10	60	80

с СД II типа и у 65% – с ОААНК, что свидетельствует о снижении темпов насыщения за счет нарушения кровоснабжения конечностей у исследованных больных и отражает состояние как периферических артериол, так и венул микроциркуляторного звена кровотока. Нормальные скинтиграммы нижних конечностей больных с различными типами сосудистой патологии могут свидетельствовать как о наличии компенсаторных механизмов кровоснабжения нижних конечностей, так и о наличии явлений венозного застоя, ведущего к нарастанию активности тканей.

Таким образом, у исследуемых больных было установлено, что при СД 2-го типа и ОААНК имеется недостаточность микроциркуляторного кровотока, обусловленная наличием микроангиопатии. Прогрессирование этих изменений приводит в дальнейшем к повышению риска развития как деструктивных процессов в тканях нижних конечностей, так и к артериальным и венозным тромбозам.

Определяющее значение для поддержания стабильности кровотока в микрососудах и внутрисосудистого гомеостаза, имеет функциональное состояние эндотелия сосудов. Как известно, эндотелий определяет адекватность сосудодвигательных реакций, обладает антиагрегантной, противовоспалительной и антипролиферативной активностью. Потеря этих свойств при развитии эндотелиальной дисфункции является патогенетической основой развития сердечно-сосудистой патологии [8, 10, 13].

Результаты настоящего исследования показали снижение вклада эндотелиального компонента в структуру амплитудно-частотного спектра колебаний лазердоплерфлюограммы, характеризующего регуляцию кровотока в микроциркуляторном русле, что свидетельствует о наличии эндотелиальной дисфункции в старшей возрастной группе и у больных с СД II типа и ОААНК. Очевидно, что ухудшение функционального состояния эндотелия обуславливает значительные изменения кровотока в микрососудах, в числе которых и нарушение регуляторных механизмов микрососудистого тонуса, и активация пристеночного тромбообразования, и развитие локальных воспалительных и окислительных реакций [8–10].

Эти изменения в большей степени выражены у больных с СД II типа, что, вероятно, связано с гипергликемией и гиперинсулинемией, являющихся медиаторами нарушений эндотелийзависимого ответа, и ОААНК, при котором эндотелиальные нарушения являются следствием атеросклеротического процесса [3, 4, 21].

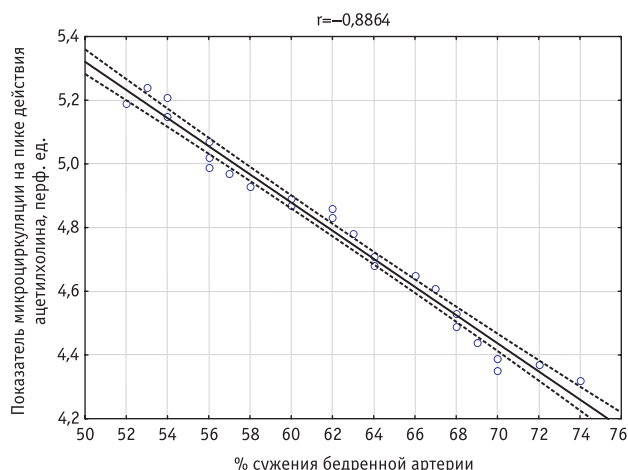


Рис. 2. Зависимость показателя микроциркуляции на пике действия ацетилхолина (на голени) от степени сужения бедренной артерии у больных с ОААНК

Наличие эндотелиальной дисфункции подтверждают результаты фармакологических тестов, свидетельствующие о снижении прироста показателя микроциркуляции при введении как ацетилхолина (эндотелийзависимая вазодилатация), так и нитроглицерина (эндотелийнезависимая вазодилатация) (табл. 7, 8). Выраженность реакции на ацетилхолин снижена в большей степени у больных с ОААНК, что свидетельствует о более выраженной дисфункции эндотелия при данной патологии, чем у больных с СД II типа. Выраженность эндотелиальной дисфункции при облитерирующем атеросклерозе имеет выраженную корреляционную связь со степенью сужения бедренной артерии (рис. 2). Это обусловлено, во-первых, повреждением эндотелия с усилением продукции эндотелинов, тромбоксана и снижением продукции вазопротекторных агентов как следствия перекисного окисления и, во-вторых, – гиперхолестерин- и гиперлипидемией. Согласно полученным данным с возрастом снижается не только

Таблица 7

Изменение микроциркуляции кожи при пробе с ацетилхолином, проведенной на предплечье и голени у здоровых людей разного возраста, больных с СД II типа и ОААНК

Показатель	Предплечье				Голень			
	Здоровые 20–29 лет	Здоровые 60–79 лет	СД II типа	ОААНК	Здоровые 20–29 лет	Здоровые 60–79 лет	СД II типа	ОААНК
ПМ, п. ед.	4,66±0,15	4,23±0,14	3,36±0,15*	2,90±0,17*	4,55±0,21	3,37±0,16	2,88±0,12* [#]	2,65±0,15*
ПМ пика реакц., п. ед.	19,40±1,11	14,9±0,2	9,41±0,19*	6,39±0,21*	19,36±1,4	10,74±0,3	6,12±0,21* [#]	4,78±0,19* [#]
Т пика реакц., с	213,8±5,31	290,8±8,6	337,4±7,5*	363,5±10,5*	196,4±2,5	323,4±7,5*	387±8,5* [#]	424,5±13,6* [#]
% ПМ	316,4±10,7	235,6±7,22	180,2±8,5*	120,6±9,3*	325,6±9,3	218,9±6,3*	112,6±10,9* [#]	90,4±8,7* [#]

Примечания: Здесь и в табл. 8. [#] – $p < 0,05$ при сравнении с реакцией на предплечье; * – $p < 0,05$ при сравнении с группой пожилых здоровых людей.

Таблица 8

Изменение микроциркуляции кожи при пробе с нитроглицерином, проведенной на предплечье и голени у здоровых людей разного возраста, больных с СД II типа и ОААНК

Показатель	Предплечье				Голень			
	Здоровые 20–29 лет	Здоровые 60–79 лет	СД II типа	ОААНК	Здоровые 20–29 лет	Здоровые 60–79 лет	СД II типа	ОААНК
ПМ, п. ед.	4,74±0,15	4,33±0,14	3,26±0,15	3,0±0,12	4,47±0,21	3,32±0,16	2,94±0,12*	2,70±0,14
ПМ пика реакц., п. ед.	19,97±1,3	12,45±0,6*	9,01±0,28*	8,16±0,23*	19,29±1,2	9,75±0,31	6,48±0,14* [#]	6,62±0,29* [#]
Т пика реакц., с	225,8±5,4	304,8±6,9*	347,4±7,5*	374,5±11,5*	178,4±4,3	348,5±6,9	397±8,5* [#]	436±19,6* [#]
% ПМ	321,4±10,2	187,6±6,3	176,4±9,7*	172,3±10,6*	331,4±8,3	193,9±6,5	120,5±8,7* [#]	145,4±9,5* [#]

выраженность, но и скорость реакции, что может свидетельствовать как о замедленной динамике синтеза гуморальных медиаторов, так и о снижении чувствительности рецепторов к ним. Время восстановления базального уровня ПМ у больных с СД и ОААНК задерживается, что свидетельствует о дальнейшем прогрессировании нарушений регуляции сосудистого тонуса при данной патологии.

Представленные результаты согласуются с полученными нами ранее данными о возрастзависимом снижении активности эндотелиальной NO-синтазы, обуславливающим уменьшение выработки азота оксида, снижении синтеза простациклина – эндотелиального вазодилататора и о повышенном на этом фоне синтезе эндотелиальных вазоконстрикторов (эндотелина 1, ангиотензина II, простагландинов) [8–10].

Уменьшение эндотелийнезависимой вазодилатации у исследуемых больных можно объяснить как чрезмерной активностью гуморальных вазоконстрикторов, так и морфологическими изменениями эндотелиоцитов при старении и разных патогенетических типах сосудистой патологии.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о нарушении функционального состояния эндотелия при старении, что является предпосылкой для развития сосудистой патологии в пожилом возрасте, а при присоединении СД II типа или облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей способствует изменению трофики тканей конечностей [8–10].

Выводы

1. Результаты проведенных исследований показывают, что выявленные изменения со стороны микроциркуляторного русла и гемостаза у больных с сахарным диабетом II типа и облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей аналогичны таковым у здоровых людей пожилого возраста, однако имеют более выраженный характер.

2. У здоровых пожилых людей, а также более выражено у больных с сахарным диабетом II типа и облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей наблюдается снижение как общих, так и местных механизмов регуляции на уровне микроциркуляторного русла, при этом следует выделить роль эндотелиальной дисфункции в развитии этих нарушений.

3. У больных с сахарным диабетом II типа по сравнению с пожилыми людьми и больными с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей наблюдается достоверное снижение активности локальной местной регуляции мышечного тонуса прекапилляров, снижение активности нейрогенного и миогенного компонентов спектра, уменьшение процента снижения показателя микроциркуляции при постуральной пробе, что свидетельствует о наличии диабетической полинейропатии и первичной микроангиопатии.

4. У больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей наблюдается достоверное снижение резерва капиллярного кровотока, что свидетельствует о включении в работу значительного количества капилляров с целью компенсации недостатка магистрального кровотока в результате стеноза магистральной артерии конечности, это подтверждает также увеличение кровотока при постуральной пробе.

5. При старении у больных с сахарным диабетом II типа преобладает спастический тип нарушения микроциркуляторного кровотока, а у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей наблюдается преимущественно застойный тип нарушения микроциркуляции, что подтверждает различие патогенеза микроциркуляторных нарушений при данных заболеваниях.

6. По данным сцинтиграфии накопление ^{99m}Tc было снижено у 30% у больных с сахарным диабетом II типа и у 65% пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, что свидетельствует о снижении темпов насыщения за счет нарушения кровоснабжения конечностей у исследованных больных и отражает состояние как периферических артериол, так и венул микроциркуляторного звена кровотока.

Список литературы

1. Азизов Г.А. Функциональные пробы в оценке степени нарушений микроциркуляции при заболеваниях сосудов нижних конечностей [Текст] / Г.А. Азизов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2006. – № 1. – С. 37–44.
2. Балаболкин М.И. Использование лазерного доплеровского расходомера в целях ранней диагностики диабетических микроангиопатий [Текст] / М.И. Ба-

- лаболкин, Г.Г. Мамаева, Е.А. Трошина // Методология флуометрии. – 1997. – С. 29–34.
3. Брискин Б.С. Осложненный синдром диабетической стопы: патогенез, диагностика и лечение в пожилом и старческом возрасте [Текст] / Б.С. Брискин, А.В. Прошин // Клин. геронтология. – 2004. – № 10 (1). – С. 33–40.
 4. Выбор антибактериальной терапии у больных с осложненным синдромом стопы диабетика [Текст] / Б.С. Брискин, А.В. Прошин, В.В. Лебедев и др. // Consilium medicum. – 2004. – № 1. – С. 24–29.
 5. Гольбрайх В.А. Перспективы лечения больных с синдромом диабетической стопы [Текст] / В.А. Гольбрайх, С.В. Старков // Вестн. хирургии. – 2003. – № 162 (4). – С. 113–116.
 6. Гурьева И.В. Диабетическая стопа. Возможно ли эффективное предотвращение? [Текст] / И.В. Гурьева, Я.И. Котухова, Т.А. Мелешкевич // РМЖ. – 2001. – № 9 (24). – С. 1122–1125.
 7. Гуч А.А. Патогенетические аспекты нарушений микроциркуляции при облитерирующем атеросклерозе артерий нижних конечностей [Текст] / А.А. Гуч // Укр. мед. часопис. – 2002. – № 5 (31). – С. 111–116.
 8. Коркушко О.В. Возрастные особенности функционального состояния эндотелия микрососудов [Текст] / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневская, Г.В. Дужак // Кровообіг та гемостаз. – 2007. – № 4. – С. 5–11.
 9. Коркушко О.В. Деякі механізми розвитку ендотеліальної дисфункції при старінні [Текст] / О.В. Коркушко, В.Ф. Сагач, В.Ю. Лішневська // Фізіол. журн. – 2004. – № 2. – С. 21–24.
 10. Коркушко О.В. Эндотелиальная дисфункция. Клинические аспекты проблемы [Текст] / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневская // Кровообіг та гемостаз. – 2003. – № 2. – С. 4–15.
 11. Кошкин В.М. Сравнительная оценка различных методов исследования микроциркуляции у больных с хронической венозной недостаточностью нижних конечностей [Текст] / В.М. Кошкин, А.В. Каралкин, Г.Д. Саитова // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2006. – № 1. – С. 69–72.
 12. Крупаткин А.И. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови [Текст] / А.И. Крупаткин, В.В. Сидоров. – М.: Медицина, 2005. – 256 с.
 13. Петрищев Н.Е. Функциональное состояние эндотелия при ишемии – реперфузии (обзор литературы) [Текст] / Н.Е. Петрищев, Т.Д. Власов // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2000. – Т. 86, № 2. – С. 148–163.
 14. Саркисов К.Г. Система микроциркуляции при старении человека: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.06 / К.Г. Саркисов; Институт кардиологии. – К., 1993. – 47 с.
 15. Сидоренко Б.А. Дисфункция эндотелия в патогенезе атеросклероза и его осложнений [Текст] / Б.А. Сидоренко, Д.А. Затеищikov // Кремлевская медицина. – 1999. – № 2. – С. 13–15.
 16. Синдром диабетической стопы [Текст] / М.Б. Анциферов, Г.Р. Галстян, А.Ю. Токмакова, И.И. Дедов // Сахарный диабет. – 2001. – № 2. – С. 2–8.
 17. Cat H. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress [Текст] / H. Cat, D.G. Harrison // Circ Res. – 2000. – № 87. – P. 840–844.
 18. Coronary flow velocity reserve and collateral resistance after recanalization of chronic total coronary occlusions and periprocedural CK and cTNI elevation [Текст] / P. Bahrmann, M. Jantz, H.R. Figulla et al. // Z. Kardiol. – 2002. – V. 91, № 11. – P. 937–945.
 19. Cutaneous microcirculation in the neuropathic diabetic foot improves significantly but not completely after successful lower extremity revascularization [Текст] / Arora S. Pomposelli, F.W. LoGerfo et al. // J. Vasc. Surg. – 2002. – V. 35, № 3. – P. 501–5.
 20. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders [Текст] / D.B. Cines, E.S. Pollak, C.A. Büchel et al. // Blood. – 1998. – V. 91, № 10. – P. 3527–3561.
 21. Hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes [Текст] / A.L. Adler, R.J. Stevens, A. Neil et al. // J. Diabetes Care 2002; 25 (5): 894–9.
 22. Jettoate W.J. The diabetic foot [Текст] / W.J. Jettoate, R. Macterlan // Chapman & Hall medical, 1995. – 166 p.
 23. Neurological complications associated with spontaneously occurring feline diabetes mellitus [Текст] / A.P. Mizisin, G.D. Shelton, M.L. Burgers, H.C. Powell // J. Neuropathol Exp. Neurol. 2002; 61 (10): 872–84.
 24. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients [Текст] / E.B. Jude, S.O. Oyibo, N. Chalmers, A.J.M. Boulton // Diabetes Care. – 2001. – V. 24. – P. 1433–1437.
 25. Progesterone inhibits human infragenicular arterial smooth muscle cell proliferation induced by high glucose and insulin concentrations [Текст] / B.J. Carmody, S. Arora, M.C. Wakefield, M. Weber // J. Vasc. Surg. 2002; 36 (4): 833–8.
 26. Vincent A.M. Oxidative stress and programmed cell death in diabetic neuropathy [Текст] / A.M. Vincent, M. Brownlee, J.W. Russell // J. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2002; 959: 368–83.
 27. Zimny S. Early detection of microcirculatory impairment in diabetic patients with foot at risk [Текст] / S. Zimny, F. Dessel, M. Ehren // Diab. Care 2001; 24: 1810–4.

Порушення перфузії шкіри та функції ендотелію у хворих похилого віку з цукровим діабетом II типу та облітеруючим атеросклерозом нижніх кінцівок

О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневська, Л.А. Бодрецька, Г.В. Дужак, В.Н. Славнов, Г.А. Зубкова

РЕЗЮМЕ. Вивчено стан мікросудинного кровотоку верхніх та нижніх кінцівок у здорових людей 20–29 (30 осіб) і 60–74 років (31 пацієнт), хворих на цукровий діабет (ЦД) II типу (31 особа) та хворих з облітеруючим атеросклерозом артерій нижніх кінцівок (ОААНК) (30 осіб). Вік хворих – 60–74 роки. Результати проведених досліджень показали, що виявлені зміни з боку мікроциркуляторного русла та гемостазу у хворих на ЦД II типу і ОААНК мають однакову спрямованість з такими у здорових людей похилого віку, але носять більш виражений характер. У хворих на ЦД 2-го типу в порівнянні із здоровими людьми похилого віку та хворими з ОААНК спостерігали вірогідне зниження локальної місцевої регуляції м'язового тону прекапілярів, зменшення проценту зниження показника мікроциркуляції при постуральній пробі, що свідчить про первинну мікроангіопатію. У хворих з ОААНК відзначено вірогідне зниження капілярного резерву та збільшення кровотоку при постуральній пробі, що свідчить про вторинну ангіопатію.

Ключові слова: цукровий діабет, атеросклероз судин нижніх кінцівок, похилий вік, мікросудинний кровотік.

Skin perfusion disturbances and endothelium functions in elderly patients with type 2 diabetes mellitus and obliterating atherosclerosis of lower extremity arteries

O.V. Korkushko, V.Yu. Lishnevskaya, L.A. Bodretskaya, G.V. Duzhak, V.N. Slavnov, G.A. Zubkova

SUMMARY. This work aimed to study the micro vessel blood flow of upper and lower extremities in the healthy people aged 20–29 years (n=30) and 60–74 years (n=31), and in the patients with (a) type II diabetes mellitus (DM) (n=31) and (b) in the patients with obliterating atherosclerosis of lower extremity arteries (OALEA), at age range 60 to 74 years. Changes of microcirculation and hemostasis revealed in the type II DM and OALEA patients had similar direction in comparison with those that were seen in healthy elderly subjects, although being more pronounced in the former. In the type II DM versus elderly healthy subjects and OALEA patients there was a statistically significant decrease in the activity of local regulation of muscle tone of the precapillaries and in the activity of the neurogenic and myogenic components of the spectrum as well as a reduced percentage of the microcirculation index during postural test, evidencing in favor of the presence of primary microangiopathy. In the OALEA patients the authors have found the statistically reduced capillary reserve and an increased blood flow during postural test performance that evidenced for secondary microangiopathy.

Key words: diabetes mellitus, atherosclerosis of lower extremity arteries, elderly, micro vessel blood flow.

Адрес для переписки:

Олег Васильевич Коркушко

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

04114, Киев, ул. Вышгородская, 67

УДК 616.721-002:616.8-073.178-08]-07-092

О.В. Синяченко, Л.Н. Антонова, Е.Д. Егудина*Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького*

Изменение реологических свойств крови при поражении центральной нервной системы у больных с анкилозирующим спондилитом

АННОТАЦИЯ

В патогенезе анкилозирующего спондилита участвуют нарушения реологических свойств крови, которые связаны с возрастом больных, длительностью заболевания и отдельными вариантами поражения центральной нервной системы. Патогенетические построения изменений центральной нервной системы и степень склерозирования сонных артерий определяются характером деформируемости эритроцитов, содержанием в крови селектинов, межфазной активностью сыворотки в зоне коротких и длинных времен существования поверхности.

Ключевые слова:

анкилозирующий спондилит, нервная система, кровь, реология.

Анкилозирующий спондилит (АС) – хроническое системное серонегативное воспалительное заболевание соединительной ткани, для которого, помимо поражения периартикулярных тканей, позвонковых, крестцово-подвздошных и периферических суставов, характерны изменения со стороны центральной нервной системы (ЦНС) [4, 5]. Первостепенное значение в поражении ЦНС при АС отводится сосудистой патологии головного мозга [13], генез которой может быть связан с ишемией тканей вследствие снижения фибринолитической активности крови, с церебральным васкулитом и артериотромбозом [2, 10]. Риск фатальных мозговых сосудистых событий при АС вдвое превышает аналогичный популяционный показатель.

Нарушения в сосудах головного мозга происходят в виде структурирования кровотока и текучести крови [8, 9]. Для АС свойственны повышение агрегационной способности эритроцитов и тромбоцитов на фоне усиления вязкозных свойств цельной крови [6, 7], что может наблюдаться при других сосудистых заболеваниях ЦНС [11, 14].

В настоящее время не изучено состояние плазменного звена реологических свойств крови (РСК) при АС, не определена значимость в патогенетических построениях изменений динамической межфазной активности, вязко-эластичных и релаксационных свойств сыворотки, а также остается невыясненной роль молекул клеточной адгезии. Это стало целью и задачами данного исследования.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 98 больных АС в возрасте от 17 до 66 лет (в среднем $38 \pm 1,1$ года), среди которых 7% составляли женщины и 93% – мужчины. Длительность заболевания составила в среднем $12 \pm 0,8$ года. Степень активности патологического процесса констатирована у 26% от числа обследованных пациентов, II – у 34%, III – у 41%. Во всех случаях отмечен сакроилеит, у 97% больных диагностировано поражение позвоночника (остеохондроз, спондилоартроз), у 13% были энтезопатии, у 18% – тендовагиниты, у 17% наблюдалось поражение глаз в виде увеитов, у 61% – сердца (кардиосклероз, аортит, изменения клапанов и перикарда), у 13% – легких (интерстициальный фиброз) и плевры, у 40% – почек (гломерулонефрит, интерстициальный нефрит, амилоидоз), у 75% – нарушения ЦНС в виде дисциркуляторной энцефалопатии, астеновегетативного, кортиконуклеарного, псевдобульбарного, пирамидного, эпилептиформного синдромов, мозжечковой и корковой атаксии, преходящего нарушения мозгового кровообращения. Больные с поражением ЦНС включены в основную группу (73 чел.), а остальные (25 чел.) – в контрольную.

Всем пациентам выполняли ультразвуковое исследование сосудов (аппарат «Aplia-XG-Toshiba», Япония), электроэнцефалографию («EEG-8S-Medicor», Венгрия и «ДХ-4000», Украина), у части из обследованных проведена компьютерная («Somatom-Emotion-6 Siemens», Германия) и магнитно-резонансная («Gygoscan-Intera-Philips», Нидерланды) томография головного мозга.

Индекс агрегации эритроцитов (μ) и индекс деформируемости эритроцитов (σ) исследовали с помощью реологического анализатора «АКР-2» (Россия), индекс агрегации тромбоцитов (ϕ) – путем измерения светопропускания в богатой тромбоцитами плазме крови (использовали агрегометр «Биола», Россия). Вязкость плазмы (η) исследовали с помощью ротационного вискозиметра «Low Shear-30» (Швейцария), а межфазную тензиореометрию сыворотки крови проводили на аппаратах «MPT-2-Lauda» (Германия) с использованием метода максимального давления в пузырьке, и «ADSA-Toronto» (Германия–Канада) с помощью метода анализа формы осесимметричных капель. Изучали поверхностное натяжение при $t=0,01$ с ($\sigma_{0,01}$), при $t=1$ с (σ_1) и $t=100$ с (σ_{100}), а также равновесное (статическое) поверхностное натяжение при $t \rightarrow \infty$ (σ_∞), модуль вязкоэластичности (ϵ) и время релаксации (τ). В наших исследованиях применялась быстрая стрессовая деформация расширения поверхности (при $t=12\,000$ с). Иммуноферментным методом в плазме крови (ридер «PR-2100 Sanofi diagnostic pasteur», Франция, наборы «IBL», Германия) изучали уровни Р-селектина (PS) и Е-селектина (ES).

Статистическую обработку полученных результатов исследований проводили с помощью компьютерного вариационного, корреляционного, регрессионного, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (лицензионные программы «Microsoft Excel» и «Statistica-Stat-Soft», США). Оценивали средние значения (M), их ошибки (m), среднеквадратические отклонения, коэффициенты корреляции, критерии регрессии, дисперсии, Стьюдента (t), Уилкоксона–Рао, хи-квадрат и достоверность статистических показателей (p).

Результаты исследования и их обсуждение

Показатели РСК у больных основной и контрольной групп представлены в таблице. Каких-либо достоверных

различий параметров у пациентов с поражением ЦНС и без такового не выявлено. Как показывает дисперсионный анализ, возраст больных АС оказывает достоверное влияние на уровень ES в крови, а длительность заболевания – на содержание PS. Регрессионный анализ свидетельствует о том, что в зависимости от продолжительности патологического процесса увеличивается уровень ϕ . Следует подчеркнуть отсутствие связей отдельных параметров РСК со степенью активности АС.

У больных АС с поражением ЦНС и без такового существуют прямые корреляционные связи параметров $\sigma_{0,01}$ и σ_1 , σ_∞ и τ . В контрольной группе имеют место достоверные позитивные корреляции показателей эритроцитарного звена со значениями плазменного РСК, тогда как в основной группе – показателя тромбоцитарного звена. Так, если при отсутствии неврологической патологии μ прямо достоверно коррелирует с ϵ , а δ – с η , $\sigma_{0,01}$ и σ_1 , то при поражении ЦНС с η и τ имеются достоверные позитивные корреляции ϕ .

По результатам дисперсионного анализа тяжесть поражения ЦНС у больных АС влияет на показатели ϵ , τ и ES. В свою очередь, уровень в крови PS прямо определяет выраженность церебральной патологии, о чем свидетельствуют дисперсионный и регрессионный анализы. По нашим данным, показатели PS > 50 нг/мл (> M+3m больных АС основной группы) являются прогнознегативными в отношении течения нарушений ЦНС.

Нарушение мозгового кровообращения у больных АС влияет на параметры $\sigma_{0,01}$, связанные с уровнем низкомолекулярных сурфактантов в крови, наличие эпилептиформного синдрома – на σ_{100} , обусловленное высокомолекулярными поверхностно-активными веществами, атаксия мозжечкового генеза, кортиконуклеарный и пирамидный синдромы – на уровень ES.

Изменения РСК участвуют в патогенетических построениях при поражении ЦНС у больных АС. Об этом свиде-

Таблица

Показатели РСК у больных АС основной и контрольной групп ($M \pm m$)

Показатель	Группа больных		Отличия	
	Основная (n=73)	Контрольная (n=25)	t	p
μ , о.е.	1,6 $\pm$ 0,05	1,7 $\pm$ 0,12	0,54	0,596
δ , о.е.	2,0 $\pm$ 0,07	2,0 $\pm$ 0,09	0,35	0,729
ϕ , %	24,5 $\pm$ 0,99	28,5 $\pm$ 1,85	1,99	0,054
η , мПа/с	2,0 $\pm$ 0,1	2,2 $\pm$ 0,23	0,76	0,454
ϵ , мН/м	27,2 $\pm$ 0,92	27,7 $\pm$ 1,5	0,24	0,810
τ , с	116,1 $\pm$ 4,1	112,9 $\pm$ 8,19	0,37	0,712
$\sigma_{0,01}$, мН/м	73,3 $\pm$ 0,35	73,9 $\pm$ 0,41	0,93	0,361
σ_1 , мН/м	68,8 $\pm$ 0,35	69,4 $\pm$ 0,4	0,97	0,337
σ_{100} , мН/м	59,8 $\pm$ 0,79	59,9 $\pm$ 1,85	0,04	0,971
σ_∞ , мН/м	47,9 $\pm$ 0,65	47,4 $\pm$ 1,16	0,39	0,698
PS, нг/мл	45,8 $\pm$ 1,1	43,7 $\pm$ 1,65	1,01	0,318
ES, нг/мл	222,4 $\pm$ 3,53	224,7 $\pm$ 2,91	0,38	0,706

тествует достоверное воздействие ES на формирование кортиконуклеарного синдрома, PS – пирамидного синдрома, σ – эпилептиформного синдрома. Если при наличии кортиконуклеарного синдрома показатели ES в крови составляют $234,0 \pm 5,48$ нг/мл, то у остальных больных на 6% меньше ($t=2,28$; $p=0,028$). Мы установили, что параметры E-селектинемии у больных AC ES >250 нг/мл ($>M+3m$ больных с неврологической патологией) могут отражать возможность развития кортиконуклеарного синдрома.

Состояние PCK у больных AC оказывает влияние на степень склерозирования сонных артерий. Так, по данным дисперсионного анализа, с концентрацией PS в крови достоверно связан характер поражения левой и правой сонной артерии, а выраженность стенозирования правой внутренней сонной артерии определяется параметрами δ , $\sigma_{0,01}$ и σ_{∞} . Данные регрессионного анализа свидетельствуют о прямой зависимости степени склерозирования правой общей сонной артерии от уровня δ и обратной – от межфазной активности сыворотки крови при $t=0,01$ с, а выраженность склеротического сужения правой внутренней сонной артерии положительно определяется параметрами PS.

Наше исследование подтверждает данные литературы о том, что в патогенезе сосудистых заболеваний головного мозга участвует повышенный синтез молекул клеточной адгезии [8], который характерен и для больных AC [12]. Дополнительная гиперпродукция молекул клеточной адгезии может резко усугублять уже имеющееся нарушение PCK в сосудах головного мозга [3]. Нами установлены особенности корреляционных связей у больных AC с поражением ЦНС и без такового. Оказалось, что в основной группе уровень фибриногенемии позитивно коррелирует с показателями μ и δ , тогда как в контрольной группе без неврологических расстройств – с ϕ и η .

Изменения PCK у больных AC очень тесно связаны с такими физико-химическими показателями, как динамическое σ , ϵ и τ [1]. Известно, что в состав крови таких больных входят многие низко- и высокомолекулярные поверхностно-активные вещества (сурфактанты), которые способны адсорбироваться на жидких границах раздела фаз и изменять поверхностное (межфазное) натяжение, ускорять или замедлять процессы переноса вещества и энергии через биологические мембраны.

Установленное влияние показателей межфазной тензиометрии на степень склерозирования сонных артерий у больных AC и связь адсорбционных параметров крови с возникновением преходящего нарушения мозгового кровообращения и эпилептиформного синдрома требуют некоторых комментариев.

Компоненты мицелл у больных AC с поражением ЦНС могут вступать во взаимодействие через ковалентные и нековалентные связи с белками, образуя в крови сложные комплексы. Благодаря тому, что каждая молекула поверхностно-активного вещества одновременно обладает гидрофильными и липофильными участками, растворы сурфактантов приобретают ряд уникальных свойств, изменяя распределение веществ между двумя жидкими фазами. В основе физиологических эффектов

сурфактантов крови у больных с патологией ЦНС может лежать их высокая способность к межмолекулярному взаимодействию с протеинами и липидами. Если низкомолекулярные сурфактанты характеризуются диффузией и адсорбирующим барьером, то высокомолекулярным присуща еще стадия перестройки соединений в поверхностном слое, замедляющая адсорбцию. Особенно сложные процессы происходят в смесях поверхностно-активных веществ, каким является сыворотка крови.

Увеличение η при патологии ЦНС может являться интегральным показателем гиперагрегационного синдрома у больных AC. Возникают усиление спонтанной агрегации эритроцитов и высокая гидродинамическая прочность агрегатов как основных факторов гипервязкого синдрома. В основе усиленной агрегации эритроцитов при AC может лежать исходно низкий кровоток в сосудах микроциркуляторного русла. Отметим, что только у больных с поражением ЦНС показатели η прямо коррелируют с ϵ , $\sigma_{0,01}$, σ_1 и σ_{100} .

Выводы

1. В патогенезе AC участвуют нарушения PCK, которые связаны с возрастом больных, длительностью заболевания и поражением ЦНС (нарушения мозгового кровообращения, атаксия мозжечкового генеза, эпилептиформный, кортиконуклеарный и пирамидный синдромы).

2. Патогенез нарушений ЦНС и степень склерозирования сонных артерий определяются характером деформируемости эритроцитов, содержанием в крови селектинов, межфазной активностью сыворотки в зоне коротких и длинных времен существования поверхности.

3. Для оценки тяжести изменений ЦНС при AC, прогнозирования течения патологического процесса и контроля за эффективностью лечебных мероприятий целесообразно изучение сывороточных уровней PS и ES.

Список литературы

1. Казаков В.Н. Физико-химические свойства биологических жидкостей в ревматологии / В.Н. Казаков, О.В. Сияченко, Г.А. Игнатенко, В.Б. Файнерман. – Донецк: Донеччина, 2003. – 279 с.
2. Поддубный Д.А. Проблема адекватной оценки кардиоваскулярного риска у больных анкилозирующим спондилитом (болезнью Бехтерева) / Д.А. Поддубный, А.П. Ребров // Укр. ревматол. журн. – 2008. – Т. 31, № 1. – С. 4–10.
3. Arjmandi A. Dendritic cell adhesion to cerebral endothelium: role of endothelial cell adhesion molecules and their ligands / A. Arjmandi, K. Liu, K. Dorovini-Zis // J. Neuropathol. Exp. Neurol. – 2009. – Vol. 68, N 3. – P. 300–313.
4. Braun J. Ankylosing spondylitis: Target treatment criteria / J. Braun, J. Sieper // Z. Rheumatol. – 2009. – Vol. 68, N 1. – P. 30–36.
5. Chee M.M. Ankylosing spondylitis / M.M. Chee, R.D. Sturrock // Scott. Med. J. – 2007. – Vol. 52, N 4. – P. 32–35.

6. Dougados M. Why is the concept of spondyloarthropathies important? / M. Dougados, M.C. Hochberg // Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol. – 2009. – Vol. 16, N 4. – P. 495–505.
7. Goh L. Disease activity in longstanding ankylosing spondylitis: a correlation of clinical and magnetic resonance imaging findings / L. Goh, P. Suresh, A. Gafoor, P. Hughes // Clin. Rheumatol. – 2008. – Vol. 27, N 4. – P. 449–455.
8. Matsumoto M. Molecular mechanism of brain infarction / M. Matsumoto, H. Yamashita, K. Kitagawa, T. Kohriyama // Rinsho Shinkeigaku. – 2003. – Vol. 43, N 11. – P. 891–893.
9. Mchedlishvili G. Disturbed blood flow structuring as critical factor of hemorheological disorders in microcirculation / G. Mchedlishvili // Clin. Hemorheol. Microcirc. – 2008. – Vol. 19, N 4. – P. 315–325.
10. Moore P.M. Neurological manifestation of vasculitis: update on immunopathogenic mechanisms and clinical features / P.M. Moore // Ann. Neurol. – 2005. – Vol. 37, suppl. 1. – P. 131–141.
11. Mugundhan K. Posterior circulation stroke in a young male following snake bite / K. Mugundhan, K. Thruvarutchelvan, S. Sivakumar // J. Assoc. Physicians India. – 2008. – Vol. 56. – P. 713–714.
12. Mukerjee D. The myth of pulmonary Raynaud's phenomenon: the contribution of pulmonary arterial vasospasm in patients with systemic sclerosis related pulmonary arterial hypertension / D. Mukerjee, L.B. Yap, V. Ong // Ann. Rheum. Dis. – 2004. – Vol. 63, N 12. – P. 1627–1631.
13. Qian Y.M. Controlled clinical trials on the pathological expressions of VEGF in patients with active ankylosing spondylitis / Y.M. Qian, T.W. Chu, J.M. Li, Y.G. Liu // Zhongguo Gu Shang. – 2008. – Vol. 21, N 9. – P. 649–650.
14. Toussiro E. The immunogenetics of ankylosing spondylitis / E. Toussiro, D. Wendling // Rev. Med. Interne. – 2006. – Vol. 27, N 10. – P. 762–771.

Зміни реологічних властивостей крові при ураженні центральної нервової системи у хворих на анкілозивний спондиліт

О.В. Синяченко, Л.М. Антонова, Є.Д. Єгудіна

РЕЗЮМЕ. В патогенезі анкілозивного спондиліту беруть участь порушення реологічних властивостей крові, які пов'язані з віком хворих, тривалістю захворювання та окремими варіантами ураження центральної нервової системи. Патогенетичні побудови змін центральної нервової системи й ступінь склерозування сонних артерій визначаються характером деформованості еритроцитів, вмістом в крові селектинів, міжфазною активністю сироватки в зоні коротких і довгих часів існування поверхні.

Ключові слова: анкілозивний спондиліт, нервова система, кров, реологія.

Changes of blood rheological properties at damaged central nervous system in patients with ankylosing spondylitis

O.V. Synyachenko, L.M. Antonova, E.D. Egudina

SUMMARY. Changes of blood rheological properties are part of ankylosing spondylitis pathogenesis. They are related to patient's age, disease duration and central nervous injuries. Pathogenetic constructions of central nervous system changes and the degree of carotid artery sclerosis are determined by the character of red blood cell deformities, blood level of selectins, interphasic serum activity in the area of short and long time periods of surface existence.

Key words: ankylosing spondylitis, nervous system, blood, rheology.

Адрес для переписки:

Олег Владимирович Синяченко

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

83003, Донецк, просп. Ильича, 16

УДК 616.127-005.08:616.124.2-073-085

В.В. Батушкін

Київська міська клінічна лікарня № 5

Покращання прогнозу перебігу гострого інфаркту міокарда у хворих, які перенесли інсульт, шляхом призначення Фленоксу™: корекція порушень коагуляційного гемостазу та вплив на зміни функції ендотелію

АНОТАЦІЯ

Призначення еноксапарину в гострий період інфаркту міокарда хворим, які перенесли інсульт, сприяє більш швидкому відновленню активності фібринолітичної системи, достовірному підвищенню рівня антитромбіну III та протейну С в плазмі крові, що обумовлює зниження ризику розвитку ранніх ішемічних ускладнень на 27,8% ($p=0,2$) без погіршення перебігу церебральної патології. За сукупною кінцевою точкою (серцево-судинна смерть, реінфаркт, постінфарктна стенокардія або загострення неврологічної симптоматики протягом 1 міс) відзначено достовірну перевагу лікування еноксапарином (Фленокс™) перед нефракціонованим гепарином (44,8% проти 70,0%; ВШ 0,35; 95% ДІ 0,18–0,69; $p=0,002$). За використання еноксапарину відзначено зменшення вираженості коагулопатії, що сприяло двократному зниженню загальної частоти геморагічних ускладнень (ВР 0,50; 95% ДІ 0,24–1,02; $p=0,06$) протягом 1 міс спостереження.

Ключові слова:

гострий інфаркт міокарда, антитромбінова терапія, еноксапарин, нефракціонований гепарин, попередження ранніх ускладнень, безпека.

Успіх тромболітичної терапії (ТЛТ) в лікуванні хворих із гострим інфарктом міокарда (ГІМ) залежить від досягнення критеріїв реваскуляризації (а саме протоку ТІМІ 3) протягом перших 60–90 хв. На жаль, ефективність навіть вдалої ТЛТ не перевищує 50%. Крім того, ретромбоз у гострий період інфаркту міокарда, як відомо, виникає в 5–15% випадків.

Вогнища розпаду тканини міокарда є джерелом надходження в кров тканинного тромбопластину та інших речовин із високими прокоагулянтними властивостями [5]. Це призводить до прогресивного збільшення коагулопатичного потенціалу крові та стійкої гіперкоагуляції, що зумовлює порушення балансу в системі гемостазу і зрив протизсідних механізмів [10]. Відомо, що в мозку людини наявні специфічні рецептори зв'язування тромбіну, і оскільки внаслідок перенесеного інсульту їхня діяльність спотворена, навіть незначна тромбемія може зумовити

розвиток мікроагрегатів, погіршуючи кровопостачання навколо вогнищевої зони [6].

Поєднання структурно-морфологічних змін, перш за все з боку судинної системи головного мозку, та меншою мірою мозкової тканини, що зумовлюють клінічні симптоми дисциркуляторної енцефалопатії (ДЕП) та глибокі і різноспрямовані порушення в системі гемостазу внаслідок ГІМ, дають підстави розглядати цей стан як складний для підбору ефективного антитромботичного лікування. Агресивне призначення антикоагулянтів потребує особливої уваги та своєчасної діагностики гіпокоагуляції через можливість загострення ДЕП, трансформації у геморагічний інсульт або розвитку набряку мозку з подальшими вітальними ускладненнями.

Мета дослідження – оцінка ефективності та переносимості препарату Фленокс™ виробництва компанії «Фармак» (Україна) у лікуванні хворих з ГІМ після пере-

несеного інсульту в порівнянні з нефракціонованим гепарином (НФГ). У процесі дослідження визначали спектр антикоагуляційного впливу Фленоксу[™] на показники коагуляційно-фібринолітичного гомеостазу та зміни судинорухової функції ендотелію.

Матеріали та методи дослідження

У дослідженні брали участь 148 хворих віком 57–74 роки (середній вік – 63,1±4,2 року) з ГІМ і елевацією сегмента ST та ішемічним інсультом в анамнезі.

Патолофізіологічна картина інсульту за даними магнітно-резонансної томографії характеризувалася комплексом морфоструктурних змін з боку інтракраніальних судин (плазморагії, фібриноїдний некроз із формуванням купеподібних аневризм, ремоделювання пристінкових та обтураційних тромбів у просвіті судини) або оточуючої їх речовини (периваскулярний енцефалолізис і вогнища неповного некрозу мозкової тканини).

Клініка перенесеного інсульту зазвичай характеризувалася загальноомозковими симптомами: у 110 (74,3%) хворих відзначено головний біль, у 47 (31,8%) – вестибулярні розлади (запаморочення, нестійкість під час руху, відчуття покачування та провалювання). Розсіяну неврологічну мікросимптоматику (оніміння язика, носа, нерізкі парестезії кінцівок або нетривала слабкість у кінцівках) виявлено у 32 (21,6%) обстежених. Частіше вона була зумовлена дифузними ішемічними змінами головного мозку внаслідок його органічного ураження.

Слід наголосити, що тільки у 87 (58,7%) хворих, які перенесли гостре порушення мозкового кровообігу протягом останніх 6 років, визначено помірну геміплегію. У 140 (94,6%) обстежених церебральний атеросклероз поєднувався з артеріальною гіпертензією. Важливо, що тільки у 29 (19,5%) хворих цифри артеріального тиску на момент ГІМ були стабілізовані на цільових значеннях.

Відповідно до призначеної антикоагулянтної терапії хворих розділили на дві групи. До 1-ї включили 58 хворих, яким призначили еноксапарин (Фленокс[™] виробництва компанії «Фармак») в дозі 1 мг/кг двічі на добу, до 2-ї – 90 хворих аналогічного віку з ГІМ, яким внутрішньовенно вводили НФГ по 5 тис. од. болюсно з подальшим крапельним в/в введенням по 1000 од./год під контролем частково активованого тромбoplastинового часу (ЧАТЧ). Середнє значення ЧАТЧ у хворих 2-ї групи складало 76,4±12,3 с, середня тривалість антикоагулянтної терапії – 7,1±0,7 дня. Слід відзначити особливість режиму введення Фленоксу[™], що характеризувався поступовим зниженням його дози перед відміною (рис. 1) [2].

Більшість хворих у госпітальний період отримували бета-адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту і статини. Ацетилсаліцилову кислоту призначали в дозі 325 мг у 1-шу добу, надалі – 75 мг/добу впродовж тривалого часу, клопидогрель – у дозі 75 мг/добу.

Клініко-анамнестичні дані досліджуваних наведено в табл. 1. Звертає увагу репрезентативність груп за проявами ДЕП. У 2-й групі було дещо більше хворих геронтологічного віку (60 та більше років) – 25 (30,5%) проти 10 (18,9%) у 1-й (p=0,12).

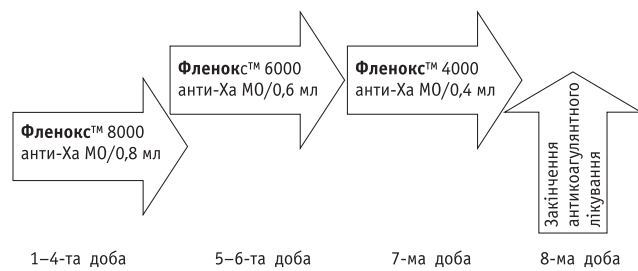


Рис. 1. Схема призначення Фленоксу[™]

Таблиця 1
Клініко-анамнестична характеристика хворих досліджених груп

Ознака	1-ша група	2-га група
Середній вік, року	64,2±4,3	67,8±6,5
Стать: чоловіча жіноча	39 (67,2%) 19 (32,8%)	57 (63,3%) 33 (36,7%)
Загальноомозкові симптоми	44 (75,8%)	67 (74,4%)
Вестибулярний синдром	17 (29,3%)	31 (32,4%)
Розсіяна мікросимптоматика	14 (24,1%)	19 (21,1%)
Геміплегія	39 (67,2%)	54 (60,2%)
Артеріальна гіпертензія	53 (91,4%)	82 (91,1%)
Цукровий діабет	13 (22,4%)	16 (19,5%)
Куріння	15 (25,8%)	26 (28,7%)

Жінки склали більше ніж третину хворих у кожній групі. Цукровий діабет реєстрували в кожного п'ятого хворого. Четверть хворих на момент виникнення ГІМ були курцями. Не виявлено розбіжностей за характеристиками самого ГІМ чи початком призначення антикоагулянтної терапії. Антикоагулянтні засоби відміняли поступово (див. рис. 1).

Функціональну активність ендотелію резистивних артерій досліджували флоуметричним методом за допомогою тесту реактивної гіперемії.

Венозна оклюзивна флоуметрія полягала у визначенні об'ємної швидкості кровотоку до та на піці реактивної гіперемії з визначенням приросту об'ємної швидкості кровотоку (ПОШК) та індексу реактивності (ІР) за оригінальною методикою [1]. Дослідження коагуляційного гомеостазу проводили за допомогою оцінки часу згортання крові (ЧЗК) – загальний коагуляційний тест, часу рекальцифікації плазми (ЧРП), ЧАТЧ, тромбінового часу (ТЧ) і визначення толерантності плазми до гепарину (ТПГ). Загальну фібринолітичну активність плазми крові контролювали за допомогою визначення фібринолітичної активності еуглобуліну плазми (ФАЕП). Антикоагулянтну активність ендотелію визначали за динамікою рівня антитромбіну III (АТ III) та протеїну С (ПС) з використанням діагностиків НВО «Ренам» (Росія) та «Humap» (Німеччина) [5].

Статистичну обробку результатів проведено за допомогою пакета прикладних програм «Statistica 6.0», аналіз

виживаності – за методом множувальних оцінок Каплана–Мейера. Аналіз розбіжності частот виконано з врахуванням класичного критерію χ^2 за Пірсоном, в невеликих вибірках обчислено поправку Йетса на безперервність.

Результати дослідження та їх обговорення

У дослідженні загальна серцево-судинна смертність на 30-ту добу становила 10,1%. Враховуючи призначений антикоагулянтний засіб, найбільше значення показника спостерігали у 12,2% хворих 2-ї групи (табл. 2). Серед тих, хто отримував еноксапарин (Фленокс™), серцево-судинна смертність була майже вдвічі нижчою ($p=0,25$).

Таблиця 2
Частота несприятливих подій у хворих з ГІМ після застосування Фленоксу™ протягом 30 днів

Несприятлива подія	Група		p
	1-ша	2-га	
Серцево-судинна смерть (С-С смерть)	4 (7,0%)	11 (12,2%)	0,25
Реінфаркт	3 (5,2%)	6 (6,6%)	0,40
Післяінфарктна стенокардія (ПІС)	8 (13,3%)	16 (17,8%)	0,42
С-С смерть +реінфаркт+ПІС	15 (25,5%)	33 (36,7%)	0,17
Погіршення ДЕП	8 (13,3%)	18 (20,0%)	0,34
С-С смерть+реінфаркт+ПІС+ погіршення ДЕП	23 (38,8%)	51 (56,7%)	0,043
Серцева недостатність (СН)	12 (20,7%)	20 (22,2%)	0,90

За кількістю випадків реінфаркту групи майже не розрізнялися. Разом з тим загострення ДЕП відзначено вдвічі частіше в 2-й групі. У 11 (12,2%) хворих це виражалося появою або посиленням головного болю, який у 6 (6,6%) з обстежених супроводжувався нудотою та легкими менінгеальними ознаками у вигляді нерізкої ригідності потиличних м'язів, у 7 (7,8%) – симптомами подразнення відповідних структур (плями, спіралі, мушки). Як правило, поява зорових порушень була зумовлена дисфункцією зорового аналізатора на рівні потиличних часток зорового нерва або ураження сітчастої оболонки ока [4]. Слід зауважити, що середній вік цих хворих становив $72,6 \pm 3,2$ року.

ПІС виявлено майже з однаковою частотою – в кожного восьмого пацієнта, що може свідчити про багато-судинність атеросклеротичного ураження вільцевих судин. Напади ПІС частіше спостерігали в другій половині досліджуваного періоду, коли хворі досягали піка фізичної активності, проте антикоагулянтна терапія була вже завершена.

В цілому тривалість ранньої антиішемічної дії НФГ була меншою за таку еноксапарину: за проміжною кінцевою точкою (С-С смерть+реінфаркт+ПІС протягом 1 міс) визначено певну перевагу лікування НМГ над НФГ (40,8%; $p=0,17$). Отримані дані узгоджуються з результатами метааналізу, проведеного S.A. Murphy та співавторами (2007), згідно з яким у 49 088 хворих, які

брали участь у 12 великих дослідженнях, встановлено зниження відносного ризику аналогічних подій на 16,3% ($p<0,001$) саме при використанні еноксапарину [8]. За приєднання випадків загострення ДЕП лікування еноксапарином у нашому дослідженні достовірно (на 30,8%) знижувало ризик несприятливих подій протягом першого місяця ГІМ (ВШ=0,70; 95% ДІ 0,48–0,99; $p=0,043$).

Випадки гострої лівошлуночкової недостатності виявлено майже у 20% хворих, розподіл яких у групи не залежав від виду призначеної антикоагулянтної терапії. Як і прояви хронічної СН, їхня частота вірогідніше залежала від розміру ураження та ступеня відновлення внутрішньосерцевої гемодинаміки.

Основним місцем впливу антикоагулянтної терапії вважається гемокоагуляційний гемостаз (табл. 3).

Генералізована гіперкоагуляція, що виникла в 1-шу добу ГІМ у хворих з попереднім ушкодженням церебральних структур, які самі беруть участь у регуляції гемостазу, зумовлює поглиблення вже існуючих порушень згортання крові і спричиняє негативні зміни в системі природних антикоагулянтів та фібринолізу.

Майже в усіх обстежених у 1-шу добу захворювання визначено істотний ріст показників згортання крові. Патологічні значення ЧАТЧ та ТЧ, що вказували на значну гіперкоагуляцію, поєднувалися з певним дефіцитом інгібіторів, які блокували дію тромбіну. На це вказувало зниження рівня АТ ІІІ та ПС, максимальні зміни яких визначено в осіб, що перенесли інсульт у минулому. АТ ІІІ вважається основним інгібітором тромбіну і також впливає на активність XIIa, XI, IXa та VIIa факторів згортання, пригнічуючи їх [5, 8]. В 1-шу добу ГІМ його середній рівень в крові був знижений на 22,8% ($p=0,04$).

Визначення вмісту функціонально активного ПС має важливе значення для оцінки антикоагулянтного потенціалу крові. Як відомо, активований ПС вибірково розщеплює фактори згортання Va та VIIIa. В нашому дослідженні його значення на 35,1% ($p=0,024$) були нижчими, ніж показники у хворих з хронічною ІХС [1, 2]. Згідно з даними літератури зниження вмісту інгібіторів системи згортання негативно впливає на циркуляцію тромбін-антитромбінового комплексу [4, 5, 7].

За результатами нашого дослідження встановлено, що введення антикоагулянтів призводить до значного пригнічення системи зсідання крові протягом перших 7 днів лікування. Це стосується показників ЧАТЧ, ТЧ, що були подовжені у хворих обох груп, і достовірного збільшення часу згортання крові. За даними порівняльного аналізу показників залежно від виду призначеної антикоагулянтної терапії виявлено деякі розбіжності. Зокрема, час згортання крові під впливом еноксапарину (Фленокс™) достовірно зростав на 28,7% ($p<0,05$), ЧАТЧ – в 2,3 рази ($p<0,01$), ТЧ – на 43,3% ($p<0,05$). В групі гепарину зміни аналогічних показників були більшими: час згортання крові зріс майже в 2 рази ($p<0,01$), ЧАТЧ та ТЧ – відповідно в 4 та 2,8 рази ($p<0,01$). Необхідно зазначити істотні гіпокоагуляційні зміни і інших антикоагулянтних показників – рівень ТПГ підвищився на 73,5% ($p<0,01$) у

Таблиця 3

Динаміка показників плазмового гемостазу в хворих з ГІМ із супутньою ДЕП залежно від виду антикоагулянтної терапії

Ознака	Група					
	1-ша			2-га		
	Термін спостереження					
	1-ша доба	7-ма доба	30-та доба	1-ша доба	7-ма доба	30-та доба
ЧЗК, хв	5,31±0,6	7,43±0,4 [†]	6,11±0,5	4,7±0,7	8,9±0,6 [†]	5,71±0,2
Гематокрит, %	43,3± 4,2	45,3±4,2	47,3±4,1	43,5±4,1	47,5±4,4	46,8±4,2
ЧАТЧ, с	17,8±1,7	40,9±3,2 ^{†*}	23,1±3,4	16,2±1,4	64,8±5,6 [†]	27,4±2,8
ТЧ, с	14,3±2,7	25,2±2.4 ^{†*}	18,7±2,0	13,0±3,0	36,9±2,9 [†]	16,6±1,6
ФН, г/л	4,4 ±0,4	3,4±0,3 [†]	3,2±0,3 [†]	4,8±0,4	3,7 ±0,8 [†]	3,6±0,3 [†]
ФАЕП, хв	112±12,4	216±22,3 ^{†*}	140,3±10,1	104±10,2	152,3±10,6 [†]	138,3±12,5
ТПГ, хв	6,2±0,6	10,8±0,8 ^{†*}	5,1 ±0,5	6,7±0,6	17,1±0,8 [†]	8,4±0,7
ЧРП, с	110±13,4	137,3±12,3	110,4±9,3	104±12,8	158,4±12,3 [†]	116,7±11,3
АТ III, %	50,2±6,2	87,6±7,2 ^{†*}	92,0±8,5 [†]	58,1±4,7	48,4±4,2	84,3±7,1 [†]
ПС, %	63,7±5,6	84,1±7,4 [†]	86,1±8,6 [†]	68,3±6,7 [†]	72,4±8,7	83,7±8,8 [†]

Примітки: * – $p < 0,05$ по відношенню до аналогічного показника в 2-й групі; [†] – $p < 0,05$ по відношенню до аналогічного показника в 1-шу добу.

хворих 1-ї групи та у 2,6 разу ($p < 0,01$) – 2-ї, вихідні значення ЧРП в процесі антикоагулянтної терапії зростали відповідно на 28,8 та 52,5% ($p < 0,05$), що узгоджувалося з динамікою рівня ФН, значення якого у 76,5 % хворих знижувалися до меж норми.

Таким чином, антикоагулянтний вплив Фленоксу[™] був дещо «м'якшим» – рівень ЧАТЧ на 36,9% ($p < 0,05$), а ТЧ – на 31,8% ($p < 0,05$) були нижчими, ніж показники у групі НФГ. Разом з тим спостерігали характерне зниження толерантності плазми до гепарину на 37,8% ($p < 0,05$) у порівнянні з НФГ, що свідчить про більш селективний вплив препарату на активацію фактора II у хворих з ГІМ, які перенесли інсульт у минулому.

Гемокоагуляційні ефекти Фленоксу[™] у хворих характеризувалися більшим впливом на синтез АТ III і ПС, які в перші дні ГІМ були значно знижені. Призначення еноксапарину на 43,5% ($p < 0,05$) підвищувало рівень АТ III, тоді як у 2-й групі його значення навіть знижувалося. Необхідно пам'ятати, що дія НФГ пов'язана з його здатністю зв'язуватися з АТ III, що приводить до гальмування основних ензимів зсідання – тромбіну та фактора Ха, меншою мірою – факторів IXa, XIa, XIIa, калікреїну та плазміну. Два головних ефекти гепарину, антитромбінний та антиХа, є незалежними та повністю специфічними. На відміну від НФГ, що має обидві властивості, еноксапарин значною мірою впливає на фактор Ха і слабо, або зовсім не впливає на тромбін [7].

У хворих, які нещодавно перенесли інсульт (до 1 року), спостерігали більш низьке значення АТ III – 61,1±4,2% (в групі пацієнтів, які перенесли інсульт більше 1 року, – 75,5±7,6% відповідно).

Під впливом Фленоксу[™] (на 7-му добу лікування) рівень ПС зріс на 32%, ($p < 0,05$), тоді як у групі НФГ його значення майже не змінювалися (68,3±10,7 та 72,4±9,7%;

$p > 0,05$ відповідно). Тривале зниження рівня ПС у хворих з ГІМ може свідчити про неконтрольовану тромбемію, що поряд з підвищенням ФН у 1-шу добу лікування підтверджує надмірну активацію системи згортання та свідчить про порушення динамічної рівноваги у функціонуванні систем згортання та фібринолізу [5, 9].

Виявлено особливості впливу Фленоксу[™] на активність фібринолітичної ланки гемостазу, що виражалися в більш високих значеннях ФАЕП на 7-му добу лікування: в 1-й групі вони були на 29,7% ($p < 0,05$) вищими, ніж у групі НФГ. Ці зміни пов'язані з накопиченням вторинних інгібіторів згортання, насамперед продуктів деградації фібрину [6].

Достовірні розбіжності значень показників коагуляційної ланки гемостазу в групі НФГ, з одного боку, та НМГ – з іншого, що визначали на 7-му добу захворювання, зменшувалися на 30-ту добу і свідчили про певне відновлення прокоагуляційного потенціалу плазми крові. Разом з тим зберігалася висока активність загального фібринолітичного потенціалу, що часто відзначається у хворих після перенесеного інсульту і вказує на високий рівень плазміну – основного ферменту фібринолітичної системи – на тлі відносного дефіциту антиплазміну та α_2 -макроглобуліну [3, 5].

Окрім коагуляційних порушень, важливим патогенетичним механізмом ГІМ, який реалізується і в тому числі шляхом впливу на показники гемокоагуляційного гемостазу, є розвиток ендотеліальної дисфункції.

Значуще (більш ніж на 25%) збільшення ПОШК на 7-му добу від початку лікування відзначено у 17 (34,2%) хворих 1-ї групи і тільки у 15 (18,3%) – 2-ї ($p = 0,052$), що свідчило про активніше відновлення синтезу ендотеліальних вазоактивних сполук у хворих, які перенесли інсульт у ранній період ГІМ саме при призначенні Фленоксу[™] (рис. 2). Швидке відновлення реактивності цере-

бральних судин та можливість їхньої додаткової ділататії під дією лікування зменшували вираженість клінічних ознак екстрапірамідного та псевдобульбарного синдромів. Частіше спостерігали обмеження вогнищевих (лакунарних) зон та зменшення вираженості дифузних (лейкоареоз) змін у головному мозку.

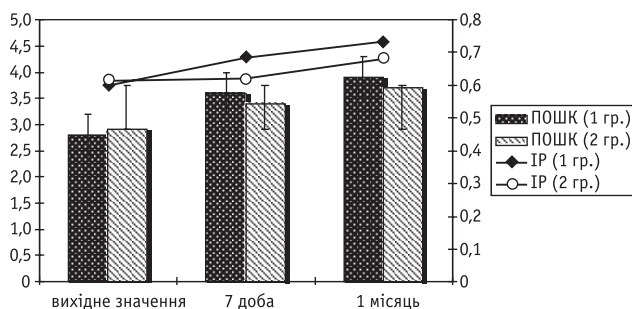


Рис. 2. Динаміка показників функції ендотелію у хворих з ГІМ і інсультом залежно від виду антикоагулянтної терапії (* – $p < 0,05$ по відношенню до аналогічних показників у 1-шу добу)

В подальшому показники потікзалежної лазерної флоуметрії у хворих з ГІМ продовжували зростати, однак розбіжності в групах до 30-ї доби спостереження майже зникали. Ці зміни асоціювалися з покращанням виділення азоту оксиду і підвищенням стабільності мРНК-моноцитарного хемотаксичного фактора. Що вищі значення цих показників, то кращим було відновлення порушеної функції ендотелію [10].

Призначення ранньої антикоагулянтної терапії призводило до геморагічних ускладнень, частота яких залежала від типу антикоагулянтного препарату (табл. 4). Виявлено двократну перевагу еноксапарину (Фленокс™) над НФГ щодо попередження кровотеч у хворих з ГІМ (ВР 0,50; 95% ДІ 0,24–1,02; $p = 0,06$).

Кровоточивість ясен, гематоми в місці ін'єкцій, невеликі носові кровотечі тощо визначали у кожного п'ятого хворого, які приймали антикоагулянтні препарати. Частота геморагічних ускладнень (кровотеч) була мінімальною в групі Фленоксу™ – у 12 (20,7%) хворих. Необхідно додати, що поява малих геморагічних ускладнень не потребувала відміни препарату.

За використання НФГ досить характерним було збільшення випадків великих кровотеч. Протягом 1 міс геморагічний інсульт, шлунково-кишкові та аногенітальні кровотечі, симптомну макрогематурію або асимптомну анемію спостерігали у 3 (5,1%) хворих 1-ї групи та в 11 (11,1%) – 2-ї. Однак, на відміну від великих багаточентрових досліджень [8, 11], зниження ризику виникнення великих кровотеч на 56,5% за використання еноксапарину в нашому дослідженні не було безперечним (ВШ 0,43; 95% ДІ 0,12–1,51; $p = 0,205$). Можливою причиною цього може бути відносно невеликий розмір досліджуваних груп, а також більш чіткий контроль гемокоагуляційних показників при використанні НФГ, що запобігає передозуванню останнього.

Також у дослідженні було виявлено, що завдяки використанню еноксапарину вдалося уникнути розвитку тромбоцитопенії, частота якої за призначення НФГ

Таблиця 4
Частота випадків геморагічних ускладнень за використання різних режимів антикоагулянтної терапії у хворих з ГІМ із супутньою ДЕП протягом 1 міс

Ускладнення	Група		
	1-ша	2-га	χ^2 з поправкою Йтса
Кровоточивість ясен	3 (5,2%)	6 (6,7%)	0,8295
Гематоми в місці ін'єкції	8 (13,8%)	15 (16,7%)	0,8448
Носові кровотечі	1 (1,7%)	4 (4,4%)	0,4729
Малі кровотечі	12 (20,7%)	25 (27,8%)	0,451
Геморагічний інсульт	0	1 (1,1%)	0,8204
Шлунково-кишкові кровотечі	0	0	0
Аногенітальні кровотечі	0	1 (1,1%)	0,8204
Макрогематурія	1 (1,7%)	4 (4,4%)	0,7912
Зниження рівня Нв нижче 100 г/л	2 (3,4%)	4 (4,4%)	0,8251
Великі кровотечі	3 (5,1%)	10 (11,1%)	0,205
Тромбоцитопенія	0	2 (2,2%)	0,4231
Разом	15 (25,9%)	37 (43,3%)	0,06

становила 2,2%. Підсумовуючи вищевикладене, можна зробити висновок про більшу безпеку еноксапарину (Фленокс™) щодо розвитку великих кровотеч або випадків тромбоцитопенії (зменшення на 64,8%; ВШ 0,35; 95% ДІ 0,10–1,21; $p = 0,11$).

Враховуючи практичну доцільність, було розроблено композитний показник користь/безпека використання того чи іншого антикоагулянтного засобу, який включав випадки серцево-судинної смерті, реінфаркту, ПІС, загострення ДЕП, великі кровотечі (геморагічний інсульт, шлунково-кишкові та аногенітальні кровотечі, макрогематурія, анемія або тромбоцитопенія) (рис. 3).

Композитну кінцеву точку (ризик/безпека) протягом 1 міс було визначено у 26 (44,8%) хворих 1-ї групи та у 63 (70,0%) – 2-ї (ВШ 0,35; 95% ДІ 0,18–0,69; $p = 0,002$). Цей факт означає, що необхідно пролікувати 4 хворих з ГІМ і перенесеним інсультом за допомогою еноксапарину Фленоксу™ замість НФГ, щоб попередити розвиток несприятливих подій в одного хворого протягом 1 міс.

Отже, еноксапарин Фленокс™ зумовлює більш швидке відновлення активності фібринолітичної системи, ніж НФГ, про що свідчить менше значення ФАЕП (на 36,3%; $p = 0,07$). Це дозволяє знизити частоту летального виходу, реінфаркту та розвитку СН у хворих з ГІМ.

У групі еноксапарину відзначено підвищення рівня АТ III та ПС протягом 7 днів лікування.

На сьогодні завдяки накопиченню наукової інформації проблему вибору оптимального антитромбінового засобу

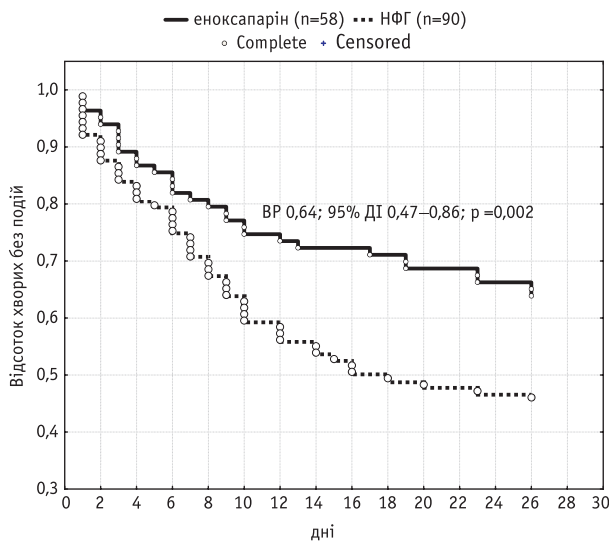


Рис. 3. Одномісячна композитна кінцева точка користь/ризик у хворих на ГІМ із перенесеним інсультом в залежності від виду антикоагулянтної терапії

в хворих, які перенесли інсульт, не вирішено. НМГ – еноксапарин Фленокс[™] – залишається основним антикоагулянтним препаратом, що довів свою перевагу в попередженні несприятливих подій у гострий період інфаркту міокарда та покращанні прогнозу в цих хворих.

У порівнянні з НФГ еноксапарин характеризується більш високою ефективністю в попередженні смерті або реінфаркту в хворих з ГІМ, які перенесли інсульт.

Висновки

1. Порушення гемокоагуляційного гемостазу в хворих з ГІМ, які перенесли інсульт, пов'язані не тільки зі значною активацією прокоагулянтних факторів та глибоким пригніченням системи фібринолізу, а й з істотним зменшенням інгібіторів згортання (система А ІІІ – ПС).

2. Призначення еноксапарину Фленокс[™] («Фармак») у гострий період інфаркту міокарда хворим, які перенесли інсульт, зумовлює більш швидке відновлення активності фібринолітичної системи, достовірне підвищення рівня АТ ІІІ та ПС у плазмі крові, що сприяє зниженню ризику розвитку ранніх ішемічних ускладнень на 27,8% ($p=0,2$) без погіршення перебігу церебральної патології.

3. За сукупною кінцевою точкою (С-С смерть, реінфаркт, ПІС або загострення неврологічної симптоматики протягом 1 міс) виявлено достовірну перевагу (44,8% проти 70,0%) лікування еноксапарином Фленокс[™] над НФГ (ВІШ 0,35; 95% ДІ 0,18–0,69; $p=0,002$).

4. При використанні еноксапарину Фленокс[™] спостерігали меншу вираженість коагулопатії, що обумовило двократне зниження загальної частоти геморагічних ускладнень у хворих з ГІМ (ВР 0,50; 95% ДІ 0,24–1,02; $p=0,06$) протягом 1 міс спостереження.

Список літератури

1. Батушкін В.В. Порушення коагуляційного гемостазу у хворих на гострий інфаркт міокарда в похилому та старечому віці та його значення для прогнозування перебігу хвороби / В.В. Батушкін // Лабор. діагностика. – 2008. – № 3. – С. 22–29.
2. Нетяженко В.З. Різні режими антитромбінової терапії еноксапарином у гострому періоді інфаркту міокарда та їх значення в покращанні прогнозу у хворих похилого віку / В.З. Нетяженко, В.В. Батушкін // Внутрішня медицина. – 2008. – № 2. – С. 50–58.
3. Нетяженко В.З. Роль та місце еноксапарину в сучасному лікуванні гострого коронарного синдрому / В.З. Нетяженко, Т.Й. Мальчевська, В.В. Батушкін // Внутрішня медицина. – 2008. – № 4. – С. 26–31.
4. Особенности клинического течения и электрофизиологических показателей у больных с острым инфарктом миокарда и сопутствующей артериальной гипертензией: результаты исследования «случай-контроль» / А.В. Шумаков, А.Н. Пархоменко, О.И. Иркин и др. // Укр. кардіол. журн. – 2010. – № 6. – С. 6–12.
5. Современные представления о системе гемостаза / Г.П. Волков, Т.Н. Платонова, А.Н. Савчук та ін. – К.: Наук. думка, 2005. – 295 с.
6. Яворська В.О. Роль системи гемостазу при порушенні мозкового кровотоку / В.О. Яворська, Н.М. Грицай, А.М. Мохамед. – К.: Книга, 2004. – 192 с.
7. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-elevation acute coronary syndromes: a systematic overview / J.L. Petersen, K.W. Mahaffey, V. Hasseblad et al. // JAMA. – 2004. – Vol. 292. – P. 89–96.
8. Efficacy safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin across the acute coronary syndrome spectrum: meta-analysis / S.A. Murphy, C.M. Gibson, D.A. Morrow et al. // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 2077–2086.
9. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing fibrinolysis regardless of the choice of lytic: an ExTRACT-TIMI 25 analysis / R.R. Giraldez, J.C. Nicolau, R. Corbalan et al. // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 1566–1573.
10. Quality of care by classification of myocardial infarction: treatment patients for ST-elevation myocardial infarction / M.T. Roe, L.S. Parsons, C.V. Poilak et al. // Arch. Intern. Med. – 2009. – Vol. 165. – P. 1630–1636.
11. Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin following fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction / S.H. Baird, I.B. Menown, S.J. McBride et al. // Eur. Heart J. – 2002. – Vol. 23. – P. 267–272.

Улучшение прогноза течения острого инфаркта миокарда у больных, которые перенесли инсульт, путем назначения Фленокс™: коррекция нарушений коагуляционного гемостаза и влияние на изменения функции эндотелия

В.В. Батушкин

РЕЗЮМЕ. Назначение эноксапарина в острый период инфаркта миокарда больным после перенесенного инсульта способствует более быстрому восстановлению активности фибринолитической системы, достоверному повышению уровня антитромбина III и протеина С в плазме крови, что снижает риск ранних ишемических осложнений на 27,8% ($p=0,2$) без ухудшения течения церебральной патологии. За совокупной конечной точкой (сердечно-сосудистая смерть, реинфаркт, постинфарктная стенокардия или обострение неврологической симптоматики) в одномесячный срок определено достоверное преимущество эноксапарина (Фленокс™) перед нефракционным гепарином (44,8% против 70,0%; ОШ 0,35; 95% ДИ 0,18–0,69; $p=0,002$). При использовании эноксапарина отмечена меньшая коагулопатия, что приводило к двукратному снижению общей частоты геморрагических осложнений (ОР 0,50; 95% ДИ 0,24–1,02; $p=0,06$) в одномесячный срок наблюдения.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, антитромбиновая терапия, эноксапарин, нефракционированный гепарин, предупреждение ранних осложнений, безопасность.

Improved prognosis for acute myocardial infarction in patients with stroke due to Flenox™ administration: correction of coagulation hemostasis disorders and influence on endothelial function changes

V.V. Batushkin

SUMMARY. Enoxaparin administration during acute myocardial infarction to the patients, who had a stroke, has promoted faster recovery of fibrinolytic system activity and increased plasma antithrombin III and protein C, thus reducing the risk of early ischemic complications by 27.8% ($p=0.2$), without worsening cerebral pathology course. Based on the cumulative endpoint data (cardiovascular death, reinfarction, unstable angina pectoris or neurological symptoms exacerbation), we have established the statistically significant advantage of treatment with enoxaparin (Flenox™ compared to UFH (44.8% vs 70.0%; OR 0.35; 95% CI 0.18–0.69; $p=0.002$). In particular, we noticed lesser coagulopathy leading to a 2-fold decrease in the overall frequency of hemorrhagic complications (RR 0.50; 95% CI 0.24–1.02; $p=0.06$) within one-month observation period.

Key words: acute myocardial infarction, antithrombin therapy, enoxaparin, unfractionated heparin, prevention of early complications, safety.

Адреса для листування:

Валерій Володимирович Батушкін
Київська міська клінічна лікарня № 5
03115, Київ, вул. Відпочинку, 11

УДК 616.12-008.46-036.12:616.013

О.О. Луцак, А.В. Ляшенко, Г.В. Пономарьова, Л.Г. Воронков

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

Оцінка якості життя хворих з хронічною серцевою недостатністю залежно від показників клініко-інструментальних досліджень, особливостей фармакотерапії, фізичної активності і наявності ознак депресії за даними стандартизованого анкетування

АНОТАЦІЯ

Вивчено взаємозв'язок якості життя (ЯЖ) пацієнтів з симптомною хронічною серцевою недостатністю (ХСН) з їх клінічними особливостями, даними інструментального дослідження, особливостями фармакотерапії, а також побутовими фізичними можливостями і наявністю психічної депресії за даними стандартизованого анкетування. У пацієнтів з клінічно маніфестованою ХСН ЯЖ погіршується по мірі зростання функціонального класу за NYHA та не залежить від статі, нозології, частоти серцевих скорочень, характеру ритму (синусовий або фібриляція передсердь) та рутинних лабораторних показників. Достовірно гірша ЯЖ спостерігається у хворих віком 58–68 років, з супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень, з рівнем систолічного артеріального тиску менше за 120 мм рт. ст., з істотно зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (<30%). Гірший стан ЯЖ у хворих з ХСН асоціюється із тяжкістю депресивних проявів та ступенем обмеження функціональної здатності пацієнтів за даними самооцінки їх фізичного стану. Достовірно гірша ЯЖ притаманна пацієнтам з ХСН, що не отримують підтримуючого лікування бета-блокаторами. Водночас величина суми балів ЯЖ за анкетой MLHFQ не демонструє залежності від факту прийому інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту.

Ключові слова:

хронічна серцева недостатність, якість життя, анкетування, клініко-інструментальні показники.

Останнім часом спостерігається підвищений інтерес до оцінки якості життя (ЯЖ) у пацієнтів із захворюваннями серцево-судинної системи [6]. ЯЖ розглядають як інтегральну характеристику фізичного, психологічного, емоційного та соціального функціонування досліджуваного, що ґрунтується на його суб'єктивному сприйнятті [2, 7, 8]. При хронічній серцевій недостатності (ХСН) ЯЖ визначають як самостійну характеристику самопочуття хворого та ефективності терапії, що доповнює традиційний аналіз даних об'єктивних клінічних і інструментальних досліджень за умови використання адекватних методів її вивчення [1].

Найпопулярнішою на даний час анкетой для оцінки ЯЖ хворих з ХСН є Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ), що прийнята в якості золотого стандарту для даної патології [6, 16]. Як відомо, ЯЖ у пацієнтів з ХСН є істотно гіршою, ніж у здорових осіб та пацієнтів з хронічними серцево-судинними захворюваннями без ознак серцевої недостатності (СН) [6, 7]. В якості чинників поганої ЯЖ у хворих з ХСН обговорюється зниження фізичних функціональних можливостей, потенційності побічних ефектів лікарських засобів, супутня патологія, соціальна дезадаптація та депресивний стан [6, 16].

Мета роботи – з'ясування залежності стану ЯЖ пацієнтів із симптомною ХСН від їхніх клінічних особливостей, даних інструментального дослідження, побутових фізичних можливостей та вираженості ознак депресії за даними стандартизованого анкетування.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження було включено 200 пацієнтів віком від 18 до 75 років з ХСН II–IV класів за NYHA, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні серцевої недостатності ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска НАМН України» протягом 2008–2009 рр. Серед обстежених було 150 (75%) чоловіків та 50 (25%) жінок. Пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) у поєднанні з гіпертонічною хворобою (ГХ) було 166 (83%). Ізолювану ІХС діагностовано в 19 (9,5%) осіб, дилатаційну кардіоміопатію (ДКМП) – у 15 (7,5%). Інфаркт міокарда (ІМ) в минулому перенесли 47 (23,5%) пацієнтів. Постійну форму фібриляції передсердь (ФП) виявлено в 120 (60%) обстежених, персистуючу ФП на момент обстеження – у 15 (7,5%); синусовий ритм на момент обстеження зберігався у 65 (32,5%) хворих.

Клінічний діагноз встановлювали відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів [13] на основі даних анамнезу, результатів фізикального і лабораторно-інструментального обстеження: загальноклінічних аналізів, ЕКГ, ехокардіографії, рентгенографії органів грудної клітки. Діагноз ІХС встановлювали згідно із загальноприйнятими клінічними критеріями (стенокардія та/або документований перенесений ІМ та/або відповідні дані коронарографії та попередньої велоергометрії), діагноз ДКМП – за критеріями ВООЗ після виключення інших причин дисфункції серця [10].

У дослідження не включали осіб старших за 75 років, з гострими формами ІХС, гострими порушеннями мозкового кровообігу, залишковими явищами гострого порушення мозкового кровообігу, ревматичними захворюваннями, клапанными вадами серця; облітеруючим атеросклерозом артерій нижніх кінцівок; онкологічними та хронічними інфекційними захворюваннями; зі швидкістю клубочкової фільтрації <30 мл/хв, з виразковою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки в стадії загострення, хронічним дисбактеріозом кишечника в стадії загострення, хронічним панкреатитом в стадії загострення, інсулінозалежним цукровим діабетом, клінічно вираженою патологією опорно-рухового апарату, гематологічними захворюваннями, а також пацієнтів, які відмовились від анкетування.

Усім пацієнтам проводили загальноклінічне дослідження; загальний аналіз крові та сечі; біохімічне визначення концентрації натрію, калію, креатиніну, білірубіну, глюкози, креатинфосфокінази (КФК), трансаміназ і холестерину; рутинну ЕКГ у 12 відведеннях, ультразвукове дослідження серця за стандартною методикою [5].

Стан ЯЖ оцінювали на основі заповненої хворим анкети MLHFQ, за величиною отриманої суми балів, а саме бального індексу ЯЖ (БІЯЖ).

Для більш повної характеристики побутової фізичної спроможності пацієнтів використовували анкету університету Дюка (The Duke Activity Status Index – DASI) [11], а з метою виявлення депресивних розладів застосовували опитувальник Бека [15]. Зазначені опитувальники пацієнти заповнювали під час госпіталізації до стаціонару.

Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного продукту «STATISTICA2 for Windows. Release 6.0. [9].

Перевірку нормальності розподілу здійснювали за допомогою критерію Шапіро–Уїлка при рівні значущості 0,01. Оцінку відмінностей між групами здійснювали за допомогою критерію Манна–Уїтні при рівні значущості 0,05. Для оцінки зв'язків між групами застосовували рангову кореляцію Спірмена [4].

Результати дослідження та їх обговорення

В ході дослідження визначено відмінності величин БІЯЖ залежно від певних клініко-демографічних характеристик пацієнтів.

Не виявлено впливу статі на загальний стан ЯЖ обстежених (табл. 1). Дані відрізнялися від результатів, отриманих дослідниками, які відзначили гірший стан ЯЖ у жінок. ЯЖ достовірно не розрізнялась між групами хворих віком 34–57 років (тертиль 1), 69–75 років (тертиль 3) та між останньою групою і пацієнтами віком 58–68 років (тертиль 2). Водночас достовірно гіршою ЯЖ виявилась лише у хворих останньої групи (тертиль 2) у порівнянні з показником у наймолодшої групи (тертиль 1), що є близьким до даних, згідно з якими вік старше 60 років є предиктором гіршої ЯЖ [3, 14].

Таблиця 1

Розподіл хворих за статтю та віком

Показник	БІЯЖ Me [LQ; UQ]
Розподіл хворих за статтю	
1. Чоловіки (n=150)	58 [46; 71]
2. Жінки (n=50)	62 [51; 75]
p ₁₋₂	0,13
Розподіл хворих за віком по тертилях	
1. Вік 34–57 років (n=64)	56 [45; 68]
2. Вік 58–68 років (n=70)	62,5 [48; 78]
3. Вік 69–75 років (n=66)	60 [48; 71]
p ₁₋₂	0,03
p ₁₋₃	0,34
p ₂₋₃	0,27

У дослідженні етіології ХСН на стан ЯЖ обстежених при порівнянні групи хворих з ІХС (58 [45; 71]) з хворими з ДКМП (60 [49; 67]) БІЯЖ достовірно не розрізнявся (p=0,91). Також не виявлено достовірного погіршення БІЯЖ (p=0,69) при порівнянні першої групи з групою пацієнтів з ІХС у поєднанні з ГХ (60 [47; 74]). При порівнянні БІЯЖ у обстежених останньої групи і хворих з ДКМП достовірних відмінностей також не

знайдено ($p=0,46$). Відсутність впливу нозології ХСН на стан ЯЖ вбачається очікуваною, оскільки є дані, що за вираженої клінічної картини СН етіологічний чинник істотно не впливає на симптоми, толерантність до фізичного навантаження, а також на виживаність пацієнтів [3].

У той же час ЯЖ закономірно погіршувалася у міру зростання функціонального класу (ФК) за NYHA. Співставлення груп хворих з II ФК (50 [39; 58]) та III ФК за NYHA (60 [46,5; 71,5]) виявило достовірно ($p=0,02$) гірший стан ЯЖ в осіб другої групи. Порівняння БІЯЖ у пацієнтів першої групи і хворими з IV ФК за NYHA (70 [53; 85]) показало гірший стан ($p=0,01$) ЯЖ у пацієнтів з IV ФК за NYHA, навіть попри невелику кількість хворих в останній групі ($n=15$). Вірогідним ($p=0,05$) виявилось і погіршення ЯЖ у хворих з IV ФК в порівнянні з пацієнтами з III ФК.

Також не виявлено впливу постійної форми ФП на ЯЖ у порівнянні з показником у групі хворих із збереженим синусовим ритмом (табл. 2).

Таблиця 2

Розподіл хворих за серцевим ритмом

Показник	БІЯЖ Me [LQ; UQ]
1. Синусовий ритм ($n=65$)	63 [49; 76]
2. ФП (постійна та персистуюча) ($n=135$)	58,5 [46; 71]
2.1. Персистуюча ФП ($n=15$)	55 [42; 67]
2.2. Постійна ФП ($n=120$)	59 [46; 71]
p_{1-2}	0,15
$p_{1-2.1.}$	0,10
$p_{1-2.2.}$	0,19
$p_{2.1-2.2.}$	0,29

На відміну від цукрового діабету II типу, наявність якого не впливала на ЯЖ, супутнє хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) (60 [51; 79]) асоціювалось із достовірно ($p=0,04$) гіршою ЯЖ у порівнянні з показником у пацієнтів без даного захворювання (58,5 [46; 69]).

Наявність тахікардії/тахісистоїї (59 [45; 71]) не супроводжувалась достовірним ($p=0,07$) погіршенням ЯЖ у порівнянні з показником у пацієнтів з нормальною частотою серцевих скорочень (ЧСС) (60 [51; 78]). При розподілі обстежених в три групи відповідно до ЧСС (1) <80 за 1 хв, 2) 82–100 за 1 хв, 3) 104–160 за 1 хв та порівняння БІЯЖ між ними достовірного погіршення не виявлено ($p>0,05$). Співставлення БІЯЖ у групах пацієнтів з різними значеннями систолічного АТ (САТ) показало, що достовірно ($p=0,04$) гірша ЯЖ була в групі хворих з показниками АТ 85–120 мм рт. ст. (62 [48; 75]) при порівнянні з ≥ 145 мм рт. ст. (56 [45; 66]). ЯЖ достовірно не розрізнялася між групою пацієнтів із САТ ≥ 145 мм рт. ст. та групою хворих з показниками АТ 125–140 мм рт. ст. (59 [47; 73]). Також не знайдено відмінностей між величиною БІЯЖ у групах з найменшими показниками САТ (див. вище) та групою пацієнтів з показниками АТ 125–140 мм рт. ст. Водночас виявлено слабкий ($r=-0,13$), але близький до

статистичної вірогідності ($p=0,06$) кореляційний зв'язок між величиною САТ та БІЯЖ.

Не знайдено залежності БІЯЖ від ІКДО, ІКСО, ІММ, передньозаднього розміру лівого передсердя та поперечного розміру правого шлуночка ($p>0,05$).

За даними табл. 3 найгіршою ЯЖ була у хворих з істотно вираженою дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ) (фракція викиду (ФВ) <30%) в порівнянні з хворими, в яких ФВ була в межах 30–45%. Також виявлено, що БІЯЖ у хворих з ФВ ЛШ <30% був достовірно вищим (гіршим) у порівнянні з таким у пацієнтів з ФВ ЛШ >45% (див. табл. 3). Отримані дані знайшли певне підтвердження у наявності помірного ($r=-0,18$), але статистично достовірного зв'язку ($p=0,01$) між ФВ ЛШ та БІЯЖ. Отже, ЯЖ пов'язана із низьким значенням ФВ ЛШ (<30%), що узгоджується з даними, наведеними більшістю авторів [3, 14].

Таблиця 3

Розподіл хворих за ФВ ЛШ

ФВ ЛШ	БІЯЖ Me [LQ; UQ]
1. Зі зниженою ФВ ЛШ ($\leq 45\%$) ($n=150$)	60 [49; 73]
1.1. З істотно зниженою ФВ ЛШ (<30%) ($n=58$)	61,5 [51; 78]
1.2. З помірно зниженою ФВ ЛШ (30–45%) ($n=92$)	58 [46; 69]
2. Зі збереженою ФВ ЛШ (>45 %) ($n=50$)	56 [42; 70]
p_{1-2}	0,26
$p_{1.1-1.2.}$	0,04
$p_{1.1-2.}$	0,05
$p_{1.2-2.}$	0,71

Величина БІЯЖ цілком очікувано не залежала від рівня креатиніну, білірубіну, трансаміназ та калію у плазмі крові, що не чинили достовірного впливу на ЯЖ. Також не виявлено достовірного впливу рівня глюкози в крові на ЯЖ обстежених ($p>0,05$).

ЯЖ хворих виражено асоціювалося з глибиною депресивних розладів, достовірно погіршуючись у міру прогресування останніх. Про це свідчать достовірно ($p=0,0000001$) гірші показники БІЯЖ у пацієнтів з депресивними розладами середньої та важкої вираженості (63 [55; 78]) в порівнянні з показником у хворих без депресії та з її мінімальними проявами (51 [44; 64]), а також істотний кореляційний зв'язок ($r=0,47$; $p<0,0001$) між БІЯЖ та сумою балів за опитувальником Бека (табл. 4; рисунок). Отримані дані співпадають з даними [12] та становлять потенційний інтерес з позицій розробки підходів до покращання ЯЖ у таких хворих.

З табл. 5 видно, що виражений вплив на ЯЖ має і самооцінка хворим своєї фізичної здатності.

Співставлення БІЯЖ у групах пацієнтів, які приймали та не приймали бета-блокатор на момент заповнення анкети, показало, що більший ($p=0,05$), тобто гірший БІЯЖ спостерігали у хворих останньої групи. Водночас ЯЖ достовірно не розрізнялася між групами пацієнтів,

які приймали та не приймали інгібітор АПФ на момент заповнення анкети ($p=0,18$).

Таблиця 4

Розподіл хворих за сумою балів за шкалою депресії Бека

Сума балів	БІЯЖ Me [LQ; UQ]
Розподіл хворих в групи за вираженістю депресивних розладів	
1. Відсутність, мінімальна (Бека 0–4) (n=32)	49 [39,5; 60,5]
2. Легка (Бека 5–7) (n=55)	52 [46; 68]
3. Середня (Бека 8–15) (n=79)	60 [46; 74]
4. Важка (Бека 16–22) (n=34)	77 [65; 86]
p_{1-2}	0,11
p_{1-3}	0,001
p_{1-4}	0,0000001
p_{2-3}	0,03
p_{2-4}	0,0000001
p_{3-4}	0,00002

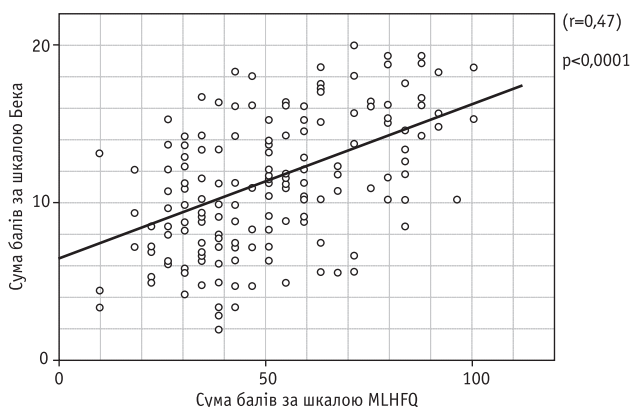


Рисунок. Кореляційний зв'язок між загальною сумою балів за шкалою MLHFQ та сумою за шкалою депресії Бека

Таблиця 5

Розподіл хворих за сумою балів за анкетною Дюка

Сума балів	БІЯЖ Me [LQ; UQ]
Розподіл хворих за медіаною	
1. Дюка 0–7,2 (n=121)	64 [56; 78]
2. Дюка 7,25–42,7 (n=79)	51 [45; 62]
p_{1-2}	0,0000001
Розподіл хворих по тертилях	
1. Дюка 0–5,45 (n=54)	73,5 [60; 83]
2. Дюка 7,2–10,7 (n=90)	59 [49; 68]
3. Дюка 12,45–42,7 (n=56)	49 [42; 60]
p_{1-2}	0,00001
p_{1-3}	0,0000001
p_{2-3}	0,0008

Отримані дані можуть бути основою для проведення наступного етапу роботи, спрямованого на визначення предикторів ЯЖ у хворих із ХСН.

Висновки

1. У пацієнтів з клінічно маніфестованою ХСН ЯЖ погіршується у міру зростання ФК за NYHA та не залежить від статі, нозології, ЧСС, характеру ритму (синусовий або ФП) та результатів рутинних лабораторних досліджень.

2. Достовірно гірша ЯЖ спостерігається у хворих віком 58–68 років із супутнім ХОЗЛ, з рівнем САТ нижче 120 мм рт. ст. та істотно зниженою ФВ ЛПШ (<30%).

3. Гірша ЯЖ у хворих із ХСН асоціюється із важкістю депресивних проявів та ступенем обмеження функціональної здатності пацієнтів за даними самооцінки їхнього фізичного стану.

4. Достовірно гірша ЯЖ властива пацієнтам з ХСН, що не отримують підтримувального лікування бета-блокаторами. Водночас величина суми балів ЯЖ за анкетною MLHFQ не демонструє залежності від факту прийому інгібіторів АПФ.

Список літератури

- Беленков Ю.Н. Лечение сердечной недостаточности в XXI веке: достижения и уроки доказательной медицины / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев // Кардиология. – 2008. – Т. 48, № 2. – С. 6–16.
- Власова А.В. Качество жизни и факторы, его определяющие, у больных с хронической сердечной недостаточностью, развившейся после перенесенного инфаркта миокарда / А.В. Власова, Н.П. Лямина // Серцева недостатність. – 2002. – № 5. – С. 226–228.
- Воронков Л.Г. Предикторы якості життя хворих із хронічною серцевою недостатністю III функціонального класу за NYHA / Л.Г. Воронков, Л.П. Паращенко, Г.В. Яновський // Серце і судини. – 2009. – № 1. – С. 81–85.
- Гихман И.И. Теория вероятностей и математическая статистика / И.И. Гихман, А.В. Скороход, М.И. Ядренко. – К.: Вища шк., 1979. – 56 с.
- Денисюк В.И. Клиническая фоно- и эхокардиография / В.И. Денисюк, В.П. Иванов. – Винница: Логос, 2001. – 206 с.
- Изучение качества жизни с хронической сердечной недостаточностью: современное состояние проблемы / С.Р. Гиляревский, В.А. Орлов, Н.Г. Бенделиани [и др.] // Рос. кардиол. журн. – 2001. – № 3. – С. 58–72.
- Калягин А.Н. Хроническая сердечная недостаточность: современное состояние проблемы. Определение и эпидемиология / А.Н. Калягин // Сибирский мед. журн. – 2006. – № 3. – С. 88–92.
- Новик А.А. Концепция исследования качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова. – СПб: Нева, М.: Олма-Пресс, 2002. – 315 с.
- Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.

10. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / За ред. В.М. Коваленка. – К.: Асоціація кардіологів України, 2008. – 121 с.
11. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (the Duke Activity Status Index) / M. Hlatky, R. Boineau, M. Higginbotham [et al.] // Am. J. of Cardiol. – 1989. – Vol. 64. – P. 651.
12. Depression worsens in elderly patients with heart failure: An analysis of 48,117 patients in a community setting / A. Macchia, S. Monte, F. Pellegrini [et al.] // Europ. J. Heart Failure. – 2008. – Vol. 10. – P. 714–721.
13. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology // Europ. Heart J. – 2006. – Vol. 22. – P. 1527–1562.
14. Quality of life in a diverse population of heart failure patients / C.F. Mendes de Leon, K.L. Grady, C. Eaton [et al.] // Rehabil Prev. – 2009. – Vol. 29 (3). – P. 171–178.
15. Radloff L.S. The CES-D Scale: a self-report depression scale in the general population / L.S. Radloff. // Appl. Psychol. Meas. – 1977. – Vol. 1. – P. 385–401.
16. The validation of a new quality of life questionnaire for patients with congestive heart failure – an extension of the Cardiac Health Profile / B. Mannheimer, B. Andersson, L. Carlsson, P. Wahrborg. // Scand. Cardiovasc. J. – 2007. – Vol. 41. – P. 235–241.

Оценка качества жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от клинико-инструментальных показателей, особенностей фармакотерапии, физической активности и наличия признаков депрессии по данным стандартизированного анкетирования

Е.А. Луцак, А.В. Ляшенко, Г.В. Пономарева, Л.Г. Воронков

РЕЗЮМЕ. Изучена взаимосвязь качества жизни (КЖ) пациентов с симптомной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с их клиническими особенностями, данными инструментального исследования, особенностями фармакотерапии, а также бытовыми физическими возможностями и наличием психической депрессии по данным стандартизированного анкетирования. У пациентов с клинически манифестированной ХСН КЖ ухудшается по мере увеличения функционального класса по NYHA и не зависит от пола, нозологии, частоты сердечных сокращений, характера ритма (синусовый или фибрилляция предсердий) и рутинных лабораторных показателей. Достоверно хуже КЖ наблюдается у пациентов 58–68 лет, с сопутствующим хроническим обструктивным заболеванием легких, с уровнем систолического артериального давления меньше чем 120 мм рт. ст. с существенно сниженной фракцией выброса левого желудочка (<30%). Худшее состояние КЖ у пациентов с ХСН ассоциируется с тяжестью депрессивных проявлений и степенью ограничения функциональной возможности пациентов по данным самооценки их физического состояния. Достоверно хуже КЖ наблюдается у пациентов с ХСН, которые не получают поддерживающего лечения бета-блокаторами. В то же время величина суммы баллов КЖ по результатам анкеты MLHFQ не демонстрирует зависимости от факта приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, качество жизни, анкетирование, клинико-инструментальные показатели.

Life quality of patients with congestive heart failure depending on their clinical and instrumental diagnostic indicators, pharmacological treatment, physical activity and depression symptoms

O.O. Lutsak, A.V. Lyashenko, G.V. Ponomareva, L.G. Voronkov

SUMMARY. Having analyzed the standardized survey data, we have explored correlations between life quality (LQ) of patients with symptomatic congestive heart failure (CHF) and their clinical data (instrumental, drug therapy as well as their daily living physical abilities, presence of depression, etc. We have found that LQ worsened with an increasing functional class (NYHA) and it was unrelated with gender, CHF etiology, heart rate, heart rhythm (sinus rhythm or atrial fibrillation) and routine laboratory indices. Moreover we observed the statistic worse LQ in the patients at age range 58–68 years with concomitant COPD, systolic BP below 120 mm Hg and significantly decreased LV EF (<30%). The worsening of LQ in CHF patients was associated with the severity of depression symptoms and with the degree of functional ability limitations, according to self-assessment data. Even significantly worse LQ indices were found in the typical CHF patients who were not receiving beta-blockers. At the same time, the sum total of LQ scores (according to MLHFQ questionnaire) did not demonstrate any dependence on the administration of ACE inhibitors.

Key words: chronic heart failure, life quality, questionnaire, clinical variables.

Адреса для листування:

Леонід Георгійович Воронков

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

03151, Київ, вул. Народного ополчення, 5

УДК 616.15-071-08: 616:131

В.А. Визир, А.Е. Березин

Запорожский государственный медицинский университет

Диагностическое и прогностическое значение кардиотрофина-1 при сердечной недостаточности

АННОТАЦИЯ

Обзор посвящен диагностической и прогностической роли кардиотрофина-1 у пациентов с острой и хронической сердечной недостаточностью (СН). Приводятся сведения об основных механизмах регулирующего влияния кардиотрофина-1 в отношении процессов кардиоваскулярного ремоделирования. Обсуждаются перспективы мониторингирования плазменной концентрации кардиотрофина-1 с целью индивидуализации оценки величины кардиоваскулярного риска у больных с СН на различных стадиях кардиоваскулярного континуума.

Ключевые слова:

биомаркеры, кардиотрофин-1, дисфункция миокарда, кардиоваскулярное ремоделирование, сердечная недостаточность, прогноз.

Кардиотрофин-1 (Cardiotrophin-1 – СТ-1) представляет собой протеин с молекулярной массой 21,5 кДа и является представителем суперсемейства ИЛ-6 с ярко выраженными промитотическим и пролиферативными качествами, а также способностью индуцировать гипертрофию и гиперплазию кардиомиоцитов как *in vivo*, так и *in vitro* [46]. Биологическая роль СТ-1 реализуется посредством его связывания со специфическим гетеродимерным рецептором gp130/фактора ингибитора лейкемии (gp130/leukaemia inhibitory factor receptor), мРНК которого широко экспрессирована в различных тканях, включая сердце, почки, скелетные мышцы и печень [47]. Потенциальная роль СТ-1 в гемопоэтических и нейроглиальных клетках, а также гепатоцитах недостаточно четко определена [10, 21]. Настоящий обзор посвящен обсуждению роли СТ-1 в регуляции кардиального ремоделирования у пациентов с сердечной недостаточностью (СН), а также потенциальным перспективам его использования как прогностического маркера клинических исходов у больных с асимптомной и манифестной дисфункцией миокарда различной этиологии.

Физиологическая роль кардиотрофина-1 и системы gp130-ассоциированных цитокинов

Многие исследователи склонны рассматривать СТ-1 как представителя группы цитокинов, реализующих свое биологическое влияние через специфическую внутриклеточную структуру, каковой является гликопротеин gp130, в сочетании с рецептором фактора ингибирования лейкемии (LIF), которые способны активировать внутри-

клеточный сигнальный механизм, направленный на стимуляцию Янус-киназы 1-го и 2-го типов (Janus kinase – JAK), а также тирозинкиназы [11]. В этом контексте в указанную группу кроме СТ-1 обычно включают кардиотрофин-2 (известный также как нейрпоэтин), кардиотрофиноподобный цитокин (cardiotrophin-like-cytokine), ИЛ-6, ИЛ-11, онкостатин, фактор ингибирования лейкемии (leukemia inhibitory factor – LIF), а также цилиарный нейротрофический фактор (ciliary neurotrophic factor – CNTF) [22]. Все указанные цитокины образуют комплекс лиганд-рецептор gp130/LIFR на поверхности клеточных мембран и оказывают митотическое и пролиферативное действие, что и является особенностью их биологического эффекта [23]. Различия между ними заключаются только в том, что ИЛ-6 и ИЛ-11 первоначально связываются со своими собственными несигнальными лиганд-специфическими рецепторами ИЛ-6R и ИЛ-11R соответственно, и только после этого происходит рекрутирование гомодимера gp130 и активация JAK. Все остальные представители этой группы цитокинов непосредственно активируют специфический гетеродимерный комплекс лиганд-рецептор, состоящий из субъединиц рецептора к LIF (LIFR) и молекулы gp130. Кроме того, ряд цитокинов, такие как онкостатин М (OSM), имеют два рецептора: gp130/ LIFR и OSMR [47, 49].

Установлено, что экспрессия gp130 и продукция СТ-1 повышается в ответ на растяжение стенки миокарда, увеличение его «жесткости», а также может модулироваться широким спектром нейрогормонов и пептидов, таких как альдостерон, норадреналин, уроректин и ангиотензин II

[23, 48]. Кроме того, инсулин, плазменное содержание глюкозы, фактор роста фибробластов, а также продукты перекисидации липидов и белков способны индуцировать синтез СТ-1 [25]. В свою очередь последний оказывает стимулирующее влияние в отношении продукции белков теплового шока (heat shock proteins – HSP) HSP70 и HSP90, ИЛ-6 и супрессирует синтез свободных жирных кислот, рецепторов к инсулину. А также Fas-, Вах- и Bcl-2-рецепторов, модулирующих активность апоптоза клеток [9, 31]. Экспрессия мРНК СТ-1 в миокарде предсердий и желудочков существенно не различается. Вместе с тем в экспериментальных исследованиях было установлено, что растяжение стенки миокарда желудочков первоначально приводит к повышению экспрессии именно мРНК СТ-1 и только затем к индукции синтеза МНУП [41, 48].

Необходимо отметить, что кардиомиоциты секретуют СТ-1 в коронарную венулярную систему, после чего последний определяется в достаточных концентрациях, как в коронарном синусе, так и в периферической крови [1]. Многие исследователи считают, что СТ-1 оказывает аутопаракринное влияние в отношении кардиомиоцитов посредством формирования комплекса с gp130 и/или LIFR beta, которые для реализации своего физиологического потенциала вовлекают различные вторичные сигнальные внутриклеточные системы [24, 41, 45]. Среди последних наибольшее значение имеют MAP-киназы, двойные специфичные киназы MAP-киназ (MEK1 и MEK5), система JAK (Janus Kinase) / STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription) и ядерный фактор транскрипции NF- κ B. Установлено, что между выраженностью гипертрофии миокарда ЛЖ и концентрацией СТ-1 в плазме крови существует тесная прямая корреляционная взаимосвязь [41, 48]. Вместе с тем экспрессия лиганда gp130 для СТ-1 на поверхности мембран кардиомиоцитов подвергается регулированию по механизмам up- and down-regulation, тогда как экспрессия других сигнальных протеинов, таких как LIFR-beta (leukemia inhibitory factor receptor-beta) и SOCS3 (супрессор сигнальных цитокинов-3 – suppressor of cytokine signaling-3) не зависит от пула СТ-1. Все это является отражением потенциальной возможности своеобразного «переключения» направления интенсификации внутриклеточных сигнальных систем от кардиопротекторных эффектов к стимуляции избыточного ремоделирования [42]. Так, снижение экспрессии gp130, а также супрессия активности p42/44 MAPK и PI3K/Akt в когорте пациентов с хронической СН способствует реализации СТ-1-индуцированного апоптоза кардиомиоцитов, тогда как у лиц без СН избыточный уровень последнего не способствует изменению его проапоптотического потенциала [33, 40].

Кроме того, для СТ-1 доказана способность к стимуляции синтеза моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (МХАП – monocyte chemoattractant protein-1) эндотелиоцитами, биологическая роль которого реализуется в привлечении клеток воспалительного происхождения (моноцитов/макрофагов), модуляции дисфункции эндотелия, а также непосредственной стимуляции секреторной способности кардиомиоцитов и эндотелио-

цитов [4, 7, 27]. Необходимо отметить, что, по мнению M. Fritzenwanger и соавторов [26], уровень СТ-1 в некоторой мере отражает экспрессию мРНК ИЛ-6, роль которой в индукции системной провоспалительной активации у больных с хронической СН четко установлена. Более того, существуют доказательства участия ИЛ-6 и некоторых матриксных металлопротеиназ в формировании феномена «усталости» покрышки атеромы, неадекватности грануляционной ткани после перенесенного острого ИМ и процессах нарушения цитоархитектоники в ранний постинфарктный период [49]. С одной стороны, полагают, что благоприятное влияние СТ-1 в отношении роста грануляционной ткани опосредуется стимуляцией фибробластов и синергичным эффектом в отношении активации эндотелин-1 рецепторов. Кроме того, СТ-1 оказывает стимулирующее влияние в отношении экспрессии мРНК SOCS3 и супрессирует продукцию мРНК PPAR- γ рецепторов на поверхности мембран адипоцитов висцеральной жировой ткани независимо от активации MAP-киназы, результатом чего является снижение синтеза свободных жирных кислот и некоторых адипонектинов, редукция экспрессии рецепторов к инсулину и формирование инсулинорезистентности [42]. С другой стороны, экспрессия мРНК для представителей суперсемейства ИЛ-6, в том числе и СТ-1, может подвергаться регулированию по механизму up- и down-regulation со стороны эндотелиальных факторов роста, таких как HB-EGF (гепарининдуцированный эндотелиальный фактор роста – Heparin-binding EGF-like growth factor) [42]. Последний преимущественно экспрессируется в различных органах и тканях, в том числе и миокарде, и принимает активное участие в регулировании неоангиогенеза, который, в частности, во многом обеспечивает эффективность феномена preconditionирования при ИБС, а также имеет важное значение в формировании постинфарктной дилатации полости ЛЖ и модулировании атерогенеза [31].

Таким образом, к настоящему времени считается установленным, что антиапоптотический эффект СТ-1 достигается преимущественно за счет индукции активности p38 и p42/44 субъединиц MAP-киназы, тогда как стимуляция клеточного роста и гипертрофии кардиомиоцитов осуществляется с вовлечением альтернативных механизмов, таких как JAK / STAT, NF- κ B или MEK-киназа/киназа c-Jun NH2-терминального протеина [24, 49]. Причем фактор транскрипции STAT3 не только является главным мессенджером вторичной внутриклеточной сигнальной системы и индуктором гипертрофии, но и, вероятно, оказывает кардиопротекторное действие посредством ингибирования редукции миокардиальных ионных каналов [30]. Отмеченная способность СТ-1 была продемонстрирована на модели доксирубицин- и норадреналининдуцированной кардиопатии [36]. Учитывая все выше изложенное, можно заключить, что СТ-1, вероятно, участвуя в реализации указанных феноменов, является одним из важнейших универсальных индукторов внутриклеточных сигнальных систем (табл. 1).

Таблиця 1

Интегральная биологическая роль СТ-1 как универсального индуктора внутриклеточных сигнальных систем

Биологическая мишень	Характер влияния
Сетчатка	Дегенерация фоторецепторов в результате фосфорилирования STAT-1 и STAT-3
Адиipoциты	Стимуляция экспрессии мРНК SOCS3 и супрессия мРНК PPAR-γ рецепторов на поверхности мембран адиipoцитов висцеральной жировой ткани независимо от активации MAP-киназы, снижение синтеза СЖК, некоторых адипонектинов, редукция экспрессии рецепторов к инсулину и формирование инсулинорезистентности
Остеокласты	Активация и дифференциация остеокластов, что способствует остеокластической резорбции костной ткани и развитию остеопороза
Гладкомышечные клетки бронхов	Редукция интенсивности Fas- и ФНО-альфа-зависимого апоптоза, а также ИЛ-6 индуцированного воспалительного процесса
Гладкомышечные клетки сосудов	Пролиферация, гипертрофия, миграция?
Эндотелиоциты	Реверсия дисфункции эндотелия, снижение периферического сосудистого сопротивления, легочного капиллярного давления и давления в легочной артерии
Кардиомиоциты	Гипертрофия и гиперплазия, снижение интенсивности апоптоза, повышение выживаемости кардиомиоцитов при ишемии
Фибробласты	Индукция роста и дифференциации фибробластов, стимуляция роста грануляционной ткани
Форменные элементы крови	Повышение содержания эритроцитов и гемоглобина при отсутствии существенного изменения уровня тромбоцитов и лейкоцитов
Гепатоциты	Снижение продукции протеинов острой фазы
Астроциты и нейроглия	gr130-JAK-STAT-зависимое повышение выживаемости нейронов при острой ишемии

Примечание: СЖК – свободные жирные кислоты, мРНК – матричная РНК, SOCS3 – супрессор сигнальных цитокинов-3 (suppressor of cytokine signaling-3), STAT – сигнальный трансдьюсер и активатор транскрипции (Signal Transducer and Activator of Transcription), ФНО – фактор некроза опухоли, ИЛ – интерлейкин, JAK – Янус-киназа, MAP – митогенактивированная протеинкиназа (mitogen-activated protein kinase).

В этой связи СТ-1 занимает центральное место в системе регулирования адекватности морфологического «ответа» на разнообразные функциональные потребности сердечно-сосудистой системы, что позволяет рассматривать его как маркер риска возникновения и выраженности избыточного кардиоваскулярного ремоделирования [37–39].

Кардиотрофин-1 и кардиопротекторные факторы роста

В последнее время формируется представление о так называемой системе кардиопротекторных факторов роста [5, 7, 12, 19, 36–38], среди которых СТ-1 и другие представители суперсемейства ИЛ-6 играют наиболее заметную роль (рисунк).

Предполагается, что реализация кардиопротекторного эффекта тесно связана с вовлечением системы вторичных сигнальных мессенджеров, ассоциированных со специфическими внутриклеточными энзимами и регуляторными молекулами, такими как Янус-киназа, фосфоинозитид-3-киназа, тирозин-киназа, MAP-киназа, киназа MAP-киназы и др. [31]. Результатом описанного каскада являются метаболические изменения в виде активации протеинсинтеза, снижения продукции СЖК, а также повышения гликолиза и роли шунтирующих механизмов в образовании АТФ, таких как малат-аспартатный челночный механизм и шунт Роберта, повышающих выживание клетки в период ишемии/реперфузии [14]. Кроме того, такие эффекты, как Вах/BAD/FAS-опосредованное

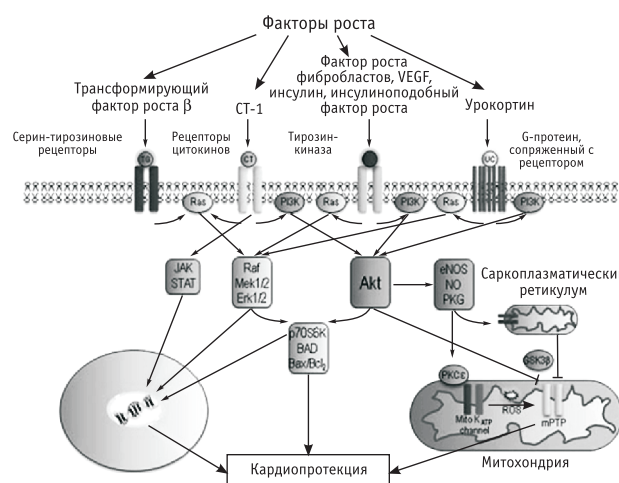


Рисунок. Активация внутриклеточной gr130-JAK-STAT-MAP-зависимой кардиопротекторной системы. Модифицировано из работы К. Boengler и соавт. [8]

Примечание: NO – азота оксид, СТ-1 – кардиотрофин-1, мРНК – матричная РНК, SOCS3 – супрессор сигнальных цитокинов-3 (suppressor of cytokine signaling-3), VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor), STAT – сигнальный трансдьюсер и активатор транскрипции (Signal Transducer and Activator of Transcription), ФНО – фактор некроза опухоли, ИЛ – интерлейкин, JAK – Янус-киназа, MAP – митогенактивированная протеинкиназа (mitogen-activated protein kinase), eNOS – эндотелиальная NO-синтаза, Mito-KATP – АТФ-чувствительный митохондриальный калиевый канал, ROS – супероксид-радикал, mPTP – митохондриальный транспортный пор, Вах/BAD – молекулы, ингибирующие высвобождение цитохрома C, Raf-Ras-Mek1/2-Erk1/2 и PI3K-Akt – внутриклеточные сигнальные каскады, eNOS-NO-PKG-PKC – каскад, продуцирующий митохондриальный ROS, за счет которого формируется нарушение проницаемости мембраны митохондрии и снижается активность транспорта синтезированного АТФ в цитозоль, RISK – киназа, предотвращающая реперфузионное повреждение (Reperfusion Injury Salvage Kinase).

ингибирование апоптоза, стабилизация клеточных мембран, снижение продукции активных радикалов также рассматриваются как кардиопротекторные [5, 7, 8, 17]. Вместе с тем не следует забывать о том, что потенциально благоприятные внутриклеточные эффекты большинства из выше рассматриваемых факторов роста, цитокинов и представителей суперсемейства ИЛ-6 опосредуются $gp130$ -JAK-STAT-MAP-зависимой сигнальной системой, характер экспрессии которой и определяет направление «переключения» метаболических процессов [8, 35]. Это приводит к тому, что одни и те же внеклеточные стимулы в различных условиях способствуют реализации потенциально разнонаправленных биологических эффектов, как это было описано выше [37]. В этой связи всю $gp130$ -JAK-STAT-MAP-зависимую сигнальную систему трудно назвать однозначно кардиопротекторной [20, 38, 42].

Роль СТ-1 и системы $gp130$ в формировании и прогрессировании кардиоваскулярного ремоделирования

Установлено, что у больных с артериальной гипертензией (АГ), ГЛЖ и хронической болезнью почек уровень СТ-1 плазмы крови всегда выше, чем у здоровых лиц [18]. Обнаружена устойчивая позитивная корреляция между уровнем систолического АД и плазменной концентрацией СТ-1 [33]. Более того, снижение уровня СТ-1 при проведении антигипертензивной терапии может отражать реверсию гипертрофии ЛЖ, и многими исследователями рассматривается как вероятный маркер, отражающий эффективность кардиопротекторного эффекта проводимого лечения [33].

Элевация концентрации СТ-1 обнаруживается также у пациентов с дилатационной (ДКМП) и гипертрофической (ГКМП) кардиомиопатией, при остром миокардите и болезни Чагаса независимо от выраженности гипертрофии ЛЖ и дисфункции миокарда [15, 18]. Более того, значения СТ-1 в плазме крови при наличии гипертрофии миокарда всегда выше, чем при отсутствии последней независимо от сопутствующих коморбидных состояний, в том числе от АГ, ГКМП, ДКМП, аортального стеноза и митральной регургитации [32–34]. В этой связи полагают, что концентрация СТ-1 может рассматриваться как независимый маркер гипертрофии миокарда в когортах пациентов с различными кардиоваскулярными заболеваниями [33, 49, 50]. Более того, вероятно, что мониторирование уровня СТ-1 сможет помочь в идентификации избыточности кардиального ремоделирования у спортсменов, а также у подростков с метаболическими факторами риска, включая ожирение и сахарный диабет [32, 33, 50].

Интересно, что существование тесной взаимосвязи между плазменным уровнем СТ-1 и выраженностью митральной регургитации или тяжестью стеноза устья аорты, по мнению некоторых исследователей, дает возможность использовать мониторирование СТ-1 как маркера биомеханического стресса наряду с такими известными молекулами, как МНУП и NT-pro-MHNP. Однако в отличие от последнего СТ-1 обладает более

высокой чувствительностью к прогрессированию нарушений внутрисердечной гемодинамики, что может найти свое применение в прогнозировании клинических исходов у пациентов с пороками сердца, в том числе и в период после их радикального лечения [43].

Кроме того, СТ-1 рассматривается как фактор, модулирующий выживаемость миокарда при ишемии и реперфузии [2, 43]. Так, СТ-1 не только опосредует возникновение гипертрофии миокарда ЛЖ и миокардиального ремоделирования, предотвращает интенсификацию апоптоза кардиомиоцитов в ишемизированном миокарде, но и ответствен за формирование эффективного механизма preconditionирования, снижающего вероятность наступления смертельного исхода в первые минуты после возникновения окклюзии инфарктзависимой коронарной артерии. Последний эффект опосредуется блокадой СТ-1 ингибитора $p42/p44$ субъединиц MAP-киназы [10] и может носить тканевонеспецифический характер [16, 38]. Вместе с тем существуют данные о том, что у пациентов с нестабильной стенокардией обнаруживается пропорциональное повышение уровня СТ-1 и МНУП, тогда как при стабильной стенокардии содержание последнего при отсутствии СН не изменяется критично. Предполагается, что мониторирование СТ-1 в когорте пациентов с ИБС позволит более корректно оценить вклад ремоделирования сердца в клинические исходы независимо от риска возникновения атеротромботических событий.

В последнее время получены сведения, касающиеся возможной роли СТ-1 в регулировании васкулярного ремоделирования путем фосфорилирования $p42/44$ и $p38$ субъединиц MAP-киназы гладкомышечных клеток (ГМК) медиа артерий, моноцитов и эндотелиоцитов [44]. Установлено, что результатом указанного механизма является пролиферация, гипертрофия и, возможно, миграция ГМК и моноцитов, повышение продукции внеклеточного коллагенового матрикса, формирование дисфункции эндотелия артерий, повышение периферического сосудистого сопротивления, а также регулирование процессов роста и дестабилизации атеромы. Какое влияние на напряженность этих процессов оказывает полиморфизм гена СТ-1, пока не установлено.

Клиническое значение элевации плазменного уровня кардиотрофина-1 у пациентов с сердечной недостаточностью

Плазменная концентрация СТ-1 и солибулизированного рецептора $gp130$ обычно обнаруживается в избыточных титрах у пациентов с документированной острой и хронической СН [3, 36]. Результаты большинства клинических исследований свидетельствуют о том, что элевация плазменной концентрации СТ-1 более 68 фмоль/л с высокой степенью вероятности отражает наличие хронической СН (чувствительность – 95%, специфичность – 82,5%) [37]. Причем абсолютные значения концентрации СТ-1 негативно коррелируют с величиной индекса локальной контрактильности миокарда, ФВ и ударным объемом ЛЖ, некоторыми другими инотропными индексами (фракция укорочения переднезаднего размера

ЛЖ). При этом между концентрацией СТ-1 в плазме крови и значениями конечно-диастолического и конечно-систолического объемов ЛЖ обнаружена устойчивая позитивная корреляционная взаимосвязь [37]. Необходимо отметить, что в мультивариантной модели элевация СТ-1 являлась предиктором тяжести дисфункции миокарда ЛЖ независимо от этиологии последней. Установлено, что СТ-1 способен супрессировать контрактильную способность миокарда и модулировать прогрессирование контрактильной дисфункции у пациентов с СН ишемической этиологии. Отмеченный эффект может реализовываться не только как следствие непосредственного влияния СТ-1 на экспрессию контрактильных и структурных протеинов, а также энзимов внутриклеточного фосфорилирования, но и за счет так называемого феномена разобщения активных субъединиц бета-адренергических рецепторов [3, 23]. Функциональная неполноценность последних является характерной чертой «фетализированных» протеинов, продукция которых детектируется у больных с документированной СН и тесно ассоциируется с ее тяжестью [6].

Дисфункция эндотелия артерий при хронической СН рассматривается как независимый маркер неблагоприятного клинического исхода. Интересно, что формирование последней может быть опосредовано СТ-1-зависимой экспрессией молекул внутриклеточной адгезии-1 (intercellular adhesion molecule-1) за счет вовлечения индукции фактора транскрипции NF- κ B [28, 29]. Указанный механизм обеспечивает взаимосвязь между провоспалительной и нейрогуморальной активацией с одной стороны и тяжестью нарушений механических качеств эндотелия артерий с другой [13]. При этом СТ-1 способен стимулировать продукцию ФНО-альфа периферическими циркулирующими моноцитами, что поддерживает интенсивность провоспалительной активации даже в отсутствие антигенной стимуляции и тяжелых нарушений микроциркуляции [28, 29]. В целом, СТ-1 выступает в качестве потенциального мессенджера ИЛ-6-зависимых воспалительных процессов, способных оказывать самостоятельное влияние на клинические исходы у пациентов с СН [33]. Таким образом, СТ-1 способен проявлять разнонаправленный митотический и апоптотический потенциал в зависимости от предшествующей экспрессии основных сигнальных и структурных внутриклеточных протеинов.

В ряде исследований было показано, что СТ-1 является неблагоприятным прогностическим маркером для пациентов с хронической СН, развившейся вследствие

острого ИМ. Впоследствии прогностический потенциал элевации СТ-1 в когорте больных с хронической СН был более детально изучен [51]. Исследователи провели сопоставление чувствительности и специфичности элевации концентраций МНУП, ИЛ-6 и СТ-1 в отношении наступления летального исхода у пациентов с СН (табл. 2).

Анализ полученных данных показал, что при точке разделения (cut-off point) 170 пг/мл элевация МНУП обладает достаточно высокой чувствительностью и специфичностью (86% и 69% соответственно) как прогностический маркер ($AUC=0,814$; 95% ДИ=0,726–0,902; $p<0,0001$). В то же время элевация кардиотрофина-1 в плазме крови выше уровня разделения 658 фмоль/мл уступает МНУП по чувствительности (57% против 86% соответственно), но существенно превосходит последний по специфичности (74% против 69% соответственно). Более того, специфичность кардиотрофина-1 оказалась выше таковой и у ИЛ-6 (74 и 53% соответственно). Необходимо отметить, что кривые выживаемости Каплана–Мейера для пациентов с хронической СН в зависимости от точки разделения плазменных концентраций ИЛ-6/СТ-1 и МНУП/СТ-1 демонстрировали превалирование прогностического результата позитивного и/или негативного результата измерения содержания двух биологических маркеров, один из которых СТ-1 [51]. При этом использование МНУП в сочетании с СТ-1 выглядит наиболее привлекательно с точки зрения оценки отдаленной вероятности выживания пациентов с документированной хронической СН.

Высокий прогностический потенциал СТ-1 сохраняется и у пациентов с острой СН, развившейся вследствие ИМ. Так, предсказуемая ценность элевации СТ-1 в отношении наступления смертельного исхода в этой когорте больных не зависит от их возраста, гендерной принадлежности, локализации и объема инфарктирования, плазменного содержания креатинина, тяжести СН по классификации Killip, а также уровня NT-pro-MHUP. Как и для хронической СН, комбинированное использование двух биологических маркеров клинических исходов – СТ-1 и NT-pro-MHUP – повышает прогностическую ценность метода.

Таким образом, можно заключить, что плазменная концентрация СТ-1 обладает приемлемым уровнем чувствительности и специфичности для идентификации пациентов с избыточным кардиоваскулярным ремоделированием, а в сочетании с маркерами биомеханического стресса, провоспалительной активации, включая МНУП/NT-pro-MHUP и ИЛ-6 соответственно, позволяет повысить

Таблица 2

Сопоставление чувствительности и специфичности элевации концентраций МНУП, ИЛ-6 и кардиотрофина-1 в отношении наступления летального исхода у пациентов с хронической СН (модифицировано из работы T. Tsutamoto и соавт. [51])

Показатель	Точка разделения	Чувствительность, %	Специфичность, %
МНУП	170 пг/мл	86	69
ИЛ-6	2,63 пг/мл	89	53
Кардиотрофин-1	658 фмоль/мл	57	74

диагностическую и прогностическую ценность последних у пациентов с острой и хронической СН.

Список литературы

- Asai S., Saito Y., Kuwahara K., Mizuno Y., Yoshimura M., Higashikubo C., Tsuji T., Kishimoto I., Harada M., Hamanaka I., Takahashi N., Yasue H., Nakao K. The heart is a source of circulating cardiotrophin-1 in humans. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000; 279: 320-323.
- Ateghang B., Wartenberg M., Gassmann M., Sauer H. Regulation of cardiotrophin-1 expression in mouse embryonic stem cells by HIF-1 α and intracellular reactive oxygen species. *J. Cell. Sci.* 2006; 119: 1043-1052.
- Aukrust P., Ueland T., Lien E. et al. Cytokine network in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 1999; 83: 376-382.
- Aukrust P., Ueland T., Lien E. et al. Cytokine network in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol* 1999; 83: 376-382.
- Beraza N., Marqués J.M., Martínez-Ansó E., Íñiguez M., Prieto J., Bustos M. Interplay among cardiotrophin-1, prostaglandins, and vascular endothelial growth factor in rat liver regeneration. *Hepatology.* 2005; 41: 460-469.
- Birks E.J., Owen V.J., Burton P.B.J. et al. Tumor necrosis factor- α is expressed in donor heart and predicts right ventricular failure after human heart transplantation. *Circulation* 2000; 102: 326-331.
- Boengler K., Buechert A., Heinen Y., Roeskes C., Hilfiker-Kleiner D., Heusch G. et al. Cardioprotection by ischemic postconditioning is lost in aged and STAT3-deficient mice. *Circ. Res.* 2008; 102: 131-135.
- Boengler K., Hilfiker-Kleiner D., Drexler H., Heusch G., Schulz R. The myocardial JAK/STAT pathway: from protection to failure. *Pharmacol. Ther.* 2008; 120: 172-185.
- Brar B.K., Stephanou A., Liao Z., O'Leary R.M., Pennica D., Yellon D.M., Latchman D.S. Cardiotrophin-1 can protect cardiac myocytes from injury when added both prior to simulated ischaemia and at reoxygenation. *Cardiovasc. Res.* 2001; 51: 265-274.
- Brar B.K., Stephanou A., Pennica D., Latchman D.S. CT-1 mediated cardioprotection against ischaemic reoxygenation injury is mediated by PI3 kinase, Akt and MEK1/2 pathways. *Cytokine.* 2001; 16: 93-96.
- Bravo J., Heath J.K. Receptor recognition by gp130 cytokines. *Embo J.* 2000; 19: 2399-2411.
- Burley D.S., Hamid S.A., Baxter G.F. Cardioprotective actions of peptide hormones in myocardial ischemia. *Heart Fail Rev* 2007; 12: 279-291.
- Calabrò P., Limongelli G., Riegler L., Maddaloni V., Palmieri R., Golia E., Roselli T., Masarone D., Pacileo G., Golino P., Calabrò R. Novel insights into the role of cardiotrophin-1 in cardiovascular diseases. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2009; 46 (2): 142-148.
- Cantley L.C. The phosphoinositide 3-kinase pathway. *Science.* 2002; 296: 1655-1657.
- Chandrasekar B., Melby P.C., Pennica D., Freeman G.L. Overexpression of cardiotrophin-1 and gp130 during experimental acute Chagasic cardiomyopathy. *Immunol. Lett.* 1998; 61: 89-95.
- Chollangi S., Wang J., Martin A., Quinn J., Ash J.D. Preconditioning-induced protection from oxidative injury is mediated by leukemia inhibitory factor receptor (LIFR) and its ligands in the retina. *Neurobiol. Dis.* 2009; 34(3): 535-544.
- Costa A.D., Jakob R., Costa C.L., Andrukhiv K., West I.C., Garlid K.D. The mechanism by which the mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channel opening and H₂O₂ inhibit the mitochondrial permeability transition. *J. Biol. Chem.* 2006; 281: 20801-20808.
- Cottone S., Nardi E., Mulè G., Vadalà A., Lorito M.C., Riccobene R., Palermo A., Arsena R., Guarneri M., Cerasola G. Association between biomarkers of inflammation and left ventricular hypertrophy in moderate chronic kidney disease. *Clin Nephrol.* 2007; 67: 209-216.
- Cuevas P., Carceller F., Martinez-Coso V., Cuevas B., Fernandez-Ayerdi A., Reimers D. et al. Cardioprotection from ischemia by fibroblast growth factor: role of inducible nitric oxide synthase. *Eur. J. Med. Res.* 1999; 4: 517-524.
- De Bosch B.J., Muslin A.J. Insulin signaling pathways and cardiac growth. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2008; 44: 855-864.
- Dolcet X., Soler R.M., Gould T.W., Egea J., Oppenheim R.W., Comella J.X. Cytokines promote motoneuron survival through the Janus kinase-dependent activation of the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *Mol Cell Neurosci.* 2001; 18: 619-31.
- Elson G.C., Lelievre E., Guillet C., Chevalier S., Plun-Favreau H., Froger J., Suard I., de Coignac A.B., Delneste Y., Bonnefoy J.Y., Gauchat J.F., Gascan H. CLF associates with CLC to form a functional heteromeric ligand for the CNTF receptor complex. *Nat. Neurosci.* 2000; 3: 867-872.
- Finkel M.S., Oddis C.V., Jacob T.D. et al. Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science* 1992; 257:387-389.
- Fischer P., Hilfiker-Kleiner D. Survival pathways in hypertrophy and heart failure: the gp130-STAT3 axis. *Basic Res. Cardiol.* 2007; 102 (4): 279-297.
- Freed D.H., Borowiec A.M., Angelovska T., Dixon I.M. Induction of protein synthesis in cardiac fibroblasts by cardiotrophin-1: integration of multiple signaling pathways. *Cardiovasc. Res.* 2003; 60: 365-375.
- Fritzenwanger M., Foerster M., Meusel K., Jung C., Figulla H.R. Cardiotrophin-1 induces intercellular adhesion molecule-1 expression by nuclear factor kappaB activation in human umbilical vein endothelial cells. *Chin. Med. J. (Engl).* 2008; 121 (24): 2592-8.
- Fritzenwanger M., Kuethe F., Haase D., Jandt E., Figulla H.R. Cardiotrophin-1 induces monocyte

- chemoattractant protein-1 synthesis in human umbilical vein endothelial cells. *Cytokine*. 2006; 33:46-51.
28. Fritzenwanger M., Meusel K., Foerster M., Kueth E., Krack A., Figulla H.R. Cardiotrophin-1 induces interleukin-6 synthesis in human umbilical vein endothelial cells. *Cytokine* 2006;36 (3-4): 101-106.
 29. Fritzenwanger M., Meusel K., Jung C., Franz M., Wang Z., Foerster M., Figulla H.R. Cardiotrophin-1 induces tumor necrosis factor alpha synthesis in human peripheral blood mononuclear cells. *Mediators Inflamm*. 2009; 2009: 489802.
 30. Fukuzawa J., Booz G.W., Hunt R.A., Shimizu N., Karoor V., Baker K.M., Dostal D.E. Cardiotrophin-1 increases angiotensinogen mRNA in rat cardiac myocytes through STAT3: an autocrine loop for hypertrophy. *Hypertension*. 2000; 35: 1191-1196.
 31. Ghosh S., Ng L.L., Talwar S., Squire I.B., Galiñanes M. Cardiotrophin-1 protects the human myocardium from ischemic injury. Comparison with the first and second window of protection by ischemic preconditioning. *Cardiovasc Res*. 2000; 48: 440-447.
 32. González A., López B., Martín-Raymondi D., Lozano E., Varo N., Barba J., Serrano M., Díez J. Usefulness of plasma cardiotrophin-1 in assessment of left ventricular hypertrophy regression in hypertensive patients. *J. Hypertens*. 2005; 23: 2297-2304.
 33. González A., López B., Ravassa S., Beaumont J., Arias T., Hermida N., Zudaire A., Díez J. Biochemical markers of myocardial remodelling in hypertensive heart disease. *Cardiovasc. Res*. 2009; 81 (3): 509-518.
 34. González A., Ravassa S., Loperena I., López B., Beaumont J., Querejeta R., Larman M., Díez J. Association of depressed cardiac gp130-mediated antiapoptotic pathways with stimulated cardiomyocyte apoptosis in hypertensive patients with heart failure. *J. Hypertens*. 2007; 25(10): 2148-2157.
 35. Gu H., Maeda H., Moon J.J., Lord J.D., Yoakim M., Nelson B.H. et al. New role for Shc in activation of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway. *Mol Cell Biol*. 2000; 20: 7109-7120.
 36. Hamanaka I., Saito Y., Nishikimi T., Magaribuchi T., Kamitani S., Kuwahara K., Ishikawa M., Miyamoto Y., Harada M., Ogawa E., Kajiyama N., Takahashi N., Izumi T., Shirakami G., Mori K., Inobe Y., Kishimoto I., Masuda I., Fukuda K., Nakao K. Effects of cardiotrophin-1 on hemodynamics and endocrine function of the heart. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2000; 279: H388-96.
 37. Hausenloy D.J., Yellon D.M. Cardioprotective growth factors. *Cardiovasc Res*. 2009; 83 (2): 179-194.
 38. Hausenloy D.J., Yellon D.M. Reperfusion injury salvage kinase signalling: taking a RISK for cardioprotection. *Heart Fail. Rev*. 2007; 12: 217-234.
 39. Hausenloy D.J., Yellon D.M. Survival kinases in ischemic preconditioning and postconditioning. *Cardiovasc. Res*. 2006; 70: 240-253.
 40. Hausenloy D.J., Yellon D.M. The mitochondrial permeability transition pore: its fundamental role in mediating cell death during ischaemia and reperfusion. *J. Mol. Cell. Cardiol*. 2003; 35:339-341.
 41. He-nan Z., Yan W., Miao-na J., Cai-hua Z., Shen L., Yujie J. Relation of Cardiotrophin-1 (CT-1) and cardiac transcription factor GATA4 expression in rat's cardiac myocytes hypertrophy and apoptosis. *Pathol. Res. Pract*. 2009; 205(9): 615-625.
 42. Henry T.D., Annex B.H., McKendall G.R., Azrin M.A., Lopez J.J., Giordano F.J. et al. The VIVA trial: Vascular endothelial growth factor in Ischemia for Vascular Angiogenesis. *Circulation*. 2003; 107: 1359-1365.
 43. Hishinuma S., Funamoto M., Fujio Y., Kunisada K., Yamauchi-Takahara K. Hypoxic stress induces cardiotrophin-1 expression in cardiac myocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999; 264:436-440.
 44. Ichiki T., Jougasaki M., Setoguchi M., Imamura J., Nakashima H., Matsuoka T., Sonoda M., Nakamura K., Minagoe S., Tei C. Cardiotrophin-1 stimulates intercellular adhesion molecule-1 and monocyte chemoattractant protein-1 in human aortic endothelial cells. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2008; 294(2): H750-63.
 45. Ishikawa M., Saito Y., Miyamoto Y., Harada M., Kuwahara K., Ogawa E., Nakagawa O., Hamanaka I., Kajiyama N., Takahashi N., Masuda I., Hashimoto T., Sakai O., Hosoya T., Nakao K. A heart-specific increase in cardiotrophin-1 gene expression precedes the establishment of ventricular hypertrophy in genetically hypertensive rats. *J. Hypertens*. 1999; 17: 807-816.
 46. Ishikawa M., Saito Y., Miyamoto Y., Kuwahara K., Ogawa E., Nakagawa O., Harada M., Masuda I., Nakao K. cDNA cloning of rat cardiotrophin-1 (CT-1): augmented expression of CT-1 gene in ventricle of genetically hypertensive rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 1996; 219: 377-381.
 47. Jin H., Yang R., Keller G.A. et al. In vivo effects of cardiotrophin-1. *Cytokine*. 1996; 8: 920-926.
 48. Jougasaki M., Leskinen H., Larsen A.M., Luchner A., Cataliotti A., Tachibana I., Burnett J.C. Jr. Ventricular cardiotrophin-1 activation precedes BNP in experimental heart failure. *Peptides*. 2003; 24: 889-892.
 49. Jougasaki M., Tachibana I., Luchner A., Leskinen H., Redfield M.M., Burnett J.C. Jr. Augmented cardiac cardiotrophin-1 in experimental congestive heart failure. *Circulation*. 2000; 101:14-17.
 50. Jung C., Fritzenwanger M., Figulla H.R. Cardiotrophin-1 in adolescents: impact of obesity and blood pressure. *Hypertension*. 2008; 52 (2):e6.
 51. Tsutamoto T., Asai S., Tanaka T. et al. Plasma level of cardiotrophin-1 as a prognostic predictor in patients with chronic heart failure. *Eur. J. Heart Failure*. 2007; 9 (10): 1032-1037.

Діагностичне та прогностичне значення кардіотрофіну-1 при серцевій недостатності

В.А. Візір, О.Є. Березін

РЕЗЮМЕ. Огляд присвячено діагностичній та прогностичній ролі кардіотрофіну-1 у хворих із гострою та хронічною серцевою недостатністю (СН). Наведено дані щодо основних механізмів регулюючого впливу кардіотрофіну-1 на процеси кардіоваскулярного ремоделювання. Обговорено перспективи моніторингу плазмової концентрації кардіотрофіну-1 з метою індивідуалізації оцінки величини кардіоваскулярного ризику у хворих із СН на різних стадіях кардіоваскулярного континууму.

Ключові слова: біомаркери, кардіотрофін-1, дисфункція міокарда, кардіоваскулярне ремоделювання, серцева недостатність, прогноз.

Diagnostic and prognostic value of cardiotrophin-1 in heart failure

V.A. Vizir, A.E. Berezin

SUMMARY. This review is devoted to the diagnostic and prognostic role of cardiotrophin-1 in the patients with acute and chronic heart failure (HF). The data around basic mechanisms of regulatory influences of cardiotrophin-1 on cardiovascular remodeling are presented. The perspectives for cardiotrophin-1 plasma level monitoring for individualization of cardiovascular risk assessment in the patients with heart failure at different stages of cardiovascular continuum are discussed.

Key words: biomarkers, cardiotrophin-1, cardiac dysfunction, cardiovascular remodeling, heart failure, prognosis.

Адрес для переписки:

Вадим Анатолиевич Визир

Запорожский государственный медицинский университет
69074, Запорожье, просп. Маяковского, 26

НОВИНИ

Контроль артериального давления при диабете: Как низко опускаться?

Десять лет назад в Великобритании были опубликованы результаты перспективного исследования диабета (UKPDS): «жесткий» контроль артериального давления может существенно уменьшить количество как микрососудистых и макрососудистых событий, а также снизить смертность. Тогда «жестким» контролем считалось АД <150/85 мм рт. ст. Цифры «жесткости» контроля АД при диабете <150/85 мм рт. ст. сегодня не актуальны.

Насколько «жесткими» цифры АД при диабете должны быть сегодня?

Недавние результаты исследования (исследование ACCORD) выражали обеспокоенность по поводу

чрезмерно агрессивного гликемического контроля. Не прослеживается ли аналогия с жестким контролем АД?

На самом деле, результаты контроля АД в ACCORD не отметили никакой разницы между «жестким» контролем (в среднем систолическое АД 119 мм рт. ст.) и средним контролем АД (среднее АД 133,5 мм рт. ст.). Кроме того, в группе с «жестким» контролем смертность была выше, но не статистически значимым результатом.

Чем жестче, тем лучше! Верно ли? По данным исследования ACCORD никакой пользы от «жесткого» контроля АД нет! Одно недавнее исследование показало, что прогрессирование атеросклероза может быть замедлено с «жестким» контролем АД

(среднее АД 117 мм рт. ст.), против среднего контроля (среднее АД 129 мм рт. ст.). Тем не менее в группе с «жестким» контролем АД в этом исследовании достигли более значимого снижения липопротеидов низкой плотности (72 против 104 mg/dL), которые могли бы повлиять на результаты исследования. И в этом исследовании нет разницы в клинических событиях. А в исследовании ACCORD частота неблагоприятных событий была выше в группе с «жестким» контролем АД.

Таким образом, снижение систолического артериального давления ниже 130 мм рт. ст. может принести больше вреда, чем пользы.

По материалам Medscape от 9.07.10, автор Gregory A. Nichols

УДК 616.12-008.46-036.12:612.017

Т.В. Наземець, А.В. Ляшенко, Т.І. Гавриленко

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

Залежність рівнів амінотермінального фрагмента промозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) від показників основних клініко-демографічних, інструментальних і лабораторних досліджень, індексу якості життя та шкали оцінки клінічного стану у пацієнтів різних груп з хронічною серцевою недостатністю

АНОТАЦІЯ

У 141 пацієнта віком від 22 до 75 років з клінічно маніфестованою хронічною серцевою недостатністю (ХСН) визначено рівень амінотермінального фрагмента промозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) залежно від показників основних клініко-демографічних, інструментальних і лабораторних досліджень, індексу якості життя (ІЯЖ) за ХСН-специфічною Міннесотською анкетой та шкалою оцінки клінічного стану (ШОКС) за сумою балів. Рівень NT-proBNP підвищувався у міру зростання ФК ХСН за NYHA, не залежав від статі хворого та етіології ХСН. Достовірно вищі рівні пептиду були у пацієнтів з фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) $\leq 45\%$, фібриляцією передсердь (як постійною, так і персистуючою), ЧСС ≥ 90 за 1 хв, рівнем систолічного артеріального тиску ≤ 120 мм рт. ст., старших за 61 рік, а також з рівнем креатиніну в плазмі крові ≥ 93 ммоль/л, рівнем гемоглобіну в крові ≤ 125 г/л, ІЯЖ ≥ 62 балів за Міннесотською анкетой, шкалою оцінки клінічного стану ≥ 9 балів. Найсильніші кореляційні зв'язки з рівнем NT-proBNP мають ФВ ЛШ, ФК за NYHA, КСО, індекс КСО, рівень легеневої гіпертензії, ІЯЖ та сума балів за шкалою ШОКС.

Ключові слова:

хронічна серцева недостатність, амінотермінальний фрагмент промозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP), показники клініко-інструментальних досліджень, якість життя.

Упродовж останніх років визначення в плазмі крові натрійуретичного пептиду, а саме мозкового натрійуретичного пептиду чи його N-термінального фрагмента (NT-proBNP) є засобом первинної діагностики серцевої недостатності (СН) та входить до складу рекомендованих лабораторних досліджень при хронічній серцевій недостатності (ХСН) [3, 5].

З'являється все більше даних щодо високого прогностичного значення NT-proBNP та використання маркера

для моніторингу ефективності терапії хворих із СН. На сьогодні існують чіткі докази, що препарати певних груп здатні впливати на концентрацію натрійуретичного пептиду, що в свою чергу відкриває перспективи для ефективного лікування хворих. Визначення концентрації NT-proBNP в плазмі крові є важливим доповненням до клінічних даних, що дозволяє покращити діагностику СН на первинному етапі обстеження і вибрати правильну тактику ведення пацієнтів [6, 8, 11].

Нині значенню NT-proBNP в плазмі крові надається перевага перед BNP, враховуючи його більшу стабільність (період напівжиття NT-proBNP складає 120 хв, а BNP – 20 хв) та більшу довжину молекули. Y. Seino et al. (2004) у своєму дослідженні, проаналізувавши дані 105 пацієнтів з ХСН з урахуванням етіології, класифікації за NYHA, рівня NT-proBNP та BNP, довели, що рівень NT-proBNP був значно вищий, ніж BNP [10]. Вважається, що рівень циркулюючого NT-proBNP є більш чітким маркером виявлення та оцінки ступеня вираженості ХСН.

Визначення рівня NT-proBNP на момент госпіталізації є потужним прогностичним чинником подальших клінічних наслідків, передвісником ризику смерті і повторних госпіталізацій у пацієнтів із СН [9, 10].

Водночас лишається низка питань стосовно BNP, що потребують подальшого вивчення та аналізу. Мета роботи – порівняльна характеристика рівня NT-proBNP у пацієнтів різних груп залежно від результатів основних клініко-демографічних, інструментальних і лабораторних досліджень, індексу якості життя (ІЯЖ) за сумою балів відповідно до Міннесотської анкети, яку заповнював пацієнт.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження було включено 141 пацієнта (101 (72%) чоловіка та 40 (28%) жінок) віком від 22 до 75 років з ХСН II–IV ФК за NYHA, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні серцевої недостатності ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» АМНУ протягом 2009–2010 рр. Пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) у поєднанні з гіпертонічною хворобою (ГХ) було 115 (81,6%). Ізолювану ІХС діагностовано у 13 (9,2%) осіб, дилатаційну кардіоміопатію (ДКМП) – у 13 (9,2%). Інфаркт міокарда (ІМ) в минулому перенесли 27 (19,1%) пацієнтів. Постійну форму фібриляції передсердь (ФП) виявлено у 63 (44,7%) обстежених, персистуючу ФП на момент включення в дослідження – у 26 (18,4%); синусовий ритм на момент обстеження зберігався у 52 (36,9%) пацієнтів. Показник фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) коливався від 12 до 68% (38 [30; 53]).

Клінічний діагноз встановлювали відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів на підставі даних анамнезу, результатів фізикального і лабораторно-інструментального обстежень: загальноклінічних аналізів, ЕКГ, ехокардіографії та рентгенографії органів грудної клітки. В дослідження не включали осіб старших за 75 років, з гострими формами ІХС, гострими порушеннями мозкового кровообігу, залишковими явищами гострого порушення мозкового кровообігу, запальними та рестриктивними (ГКМП) ураженнями серця, ревматичними хворобами, клапанными вадами серця; онкологічними та інфекційними захворюваннями серця; ендокринними захворюваннями (окрім цукрового діабету 2-го типу), гіпо- або гіпертиреозом, хронічною хворобою нирок з дисфункцією, встановленою раніше, з рівнем креатиніну >220 ммоль/л, хронічним захворюванням легень (ХОЗЛ) IV стадії, а також жінок у період вагітності.

Всім пацієнтам проводили загальноклінічний огляд, загальні аналізи крові та сечі, біохімічний аналіз крові,

рутинну ЕКГ у 12 відведеннях, ультразвукове дослідження серця за стандартною методикою.

Якість життя оцінювали за величиною суми балів на основі заповненої хворим анкети MLHFQ (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire), що прийнята в якості золотого стандарту при СН. Оцінку клінічного стану хворих за шкалою ШОКС (шкала оцінки клінічного стану Марсєва 2000 р.) проводив лікуючий лікар за сумою балів на момент госпіталізації та в день виписки зі стаціонару.

Рівень NT-proBNP в плазмі крові визначали імуноферментним методом за допомогою стандартних наборів «Biomedica» (Словачія).

Статистичний аналіз здійснювали за допомогою програмного продукту «STATISTICA for Windows. Release 6.0». [2].

Для прийняття рішення про розподіл в групі застосовували критерії Лілієфорса і Шапіро–Уїлка, перевірку гіпотез про різницю в групах здійснювали за допомогою непараметричного критерію Манн–Уїтні. Кореляційний аналіз здійснювали за методом рангової кореляції Спірмена.

Результати дослідження та їх обговорення

В процесі дослідження виявлено відмінності величин NT-proBNP залежно від певних клініко-демографічних характеристик пацієнтів. Не відзначено впливу статі хворих на рівень NT-proBNP (табл. 1). Дані відрізнялися від результатів, отриманих дослідниками, які відзначили у жінок вищі рівні NT-proBNP [7]. Рівень NT-proBNP достовірно відрізнявся між групами пацієнтів віком 22–61 і 62–75 років (див. табл. 1). Також виявлено достовірну різницю між наймолодшою групою хворих віком

Таблиця 1
Рівень NT-proBNP залежно від статі та віку

Показник	NT-proBNP, пк/мл Me [LQ; UQ]
Розподіл хворих за статтю	
1. Чоловіки (n=101)	1317 [442; 3000]
2. Жінки (n=40)	1653,5 [466; 3000]
p ₁₋₂	0,52
Розподіл хворих за віком відповідно до медіани	
1. Вік 22–61 рік (n=74)	1021 [380; 2839]
2. Вік 62–75 років (n=67)	1739 [637; 3000]
p ₁₋₂	0,03
Розподіл хворих за віком по тертилях	
1. Вік 22–57 років (n=47)	772 [380; 2822]
2. Вік 58–67 років (n=45)	1581 [363; 2935]
3. Вік 68–75 років (n=49)	2353 [983; 3000]
p ₁₋₂	0,27
p ₂₋₃	0,061
p ₁₋₃	0,002

22–57 років (тертиль 1) і найстаршою групою віком 68–75 років (тертиль 3). Водночас рівень NT-proBNP достовірно не відрізнявся в групах пацієнтів віком 22–57 (тертиль 1) і 58–67 років (тертиль 2) та в групах віком 58–67 (тертиль 2) і 68–75 років (тертиль 3).

Таблиця 2
Рівень NT-proBNP залежно від ФК СН за NYHA

Показник	NT-proBNP, пк/мл Me [LQ; UQ]
1. ФК II (n=37)	262 [72; 468]
2. ФК III (n=53)	1676 [897; 3000]
3. ФК IV (n=51)	3000 [1334; 3000]
p ₁₋₂	0,00002
p ₂₋₃	0,006
p ₁₋₃	< 0,0001

У нашому дослідженні етіологічний чинник ХСН істотно не впливав на рівень NT-proBNP: при порівнянні групи пацієнтів з ІХС (1376 [443; 3000]) із хворими з ДКМП (2040 [693; 3000]) достовірної різниці не виявлено ($p=0,54$). Не знайдено також відмінностей між рівнем пептиду у хворих, які перенесли ІМ лівого шлуночка і в групі без ІМ. Також такі супутні захворювання, як ХОЗЛ II–III стадії та цукровий діабет 2-го типу, не впливали на різницю рівня пептиду в групах з даною патологією та без неї. Однак наявність постійної або персистуючої форми ФП виявилася сполученою з вищим рівнем NT-proBNP у порівнянні з таким у хворих із синусовим ритмом (табл. 3).

Таблиця 3
Рівень NT-proBNP залежно від серцевого ритму

Показник	NT-proBNP, пк/мл Me [LQ; UQ]
1. Постійна ФП (n=63)	2935 [1456; 3000]
2. Пароксизмальна та персистуюча ФП (n=26)	1398 [637; 2706]
3. Синусовий ритм (n=52)	461 [89; 1121]
p ₁₋₂	0,01
p ₂₋₃	0,001
p ₁₋₃	< 0,0001

ЧСС асоціювалася з найбільш високим рівнем NT-proBNP. У групі хворих з тахікардією (ЧСС>90 за 1 хв) рівень NT-proBNP (2465 [1003; 3000]) достовірно ($p=0,00$) відрізнявся від такого в групі хворих з ЧСС≤90 за 1 хв (873 [303; 2531]). Співставлення рівня NT-proBNP у групах пацієнтів з різними значеннями систолічного АТ (САТ) показало істотну різницю. Так, у групі хворих із найнижчими показниками САТ (80–120 мм рт. ст.) рівень NT-proBNP (2822 [1241; 3000]) достовірно ($p=0,00001$) відрізнявся від такого в групі з найвищими значеннями САТ – 146–240 мм рт. ст. (470 [179; 1568]).

На особливу увагу в нашому дослідженні заслуговують ехокардіографічні показники, оскільки більша їх частина виразно асоціювалася з рівнем натрійуретичного пептиду. Насамперед це ФВ ЛШ. У пацієнтів зі збереженою ФВ ЛШ>45% були істотно нижчі показники NT-proBNP, ніж у пацієнтів із систолічною дисфункцією лівого шлуночка і ФВ≤45% (табл. 4).

Таблиця 4
Рівень NT-proBNP залежно від ФВ ЛШ

ФВ ЛШ	NT-proBNP, пк/мл Me [LQ; UQ]
1. ФВ ЛШ >45% (n=51)	420 [87; 1022]
2. ФВ ЛШ ≤45% (n=90)	2500 [1083; 3000]
p ₁₋₂	0,0001

Також рівень NT-proBNP підвищувався у міру зростання передньозаднього розміру лівого передсердя (ЛП) по короткій осі та збільшення площі лівого та правого передсердь. Ці результати є очікуваними, оскільки не відрізнялись від даних попередніх досліджень, згідно з якими підвищенн рівня пептиду відбувається у відповідь на дилатацію порожнини серця [1, 4]. Аналогічні результати отримані при порівнянні рівня NT-proBNP з кінцевим діастолічним та систолічним об'ємами (КДО та КСО) та їхніми індексами (ІКДО та ІКСО). При збільшенні об'ємів та індексів підвищується рівень NT-proBNP. Підвищений тиск у легеневій артерії також асоціюється з підвищенням рівня пептиду. У хворих з легеневою гіпертензією (ЛГ)>55 мм рт. ст. рівень NT-proBNP був достовірно ($p=0,00004$) вищим і складав (2822 [1334; 3000]) у порівнянні з показником у групі хворих з ЛГ≤55, в яких він становив (696 [198; 1719]).

Рівень пептиду підвищувався у міру збільшення маси міокарда (ММ) та індексу маси міокарда (ІММ) ($p=0,00$).

Показники креатиніну та гемоглобіну асоціювались з рівнем NT-proBNP. Також виявлено чіткий зв'язок між рівнем NT-proBNP і сумою балів за ШОКС та ІЯЖ.

Як видно із табл. 5, майже всі кореляційні зв'язки були статистично високодостовірними. Найбільш високі за силою ($r>0,50$) зв'язки з рівнем NT-proBNP виявлені щодо таких параметрів, як ФК за NYHA, КСО, ІКСО, ЛГ, ІЯЖ за сумою балів, ШОКС за сумою балів – прямі зв'язки та ФВ ЛШ – обернений зв'язок. Також помірні за силою ($r>0,25$) були зв'язки NT-proBNP з такими параметрами, як вік, ЧСС, КДО, ІКДО, площа ЛП, площа ПП, ММ, ІММ, вміст креатиніну в плазмі крові – прямі зв'язки та рівнем АТ – обернений зв'язок.

Основний результат проведеного дослідження полягає у виділенні зв'язків низки показників, що можуть бути отримані за допомогою рутинного клініко-інструментального дослідження хворих з ХСН, із показником рівня натрійуретичного пептиду. Отримані результати доцільно використати при здійсненні наступного етапу роботи у даному напрямі, а саме – визначення незалежних предикторів підвищеного рівня NT-proBNP у хворих з клінічно маніфестованою ХСН.

Таблиця 5
Достовірні кореляційні зв'язки між рівнем NT-proBNP і показниками демографічних, клініко-інструментальних та лабораторних досліджень

Показник	Рівень NT-proBNP, пг/мл	
	r	p
Вік, років	0,26	0,001
ЧСС, за 1 хв	0,41	<0,0001
САД, мм рт. ст.	-0,41	<0,0001
ФК за NYHA	0,61	<0,0001
ФВ ЛШ, %	-0,59	<0,0001
КСР, см	0,54	<0,0001
КДР, см	0,46	<0,0001
КСО, мл	0,54	<0,0001
ІКСО, мл/м ²	0,53	<0,0001
КДО, мл	0,46	<0,0001
ІКДО, мл/м ²	0,43	<0,0001
ЛП, см	0,49	<0,0001
Площа ЛП, м ²	0,49	<0,0001
Площа ПП, м ²	0,43	<0,0001
ПШ, см	0,16	0,04
ЛГ, мм рт. ст.	0,63	<0,0001
ММ, г	0,35	<0,0001
ІММ, г/м ²	0,32	<0,0001
ІЯЖ, бал	0,58	<0,0001
ШОКС, бал	0,64	<0,0001
Вміст гемоглобіну в периферичній крові, г/л	-0,18	0,029
Вміст креатиніну в плазмі крові, ммоль/л	0,28	0,0007

Висновки

1. У пацієнтів з клінічно маніфестованою ХСН рівень NT-proBNP підвищується у міру зростання ФК за NYHA.

2. Рівень NT-proBNP не залежав від статі хворих та етіології ХСН (ІХС або ДКМП), а також від таких супутніх захворювань, як ХОЗЛ II–III стадії і цукровий діабет 2-го типу.

3. Достовірно вищі рівні NT-proBNP відзначено у хворих старших за 61 рік, з ФВ ЛШ≤45%, ФП (як постійною, так і персистуючою), ЧСС≥90 за 1 хв, САД≤120 мм рт. ст., рівнем креатиніну в плазмі крові ≥93 ммоль/л, рівнем гемоглобіну в крові ≤125 г/л, ІЯЖ≥62 балів за Міннесотською анкетой, ШОКС≥9 балів.

4. Серед показників, що демонструють достовірні кореляційні зв'язки з NT-proBNP, найбільш тісні зв'язки ($r>0,50$) з величиною останнього мають ФК за NYHA, ФВ ЛШ, КСО, ІКСО, ЛГ, ІЯЖ за сумою балів і ШОКС за сумою балів.

Список літератури

- Особливості клініки, змін даних ЕКГ, морфофункціонального стану серця та толерантності до фізичного навантаження у хворих з первинною правопшлунковою серцевою недостатністю внаслідок хронічного перевантаження об'ємом, що верифікована за сироватковим вмістом NT-proBNP / К.Н. Амосова, Л.Ф. Конопльова, О.О. Гонза, Ю.В. Руденко, Г.В. Мостбауер // Ліки України. – 2008. – № 6. – С. 48–51.
- Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2002. – С. 305–312.
- Рекомендації Української асоціації кардіологів з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності у дорослих / Л.Г. Воронков, К.М. Амосова, А.Е. Багрий, Г.В. Дзяк, О.І. Дядик, О.Й. Книшов, В.М. Коваленко // Укр. кардіол. журн. – 2006. – № 4. – С. 114–121.
- Aspromonte N. Early diagnosis of congestive heart failure: clinical utility of B-type natriuretic peptide testing associated with Doppler echocardiography / N. Aspromonte, M. Feola, A. Scardovi // J. Cardiovasc. Med. – 2006. – Vol. 7. – P. 406–411.
- ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 29. – P. 2389–2442.
- Maisel A. State of the art: Using natriuretic peptide levels in clinical practice / A. Maisel, C. Mueller, A. Kirkwood // Eur. J. Heart Fail. – 2008. – Vol. 10. – P. 824–839.
- McDonagh T.A. NT-proBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies / T.A. McDonagh, S. Holmer, Raymond // Eur. J. Heart Fail. – 2004. – Vol. 6. – P. 269–273.
- Mueller C. Cost-effectiveness of B-type natriuretic peptide testing in patients with acute dyspnea / C. Mueller, R. Laule-Kilian, C. Schindler // Arch. Int. Med. – 2006. – Vol. 166. – P. 1081–1087.
- Omland T. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes / T. Omland, A. Persson // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 2913–2918.
- Seino Y. Application of NT-proBNP and BNP measurements in cardiac care: A more discerning marker for the detection and evaluation of heart failure / Y. Seino, A. Ogawa, T. Yamashita // Eur. J. Heart Fail. – 2004. – Vol. 6. – P. 295–300.
- Shelton R. The diagnostic utility of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for the detection of major structural heart disease in patients with atrial fibrillation / R. Shelton, A. Clark, K. Goode // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27. – P. 2353–2361.

Зависимость уровня аминотерминального фрагмента промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) от показателей основных клинико-демографических, инструментальных и лабораторных исследований, индекса качества жизни, шкалы оценки клинического состояния у пациентов разных групп с хронической сердечной недостаточностью

Т.В. Наземец, А.В. Ляшенко, Т.И. Гавриленко

РЕЗЮМЕ. У 141 пациента в возрасте от 22 до 75 лет с клинически манифестированной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) определен уровень аминотерминального фрагмента промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в зависимости от показателей основных клинико-демографических, инструментальных и лабораторных исследований, индекса качества жизни (ИКТ) по ХСН-специфической Миннесотской анкеты и шкалы оценки клинического состояния (ШОКС) по общей сумме баллов. Уровень NT-proBNP повышался по мере возрастания ФК ХСН по NYHA, не зависел от пола пациента и этиологии ХСН. Достоверно более высокие уровни пептида были у пациентов с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\leq 45\%$, фибрилляцией предсердий (как постоянной, так и персистирующей), ЧСС ≥ 90 в 1 мин, уровнем систолического артериального давления ≤ 120 мм рт. ст., в возрасте старше 61 года, а также с уровнем креатинина в плазме крови ≥ 93 ммоль/л и уровнем гемоглобина в крови ≤ 125 г/л, ИКЖ ≥ 62 баллов по Миннесотской анкете, шкалой оценки клинического состояния (ШОКС) ≥ 9 баллов. Наиболее сильные корреляционные связи с уровнем NT-proBNP имеют ФВ ЛЖ, ФК по NYHA, КСО, индекс КСО, уровень легочной гипертензии, ИКЖ и сумма баллов по шкале ШОКС.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, аминотерминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), показатели клинико-инструментальных исследований, качество жизни.

Dependence of N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) level on the main clinical-demographic and instrumental-laboratory indicators, life quality index and health rating scale in different groups of patients with chronic heart failure

T.V. Nazemets, A.V. Lyashenko, T.I. Gavrilenko

SUMMARY. In the group of 141 patients, age range 22 to 75 years, with chronic heart failure (CHF), we have determined the levels of N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in relation to the basic demographic, clinical, hemodynamic and laboratory indicators, life quality index (QLI) calculated by Minnesota Questionnaire (MHFLQ) and rating scale of clinical status (RSCS) by total score. The level of NT-proBNP has increased with an increasing CHF severity (according to NYHA) and was not dependent on patient's gender and CHF etiology. The significantly higher NT-proBNP levels were found in the patients with left ventricular ejection fraction (LVEF) $\leq 45\%$, with atrial fibrillation (permanent and persistent), with heart rate ≥ 90 beats/min, with systolic arterial pressure ≤ 120 mmHg, at the age > 61 , with plasma creatinine ≥ 93 mmol/l, hemoglobin level ≤ 125 g/l, QLI ≥ 62 according to MHFLQ, and RSCS ≥ 9 by total score. The LVEF, NYHA class, LVESV, LVESV index, pulmonary hypertension, QLI, and RSCS by total score had the highest correlations with NT-proBNP levels.

Key words: chronic heart failure, N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), clinical variables, life quality.

Адреса для листування:

Тетяна Валеріївна Наземець

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

03151, Київ, вул. Народного ополчення, 5

УДК 616.12:001.5

О.Д. Кучеренко

Харьковский национальный медицинский университет

Лечение гипертонического криза в клинической практике

АННОТАЦИЯ

Представлены современные данные о диагностике и лечении гипертонического криза (ГК). Для лечения пациентов с неосложненным ГК используют каптоприл, лапидозин и никардипин для перорального приема. Важным условием эффективности лечения является возможность контроля состояния больного. Лечение пациентов с осложненным ГК необходимо проводить только в условиях стационара с использованием современных препаратов для внутривенного введения: никардипина, лабеталола, фенолдопана, эсмолола и натрия нитропруссиды. Очень перспективным является клеве-дипин, который недавно начали применять в клинической практике. Выбор препарата определяется клинической ситуацией и характером поражения органов-мишеней. Использование популярного до недавнего времени нифедипина не рекомендовано вследствие частых побочных эффектов.

Ключевые слова:

гипертонический криз, диагностика, лечение.

Артериальная гипертензия (АГ) продолжает оставаться важнейшей причиной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Согласно современному определению АГ следует рассматривать как сложное сердечно-сосудистое заболевание, связанное не только с повышенным артериальным давлением (АД), хотя начало и агрессивность лечения АГ определяются величиной АД в контексте оценки общего сердечно-сосудистого риска. В связи с этим представляется крайне важной разработка методов своевременной диагностики и лечения гипертонического криза (ГК), который может дестабилизировать течение АГ и приводить к серьезным поражениям органов-мишеней. ГК существенно ухудшает течение АГ у большинства больных [1–3]. ГК разделяют на осложненный и неосложненный [4, 5]. При осложненном ГК развивается острое повреждение органов-мишеней, при неосложненном таких повреждений нет [4]. Важно подчеркнуть, что значительное повышение АД возможно как при существующей АГ, так и при ее отсутствии [5–7]. Согласно современным представлениям ГК начинается с выраженного повышения системного сосудистого сопротивления, что обусловлено воздействием гуморальных сосудосуживающих факторов [8, 9]. Однако до настоящего времени такие механизмы развития этого состояния изучены недостаточно [2]. Быстрое повышение АД приводит к существенному увеличению механического напряжения сосудистой стенки и повреждению эндотелия [8, 9]. Это обуславливает повышение проницаемости сосудистой стенки, активацию свертывающей системы крови и отложение фибрина [9, 10].

В стенке артериол при выраженном повышении АД развивается фибриноидный некроз [8, 9]. Дальнейшее сужение сосудов и выработка провоспалительных цитокинов связаны с активацией системы ренин–ангиотензин–альдостерон [9, 10]. На фоне уменьшения внутрисосудистого объема крови, что связано с увеличением натрийуреза при повышении АД, происходит ускоренное высвобождение почечных сосудосуживающих факторов [2, 9, 10]. Сочетанное воздействие вышеперечисленных механизмов приводит к гипоперфузии органов-мишеней и развитию их дисфункции, обусловленной ишемией [2, 3, 10]. Клинически это проявляется прежде всего осложненным ГК [11, 12]. Обычно в медицинской практике диагноз ГК, с учетом клинических данных, устанавливают при показателе систолического АД (АДс) >179 мм рт. ст. и/или диастолического АД (АДд) >109 мм рт. ст. независимо от наличия или отсутствия повреждения органов-мишеней [12]. Необходимо также учитывать, что ГК (как осложненный, так и неосложненный) может развиваться и при более низких показателях АД, особенно у пациентов с его ранее нормальными значениями. Причинами развития таких кризов могут быть острая кокаиновая интоксикация и патологическое течение беременности [11]. Согласно современным данным при осложненном ГК следует немедленно снизить АД до нормальных или субнормальных цифр, а при неосложненном – его можно снижать постепенно, в течение 1–2 сут [1, 2].

У большинства больных развитию клинических проявлений ГК (особенно осложненного) предшествует достаточно длительное течение АГ [3, 11]. К наиболее

частым клінічним проявленнями ускладненого ГК относятся: развитие гипертонической энцефалопатии, расслоение аорты, острый инфаркт миокарда, отек легких, тяжелая эклампсия, острая почечная недостаточность, острая послеоперационная АГ и микроангиопатическая гемолитическая анемия [13]. Поражения органов-мишеней особенно часто развиваются при быстром повышении АД. В большинстве случаев повышение АД до 130 мм рт. ст. и более (за исключением детей и беременных, у которых энцефалопатия развивается при повышении АД до 100 мм рт. ст.) приводит к поражениям органов-мишеней [13, 14].

При начальном обследовании больных с ГК необходимо тщательно собрать анамнез и выяснить, какие препараты принимает больной. Если у него диагностирована АГ, следует выяснить, какие антигипертензивные средства он принимает, как соблюдает врачебные рекомендации в целом, когда принимал последнюю дозу препарата [2, 15, 16]. Необходимо уточнить, использовал ли больной в последнее время амфетамин, ингибиторы моноаминоксидазы, кокаин или фенциклидин [2, 3]. Необходимо измерить АД на обеих руках с использованием манжеты соответствующего размера [19]. Во время обследования нужно провести аускультацию легких (для исключения признаков застоя), сердца и определить характеристики пульса как на верхних, так и на нижних конечностях [2, 12, 18]. Показано обследование глазного дна для выявления очаговой неврологической симптоматики. Обнаружение очаговых неврологических симптомов, как правило, свидетельствует о нарушении мозгового кровообращения [16].

Сильная головная боль может быть проявлением субарахноидального кровоизлияния [20]. При инфаркте миокарда больные часто жалуются на интенсивную боль за грудиной и одышку [20, 21]. Интенсивная боль в груди, разные характеристики пульса на симметричных артериях, особенно при обнаружении расширения тени средостения, могут свидетельствовать о развитии расслоения аорты. В этом случае необходимо провести МРТ или КТ с контрастом для исключения либо подтверждения такого осложнения [22].

В настоящее время считается необходимым проведение эхокардиографии (эхоКГ) у больных с ГК при развитии у них острой желудочковой недостаточности, чтобы установить наличие или отсутствие систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ), митральной регургитации или диастолической дисфункции [1, 2]. С учетом выявленных нарушений целесообразно проведение дифференцированного лечения (таблица) [18].

У многих больных с выраженной АГ при АДс>160 мм рт. ст. и/или АДд>110 мм рт. ст. не удается выявить поражения органов-мишеней, в таком случае диагностируют неосложненный ГК [18]. Оптимальным подходом к лечению таких больных считается применение препаратов, которые обеспечивают плавное снижение АД [2, 19]. При быстром снижении АД повышается риск развития осложнений в связи с ухудшением кровообращения в сердце, почках и сосудах головного мозга [23].

Слишком быстрое снижение АД, нарушающее ауторегуляцию в той или иной сосудистой области, может привести к развитию ишемии и инфаркта, обусловленных гипоперфузией [18, 23].

При осложненном ГК необходимо снижать АД таким образом, чтобы не допустить уменьшения перфузии жизненно важных органов и не усугублять повреждения органов-мишеней [18, 23]. При лечении таких больных следует отдавать предпочтение длительной инфузии короткодействующих препаратов, что позволит более тщательно подобрать дозу применяемых средств [18].

Выбор конкретного препарата и его оптимальная доза зависят от клинической ситуации (см. таблицу). Быстродействующие антигипертензивные препараты необходимо применять в условиях отделений интенсивной терапии, где имеются возможности и условия для наблюдения за больными [2, 18]. По современным рекомендациям, начальной целью гипотензивной терапии является снижение АД на 10–15% от исходного уровня или примерно до 110 мм рт. ст. в течение 30–60 мин [18, 24]. При развитии острого расслоения аорты следует стремиться быстро, в течение 5–10 мин, снизить АД (АДс до уровня <120 мм рт. ст., АДд<80 мм рт. ст.) [24, 25]. В дальнейшем при стабилизации АД на фоне в/в введения антигипертензивных препаратов и при отсутствии признаков прогрессирования поражений органов-мишеней целесообразно начать пероральный прием антигипертензивных средств [18, 24, 25].

Следует отметить, что в клинической практике не существует согласованного подхода к лечению больных с ГК. Это связано с тем, что в настоящее время отсутствуют результаты крупных рандомизированных контролируемых испытаний по данной проблеме и в повседневной практике приходится опираться на мнение экспертов [2, 3, 18]. Результаты наиболее полного исследования по диагностике и лечению ГК опубликованы Р.Е. Marik и J. Varon [18]. Они отражают согласованное мнение авторов ряда крупных зарубежных медицинских центров и зарубежных клиник [2, 18].

При лечении неосложненного ГК допустимо использование пероральных антигипертензивных препаратов при условии обеспечения наблюдения за больными в стационаре или амбулаторно. Лечение обычно начинают с приема антигипертензивных средств в невысоких дозах с постепенным их повышением (при необходимости) [11].

Цель лечения при неосложненном ГК – снизить АД до 160/110 мм рт. ст. в течение нескольких часов или дней с помощью приема антигипертензивных препаратов в стандартных дозах [11, 18]. Такая терапия должна обеспечить снижение среднего АД не более чем на 25% в течение первых суток [11]. В настоящее время для лечения пациентов с неосложненным ГК используют каптоприл, нифедипин, лабеталол и клонидин [2, 11, 18].

Ингибитор АПФ каптоприл назначают для лечения ГК в дозе 25 мг перорально, при необходимости через 1,5–2 ч дозу можно повысить до 50–100 мг [26]. Наблюдения свидетельствуют, что минимальная эффективная доза составляет 25 мг [26] (при сублингвальном приеме).

Таблиця

Дифференцированное лечение больных с ГК в зависимости от клинических данных [2, 17, 18, 29]

Клинические проявления поражений органов-мишеней на фоне ГК	Рекомендуемые препараты и их дозы	Побочные эффекты антигипертензивных препаратов
Острая почечная недостаточность и/или микроангиопатическая анемия	Никардипин, фенолдопам	Отеки, тахикардия, головная боль, ощущение дурноты и приливов. Головная боль, артериальная гипотензия, головокружение, тошнота, приливы
Отек легких у больных с систолической дисфункции ЛЖ	Никардипин 5 мг/ч в/в с постепенным повышением дозы каждые 5–15 мин; максимальная доза 15 мг/ч; или фенолдопам 0,1 мкг/кг в 1 мин в/в с постепенным повышением дозы каждые 15–20 мин на 0,05–0,1 мкг/кг в 1 мин; максимальная доза – 0,6 мкг/кг в 1 мин; или натрия нитропруссид по 0,5 мкг/кг в 1 мин в/в с повышением до максимальной дозы 60 мкг/кг в 1 мин в сочетании с петлевыми диуретиками; фуросемид 20–40 мг в/в, при необходимости повторное введение через 30 мин; нитроглицерин 5 мг в/в, повышая дозу каждые 5–10 мин на 5 мкг/мин (максимальная доза — 60 мкг/мин)	Отеки, тахикардия, головная боль, ощущение дурноты и приливов. Головная боль, артериальная гипотензия, головокружение, тошнота, приливы. Токсические эффекты, головная боль, тошнота, рвота, спастические сокращения мышц. Артериальная гипотензия, гипокалиемия, гиперурикемия. Артериальная гипотензия, тахикардия, головная боль, тахифилаксия
Отек легких (остро развившийся) на фоне диастолической дисфункции ЛЖ	Эсмолол в/в в насыщающей дозе 250–500 мкг/кг в 1 мин, затем 50–100 мкг/кг в 1 мин в течение 4 мин, при необходимости повторить; или метопролол в/в 5 мг каждые 2 мин; возможно повышение дозы до 15 мг; или верапамил в/в 5 мг; или лабеталол в/в 0,5–2 мг/мин медленно до достижения общей дозы 20–50 мг; в сочетании с нитроглицерином и петлевыми диуретиками в низких дозах	Брадикардия, α- и β-блокада 1-й степени, бронхоспазм. Брадикардия, артериальная гипотензия, бронхоспазм. αV-блокада, брадикардия, артериальная гипотензия, остановка сердца. Артериальная гипотензия, бронхоспазм, тошнота, желтуха
Острая ишемия миокарда	Лабеталол (дозу см. выше) или эсмолол в сочетании с нитроглицерином 5 мкг/мин капельно с постепенным повышением дозы на 5 мкг/мин каждые 5–10 мин до достижения максимальной дозы 60 мкг/мин	
Гипертоническая энцефалопатия	Никардипин, лабеталол или фенолдопам (дозу см. выше); эналаприлат 1,25 мг в/в медленно каждые 6 ч (только в условиях стационара)	Артериальная гипотензия, сердцебиение, цереброваскулярные нарушения, одышка
Острое расслоение аорты	Лабеталол или сочетание никардипина и эсмолола, или сочетание натрия нитропруссиды с эсмололом либо метопрололом, вводимым в/в	
Преэклампсия или эклампсия	Лабеталол или никардипин	
Острая почечная недостаточность и/или микроангиопатическая анемия	Никардипин или фенолдопам	
Острая послеоперационная АГ	Эсмолол, никардипин или лабеталол	
Симпатический криз или криз, связанный с передозировкой кокаина	Верапамил, дилтиазем 5–10 мг в/в; или никардипин в сочетании с бензодиазепинами – диазепам 2–5 мг в/в	Артериальная гипотензия, брадикардия, αV-блокада

Антигипертензивное действие начинается через 15–30 мин, а максимальный эффект достигается через 60–90 мин [28]. Эффективной является схема назначения каптоприла по 12,5 мг каждые 10–15 мин до достижения суммарной дозы 37,5 мг [2, 26]. При сублингвальном приеме препарата максимальная концентрация в крови достигается через 45 мин, а при пероральном – только через 75 мин, т.е. целесообразным является именно

сублингвальный прием препарата для купирования неосложненного ГК [27]. Согласно опубликованным данным сублингвальный прием каптоприла в дозе 25 мг приводит к снижению концентрации ангиотензина II, которое сопоставимо с таковым при внутривенном введении эналаприлата в дозе 2 мг.

Среди дигидропиридиновых антагонистов кальция следует особо выделить никардипин, эффективность при-

менения которого при неосложненном ГК изучали в рандомизированных клинических исследованиях [26]. Обычно доза никардипина составляет 30 мг каждые 8 ч до достижения необходимого уровня АД [28]. Действие препарата начинается через 30–90 мин после приема. В отличие от никардипина короткодействующий антагонист кальция нифедипин не рекомендовано использовать для купирования ГК [29]. Действует препарат быстро, его максимальный эффект наступает уже через 10–15 мин [29].

Иногда труднопрогнозируемое снижение АД и удлинение интервала $Q-T$ может сопровождаться развитием инсульта, инфаркта миокарда и фибрилляции желудочков [29, 30]. С учетом этого можно сделать важный вывод, что при лечении АГ короткодействующий нифедипин следует использовать с большой осторожностью, если его применение вообще оправдано [30, 31]. При сравнительном изучении каптоприла (25 мг сублингвально) и нифедипина (10 мг перорально) у больных с ГК было установлено, что при сопоставимой антигипертензивной активности побочные эффекты после приема нифедипина отмечены у 68% больных, в то время как при применении ингибитора АПФ – только у 7% [30, 31]. Кроме того, имеются опубликованные данные, что назначение нифедипина при значительном повышении АД сопровождается уменьшением вариабельности сердечного ритма, а при назначении каптоприла вариабельность сердечного ритма в подобной ситуации увеличивается [32]. Сублингвальный прием каптоприла сопровождается снижением индекса пульсации мозговых артерий (по данным транскраниальной доплерографии) до нормального уровня, а при сублингвальном приеме нифедипина он повышается до патологического уровня [32].

Лабеталол относится к группе α - и β -адреноблокаторов, который начинает действовать в течение 60 мин после приема. Начальная доза препарата составляет 200 мг. Повторный прием лабеталола возможен каждые 3–4 ч [34].

Клонидин относится к препаратам центрального действия и является агонистом α_1 -адренорецепторов. Препарат принимают в начальной дозе 0,1–0,2 мг с последующим приемом по 0,05–1 мг каждые 4 ч до достижения целевого уровня АД [35]. Допустимая суммарная максимальная доза – 0,7 мг [35].

Имеются сообщения об эффективности сублингвального приема некоторых других ингибиторов АПФ при лечении больных с неосложненным ГК: эналаприла [36], блокаторов рецепторов ангиотензина II, лозартана и валбосартана [37, 38]. На данном этапе развития гипертензиологии их использование не получило широкого распространения.

Теперь более подробно остановимся на современных подходах к лечению пациентов с осложненным ГК. Как уже было отмечено, основными препаратами, которые используют для этих целей, являются лабеталол, никардипин, эсмолол, фенолдопам, натрия нитропруссид и клонидин [2, 18] (см. таблицу).

Лабеталол является неселективным β -блокатором и селективным α_1 -блокатором. При в/в введении его гипертензивное действие проявляется очень быстро – через

2–5 мин, максимальный эффект достигается через 5–15 мин, а продолжительность действия составляет 2–4 ч [39]. β -блокирующее действие препарата приводит к некоторому замедлению частоты сердечных сокращений; минутный объем кровообращения при использовании лабеталола меняется мало [40]. Периферическое сосудистое сопротивление несколько снижается. Назначение препарата не сопровождается снижением кровотока в сосудах сердца, головного мозга и почек [40]. Его можно использовать для купирования ГК в период беременности, так как он в незначительных количествах проникает через плацентарный барьер [39, 40]. Лабеталол рекомендуют вводить в начальной дозе 20 мг с дальнейшим повышением дозы от 20 до 80 мг с промежутками 10 мин до достижения необходимого целевого уровня АД [41].

Никардипин – это антагонист кальция дигидропиридинового ряда второго поколения. Он обладает высокой селективностью, оказывает значительный сосудорасширяющий эффект на коронарные и мозговые сосуды [42]. Начальная скорость инфузии никардипина – 5 мг/ч. При необходимости дозу можно повышать на 2,5 мг/ч каждые 5–15 мин до достижения максимальной дозы 15 мг/ч [14]. Скорость введения поддерживают до достижения оптимального АД [14]. Введение препарата сопровождается увеличением коронарного кровотока и ударного объема; отмечено положительное влияние никардипина на соотношение между потребностью миокарда в кислороде и возможностью его доставки [42, 43]. Препарат особенно эффективен для купирования ГК у пациентов с ИБС и систолической дисфункцией ЛЖ [18].

Эсмолол – это кардиоселективный β -адреноблокатор, который действует в течение очень короткого времени [44]. Его действие проявляется через 1 мин после введения, а продолжительность эффекта составляет 10–20 мин [45]. Метаболизм препарата мало зависит от функции печени и почек; он разрушается эстеразами эритроцитов путем быстрого гидролиза эфирных связей [14]. С учетом таких особенностей фармакокинетики эсмолол показан для применения у больных отделений интенсивной терапии [18, 44, 45]. Вводят препарат в начальной дозе 0,5–1 мг/кг в течение 1 мин с последующей инфузией со скоростью 50 мкг/кг в 1 мин. При необходимости скорость введения можно увеличить до 300 мкг/кг в 1 мин [46]. Эсмолол особенно эффективен в лечении тяжелой послеоперационной АГ [46, 47].

Фенолдопам относится к препаратам с выраженными вазодилатирующими свойствами [48], обусловленными воздействием на периферические дофаминовые рецепторы 1-го типа [48, 49]. Действие препарата начинается через 5 мин после введения, максимальный эффект развивается через 15 мин [48, 49]. Продолжительность действия фенолдопама – 1 ч, после чего АД возвращается к исходному уровню [49]. Начальная доза препарата составляет 0,1 мкг/кг в 1 мин. В дальнейшем дозу повышают каждые 15–20 мин на 0,05–0,1 мкг/кг в 1 мин, при необходимости до 1,6 мкг/кг в 1 мин [48, 49]. Тяжелые побочные эффекты встречаются редко [48]. Типичными побочными эффектами препаратов этой группы являются

артериальная гипотензия, задержка натрия и воды, головная боль, головокружение [49].

Клевидипин – новый препарат, который относится к дигидропиридиновым антагонистам кальция третьего поколения, оказывающий сосудорасширяющее действие на артериолы [50, 51]. Он обеспечивает контролируемое снижение АД [51]. Период полувыведения – менее 1 мин. Так же, как эсмолол, препарат быстро метаболизируется эстеразами эритроцитов. Он удобен для использования у тяжелых больных, в том числе в послеоперационный период [51, 52]. Оптимальная доза введения препарата не уточнена [52]. Предварительные результаты его использования свидетельствуют о том, что клевидипин является наиболее оптимальным средством для лечения больных с осложненным ГК [18, 51].

Натрия нитропруссид относится к группе артериальных и веноулярных вазодилататоров [53, 54]. При его введении снижается мозговой кровоток и повышается внутричерепное давление [53, 54]. У пациентов с ИБС препарат вызывает синдром «обкрадывания» [55]. Действие натрия нитропруссида начинается достаточно быстро. Антигипертензивный эффект проявляется через несколько секунд после начала введения, а его продолжительность составляет 1–2 мин [53]. Вышеперечисленные свойства натрия нитропруссида требуют тщательного контроля уровня АД в процессе введения препарата [18]. Наиболее современный способ контроля – внутриартериальное мониторирование АД [18]. По имеющим данным, 44% общей массы препарата составляет цианид. Процесс выделения цианида из натрия нитропруссида происходит неферментным путем, а его количество напрямую зависит от введенной дозы [54]. Метаболизм цианида и образование тиоционата происходит в печени, а выводится он преимущественно почками [54, 56]. С учетом таких особенностей метаболизма натрия нитропруссид используют у больных с нормальной функцией печени и почек [56]. В настоящее время описаны цитотоксические реакции у больных, обусловленные введением препарата [18, 55]. Клинические наблюдения свидетельствуют, что токсические эффекты натрия нитропруссида могут приводить к остановке кровообращения, развитию комы, судорожного синдрома и появлению очаговой неврологической симптоматики [18, 54]. Учитывая вышеизложенное, продолжительность введения натрия нитропруссида больным с осложненным ГК должна быть по возможности более короткой. Скорость безопасной внутривенной инфузии – 2 мкг/кг в 1 мин. При необходимости введения препарата в более высоких дозах (4–10 мкг/кг в 1 мин) его следует дополнительно ввести для оптимального метаболизирования в печени цианида, содержащегося в натрия нитропруссиде, до тиоционата [56].

Вышеизложенные особенности натрия нитропруссида позволяют сделать важный в практическом отношении вывод. Препарат следует применять только в тех случаях, когда другие средства для внутривенного введения, используемые для купирования осложненного ГК, недоступны [54] или же клиническая ситуация требует назначения натрия нитропруссида, а функция печени и почек у больного оказывается ненарушенной [54].

К препаратам, которые не рекомендовано использовать для купирования как осложненного, так и неосложненного ГК, относятся нифедипин и гидралазин. Эти препараты могут вызывать труднопрогнозируемое снижение АД, что приводит к развитию осложнений, обусловленных ишемией мозга, миокарда и почек [18, 29]. Среди других препаратов, которые иногда назначают для купирования ГК, следует назвать нитроглицерин и диуретики [18, 57]. Введение нитроглицерина в низких дозах (60 мг/мин) иногда используют в качестве дополнительной терапии у больных с осложненным ГК при развитии отека легких или острого коронарного синдрома [57].

Диуретики показаны для лечения больных с осложненным ГК при развитии у них отека легких или наличия паренхиматозных заболеваний почек, т.е. в тех случаях, когда имеются признаки увеличения внутрисосудистого объема [2, 18]. В остальных клинических ситуациях, с учетом того, что уменьшение внутрисосудистого объема характерно для больных с осложненным течением ГК, применение диуретиков не показано [18].

Теперь остановимся на особенностях лечебной тактики при ведении больных с учетом клинической ситуации и преимущественного поражения тех или иных органов-мишеней: при остром расслоении аорты, нарушении мозгового кровообращения, эклампсии и остро развившейся послеоперационной АГ. При остром расслоении аорты предпочтение следует отдавать β -адреноблокаторам и вазодилататорам [24]. Среди β -адреноблокаторов лучшими являются эсмолол и метопролол [58]. Среди препаратов с вазодилатирующими свойствами основными являются натрия нитропруссид, никардипин или фенолдопам [18]. Последние два препарата значительно более безопасны при лечении больных с острым расслоением аорты [18]. Консультация кардиохирурга в таких случаях является обязательной [59].

Нарушение мозгового кровообращения сопровождается повышением АД у всех больных [60]. Нередко это является защитной физиологической реакцией, которая обеспечивает кровоснабжение пораженной области [18]. Лечение показано только больным с очень высоким уровнем АД (АДс > 220 мм рт. ст. и АДд > 120 мм рт. ст.) при наличии острого повреждения не только головного мозга, но и других органов-мишеней, а также при подготовке к проведению тромболитической терапии [61, 62]. Во всех этих случаях рекомендовано снижать АД на более чем на 10–15% в течение суток [63].

В соответствии с современными рекомендациями при уровне АД более 220 мм рт. ст. и/или АДд в диапазоне 121–140 мм рт. ст. необходимо применять лабеталол или никардипин, а в том случае, если АДд превышает 140 мм рт. ст. – натрия нитропруссид [63]. С учетом неблагоприятного влияния на мозговой кровоток натрия нитропруссида его использование у таких больных не является наиболее оптимальным. При внутричерепном кровоизлиянии для снижения АД можно рекомендовать никардипин [64].

Повышение АД в период беременности наблюдают у 12% пациенток, а 18% материнской смертности, по дан-

ним американских авторов, обусловлено повышением частоты АГ [65]. Обычно лечение больных с преэклампсией и эклампсией в начальный период включает в себя меры по увеличению внутрисосудистого объема, а применение магния сульфата необходимо для профилактики судорожного синдрома и снижения АД [18]. Магния сульфат в дозе от 4 до 6 г в 100 мл 5% раствора глюкозы вводят в течение 15–20 мин с последующим переходом на длительную инфузию в дозе 1–2 г/ч. Ежечасно определяют количество выделяемой мочи и проверяют сухожильные рефлексы. Нередко одновременно вводят и солевой раствор [18]. Родоразрешение – наиболее эффективный метод при преэклампсии и эклампсии [18].

При остром повышении АД до 105 мм рт. ст. и выше следует назначить антигипертензивную терапию [66]. Впоследствии АДс необходимо поддерживать на уровне 140–160 мм рт. ст., а АДд – 90–105 мм рт. ст. По мнению ведущих экспертов, для снижения АД предпочтительнее всего внутривенное введение никардипина или лабеталола [18]. Использование гидралазина и, особенно, нифедипина из-за труднопрогнозируемого снижения АД лучше избегать [18]. Назначение ингибиторов АПФ и натрия нитропруссида в период беременности противопоказано [18].

Развитие симпатических кризов может быть обусловлено феохромоцитомой, резким прекращением приема β -блокаторов или клонидина, употреблением содержащих тирамин пищевых продуктов на фоне применения ингибиторов МАО, приемом кокаина, амфетамина или фениклицидина [2, 18]. Согласно имеющимся данным при развитии симпатического ГК оптимальным является назначение никардипина, фенотропа или верапамила в сочетании с препаратами группы бензодиазепинов [67, 68]. Альтернатива – введение фентоламина [69].

Острая послеоперационная АГ – это выраженное повышение АД в ранний послеоперационный период, которое может приводить к тяжелым нарушениям со стороны нервной и сердечно-сосудистой систем, послеоперационным осложнениям, что может потребовать неотложного вмешательства [70]. Острое повышение АД развивается обычно в течение 2 ч после хирургического вмешательства и продолжается в течение ближайших 6 ч [18, 70]. На фоне повышения АД возможно возникновение геморрагического инсульта, энцефалопатии, инфаркта миокарда, аритмии, застойной сердечной недостаточности с отеком легких, несостоятельности сосудистых анастомозов и кровотечения в области хирургического вмешательства [70, 71].

Чаще всего в послеоперационный период АД повышается после выполнения оперативных вмешательств на сосудах, органах грудной клетки, голове, шее, а также нейрохирургических операций [18, 70, 71]. Среди особенностей нарушений гемодинамики при остро развившейся послеоперационной АГ отмечают увеличение постнагрузки с повышением АДс, АДд как с развитием тахикардии, так и без нее [18, 71]. Лечение начинают при уровне АД > 140/90 мм рт. ст. или при повышении среднего АД до 105 мм рт. ст. и выше [70, 71]. Для лечения, как правило, внутривенно вводят короткодействующие препараты [18,

52]. Наиболее часто назначают лабеталол, эсмолол, никардин и клевиндин [18, 70].

Таким образом, можно отметить, что в настоящее время имеется достаточное количество эффективных средств для снижения АД как при осложненном, так и при неосложненном ГК. Чаще всего с этой целью в большинстве стран мира используют эсмолол, никардин, фенотроп и лабеталол.

К сожалению, не все препараты из вышеперечисленных доступны для использования в нашей клинической практике. Будем надеяться, что это положение в ближайшее время исправится. Выбор того или иного препарата для лечения осложненного ГК определяется конкретной клинической ситуацией [2, 18]. Следует всегда учитывать вероятность развития побочных эффектов, особенно таких часто назначаемых в нашей стране препаратов, как натрия нитропруссид и короткодействующий нифедипин.

При лечении пациентов с неосложненным ГК эффективным является пероральный прием антигипертензивных препаратов, что снизит риск развития осложнений, связанных с поражением органов-мишеней.

Список литературы

1. Giles T.D. Expanding the definition and classification of hypertension / T.D. Giles, B.C. Berk, H.R. Black // *J. Clinical Hypertension*. – 2005. – Vol. 7. – P. 505–519.
2. Гиляревский С.П. Современные подходы к лечению гипертонических кризов / С.П. Гиляревский // *Сердце*. – 2008. – Т. 7, № 3. – С. 171–182.
3. Grubb R. *Cardiology* / R. Grubb, D. Newby-Churchill-Livingstone, 2000. – P. 236–240.
4. Laragh J. Laragh's lessons in pathophysiology and clinical pearls for treating hypertension / J. Laragh // *Am. J. Hypertens.* – 2001. – Vol. 14. – P. 837–854.
5. Macrae R.P. Hypertensive crisis / R.P. Macrae, P.R. Liebson // *Med. Clin. North Am.* – 1986. – Vol. 70. – P. 740–767.
6. Malignant hypertension in the elderly / G.Y. Lip, M. Beevers, J.F. Potter, D.G. Beevers // *QJM*. – 1995. – Vol. 88. – P. 641–649.
7. The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and treatment of High Blood Pressure // *Arch. Intern. Med.*, 1993. – Vol. 153, № 2. – P. 118–125.
8. Ault M.J. Pathophysiological events leading to the end organ effects of acute hypertension / M.J. Ault, A.G. Ellrodt // *Am. J. Emerg. Med.* – 1985. – Vol. 3. – P. 10–15.
9. Han Y. Angiotensin II induces interleukin-6 transcription in vascular smooth muscle cells through pleiotropic activation of nuclear factor-kappa B transcription factors / Y. Han, M.S. Runge, A.R. Brasier // *Circulation*. – 1999. – Vol. 84. – P. 695–703.
10. Induction of interleukin-6 expression by angiotensin II in rat vascular smooth muscle cells / Y. Funakoshi, T. Ichiki, K. Ito, A. Takeshita // *Hypertension*. – 1999. – Vol. 34. – P. 118–125.

11. Vaidya C.K. Hypertensive urgency and emergency / C.K. Vaidya, J.R. Ouellette // *Hospital Physician*. – 2007. – March. – P. 43–50.
12. Джанашия П.Х. Неотложная кардиология / П.Х. Джанашия, Н.М. Шевченко. – М.: Бином, 2006. – С. 242–248.
13. Zampaglione B. Hypertensive urgencies and emergencies prevalence and clinical presentation / B. Zampaglione, C. Pascale, M. Marchisio // *Hypertension*. – 1996. – Vol. 27. – P. 144–147.
14. Varon J. The diagnosis and management of hypertensive crises / J. Varon, P.E. Marik // *Chest*. – 2000. – Vol. 118. – P. 214–227.
15. Graves J.W. Prevalence of blood pressure cuff sizes in a referral practice of 430 consecutive adult hypertensives / J.W. Graves // *Blood Press Monit.* – 2001. – Vol. 6. – P. 17–20.
16. Garcia J.G. Current management of hypertensive emergencies / J.G. Garcia // *Drugs*. – 1987. – Vol. 34, № 2. – P. 263–278.
17. Gandchi S.K. The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension / J.G. Garcia // *NEJM*. – 2001. – Vol. 344 (1). – P. 17–22.
18. Marik P.E. Hypertensive Crisis. Challenges and Management / P.E. Marik, J. Varon // *Chest*. – 2007. – Vol. 131 (6). – P. 1949–1962.
19. Graves J.W. Prevalence of blood pressure cuff sizes in a referral practice of 430 consecutive adult hypertensives / J.W. Graves // *Blood Press Monit.* – 2001. – Vol. 6 (1). – P. 144–147.
20. Bennett N.M. Hypertensive emergency: case criteria, sociodemographic profile, and previous care of 100 cases / N.M. Bennett, S. Shca // *Am. J. Public Health*. – 1988. – Vol. 78. – P. 636–640.
21. Fromm R.E. Congestive heart failure and pulmonary edema for the emergency physician / R.E. Fromm, J. Varon, L. Gibbs // *J. Emerg. Med.* – 1955. – Vol. 13 (1). – P. 71–87.
22. Gandchi S.K. The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension / S.K. Gandchi, J.C. Powers, A.M. Nomeir // *NEJM*. – 2001. – Vol. 344 (1). – P. 17–22.
23. Strandgaard S. Autoregulation of brain circulation in severe arterial hypertension / S. Strandgaard, J. Dlesen, E. Shinhoj // *BMJ*. – 1973. – Vol. 1. – P. 507–510.
24. Khan I.A. Clinical, diagnostic and management perspectives of aortic dissection / I.A. Khan, C.K. Nair // *Chest*. – 2002. – Vol. 122. – P. 331–328.
25. Estrera A.L. Outcomes of medical management of acute type B aortic dissection / A.L. Estrera, C.C. Miller, H.J. Safi // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114. – P. 1384–1389.
26. Dose response effect of sublingual captopril in hypertensive crises / A. Castro del Castillo, M. Rodrigues, E. Gonsales // *J. Clin. Pharmacol.* – 1988. – Vol. 28 (7). – P. 667–670.
27. Furaih T.A. Sublingual captopril – a pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation / T.A. Furaih, J.C. Mc Elnay, S. Elborns // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 1991. – Vol. 40 (4). – P. 393–398.
28. Evaluation of the efficacy and safety of oral nicardipine in the treatment of urgent hypertension: a multicenter, randomized double-blind, parallel, placebo-controlled trial / G.B. Habib, L.M. Dunbar, R. Rodrigues et al. // *Amer. Heart Journal*. – 1995. – Vol. 129 (5). – P. 917–923.
29. Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive emergencies and pseudo-emergencies / E. Grossman, F.H. Messerli, T. Grodzicki, P. Kowey // *JAMA*. – 1996. – Vol. 276 (16). – P. 1328–1331.
30. Prolonged Q–T interval and ventricular fibrillation after treatment with sublingual nifedipine for malignant hypertension / E.P. Peters, C. de Zwaan, L. Kho et al. // *Arch. Intern. Med.* – 1997. – Vol. 157 (22). – P. 2665–2666.
31. Germici R. A Comparison of Safety and efficacy of Sublingual Nifedipine in Hypertensive Crisis / R. Germici, Y. Karakoc. A. Ersoy // *Jnt. J. Angiol.* – 1990. – Vol. 8 (3). – P. 147–149.
32. Wolk R. Nifedipine and captopril exert divergent effects on heart rate variability in patients with acute episodes of hypertension / R. Wolk, P. Kulakovski, L. Cere-muzynski // *J. Hum. Hypertension*. – 1996. – Vol. 10 (5). – P. 327–332.
33. Gemici K. Evaluation of the effect of the sublingually administered nifedipine and captopril via transcranial Doppler ultrasonography during hypertensive crisis / K. Gemici, M. Baran // *Blood Press*. – 2003. – Vol. 12 (1). – P. 46–48.
34. Gonzalez E.R. Dose response evaluation of oral labetalol in patients presenting to the emergency department with accelerated hypertension / E.R. Gonzalez, M.A. Peterson, E.M. Racht // *Ann. Emerg. Med.* – 1991. – Vol. 20 (4). – P. 333–338.
35. Houston M.C. Treatment of hypertensive emergencies and urgencies with oral clonidine loading and titration / M.C. Houston // *Arch. Intern. Med.* – 1986. – Vol. 146 (3). – P. 586–589.
36. Pose Reino A. Sublingual enalapril in hypertensive crisis. A preliminary study / A. Pose Reino, J.R. Gonzalez-Juanatey // *An. Med. Intern.* – 1980. – Vol. 8. – P. 421–423.
37. Gokel G. A comparison of the effectiveness of sublingual losartane, sublingual captopril and sublingual nifedipine in hypertensive urgency / G. Gokel, S. Satar, S. Paydas // *Turk. J. Med. Sci.* – 1999. – Vol. 29. – P. 550–555.
38. Sublingual valsartan in hypertensive urgency / G. Gokel, S. Paydas, G. Kuvandik, N. Alparslan // *Turk. J. Med. Sci.* – 2001. – Vol. 31. – P. 565–567.
39. Pharmacokinetics of labetalol in healthy volunteers / J. Kanot, H. Allonen, T. Kleimola [et al.] // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* – 1981. – Vol. 19. – P. 41–44.
40. Pearce C.J. Labetolol and other agents that block both alpha- and β -adrenergic receptors / C.J. Pearce, J.D. Walin // *Clin. J. Med.* – 1994. – Vol. 61. – P. 59–69.
41. Rosei E.A. Intravenous labetalol in severe hypertension / E.A. Rosei, P.M. Trust, J.J. Brown // *Lancet*. – 1975. – Vol. 2. – P. 1093–1094.

42. Lambert C.R. Coronary and systemic hemodynamic effects of nicardipine / C.R. Lambert, J.A. Hill, W.W. Nichols // *Am. Cardiol.* – 1985. – Vol. 55, № 6. – P. 652–656.
43. Vincent J.L. Intravenous nicardipine in the treatment of postoperative arterial hypertension / J.L. Vincent, G. Berlot, J. Preiser // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 1997. – Vol. 11. – P. 160–164.
44. Reynolds R.D. Pharmacology and pharmacokinetics of esmolol / R.D. Reynolds, R. Gorczynski, C. Quon // *J. Clin. Pharmacol.* – 1986. – Vol. 26. – P. 3–14.
45. Grey R.J. Managing critically ill patients with esmolol. An ultra short – action beta-adrenergic blocker / R.J. Grey // *Chest.* – 1988. – Vol. 93. – P. 398–403.
46. Labetalol and esmolol in the control of hypertension after intracranial surgery / D.A. Muzzi, S. Black, T.J. Losasso [et al.] // *Anesth. Analg.* – 1990. – Vol. 70. – P. 68–71.
47. Balser J.R. Winters Beta-adrenergic blockade accelerates conversion of postoperative supraventricular tachyarrhythmias / J.R. Balser, E.A. Martinez, B.D. Winters [et al.] // *Anesthesiology.* – 1998. – Vol. 89, № 5. – P. 1052–1059.
48. Bodmann K.F. Hemodynamic profile of intravenous fenoldopam in patients with hypertensive crisis / K.F. Bodmann, S. Troster, R. Clemens // *Clin. Invest.* – 1993. – Vol. 72, № 1. – P. 60–64.
49. Assessment of intravenous fenoldopam mesylate in the management of severe systemic hypertension / M.A. Munger, W.F. Rutherford, L. Anderson [et al.] // *Crit. Care. Med.* – 1990. – Vol. 18, № 5. – P. 502–504.
50. Bailey J.M. Clevidipine in adult cardiac surgical patients: a dose finding study / J.M. Bailey, W. Lu, J.M. Levy // *Anesthesiology.* – 2002. – Vol. 96, № 5. – P. 1086–1094.
51. Varon J. Prolonged infusion of levodipine results in safe and predictable blood pressure control in patients with acute severe hypertension / J. Varon, W. Peacock, N. Garrison // *Chest.* – 2005. – Vol. 133. – P. 477.
52. Powroznik A.V. Comparison of levodipine with sodium nitroprusside in the control of blood pressure after coronary artery surgery / A.V. Powroznik, A. Vuylsteke, C. Naughton // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2003. – Vol. 20, № 9. – P. 697–703.
53. Friederich J.A. Sodium nitroprusside twenty years and counting / J.A. Friederich, J.F. Butterworth // *Anesth. Analg.* – 1995. – Vol. 81, № 1. – P. 152–162.
54. Robin E.D. Nitroprusside-related cyanide poisoning: time, long past due for urgent, effective interventions / E.D. Robin, R. Mc Canley // *Chest.* – 1992. – Vol. 102, № 6. – P. 1842–1845.
55. Mann T. Effect of nitroprusside on regional myocardial blood flow in coronary artery disease: results in 25 patients and comparison with nitroglycerin / T. Mann, P.F. Cohn, L.B. Holman // *Circulation.* – 1978. – Vol. 57, № 4. – P. 732–738.
56. Hall V.A. Sodium nitroprusside-induced cyanide intoxication and prevention and prevention with sodium thiosulphate prophylaxis / V.A. Hall, J.M. Guest // *Am. J. Crit. Care.* – 1992. – V. 1, № 2. – P. 19–25.
57. Bussman W.D. Comparison of nitroglycerin with nifedipine in patients with hypertensive crisis or severe hypertension / W.D. Bussman, P. Kenedi, H.J. Mengden // *Clin. Invest.* – 1992. – Vol. 70, № 12. – P. 1085–1088.
58. O'Connor B. Acute dissection of thoracic aorta: esmolol is safer than and as effective as labetalol / B. O'Connor, J.B. Luntley // *BMJ.* – 1995. – Vol. 310. – P. 875.
59. Pitt M.P. The natural history of thoracic aortic aneurism disease: an overview / M.P. Pitt, R.S. Bonser // *J. Carol. Surg.* – 1997. – Vol. 12. – P. 270–278.
60. Wallace J.D. Blood pressure after stroke / J.D. Wallace, L.L. Levy // *JAMA.* – 1981. – Vol. 246, № 10. – P. 2177–2180.
61. Adams H.P. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: a scientific statement from the stroke council of the American stroke Association / H.P. Adams, R.J. Adams, T. Brott // *Stroke.* – 2003. – Vol. 34, № 4. – P. 1056–1083.
62. Hack W. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management-update / W. Hack, M. Kaste, J. Bogousslavsky // *Cerebrovascul. Disease.* – 2003. – Vol. 16, № 4. – P. 311–337.
63. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke / H.P. Adams, H.P. Adams, G. del Zoppo [et al.] // *Stroke.* – 2007. – Vol. 38, № 5. – P. 1655–1671.
64. Qureshi A.J. Treatment of acute hypertension in patients with intra cerebral hemorrhage using American Heart Association guidelines / A.J. Qureshi, P. Harris-Lane, J.F. Kirmani // *Crit. Care. Med.* – 2006. – Vol. 34, № 7. – P. 1975–1980.
65. Sibai B.M. Diagnosis prevention and management of eclampsia / B.M. Sibai // *Obstet. Gynecol.* – 2005. – Vol. 105, № 2. – P. 402–410.
66. Gifford R.W. Report of National High Blood Pressure Education Program Working Group on high blood pressure in pregnancy / R.W. Gifford, P.A. Angnst, G. Cunningham // *Am. J. Obst. Gynecol.* – 2000. – Vol. 183. – P. 1–22.
67. Hollander J.E. The management of cocaine-associated myocardial ischemia / J.E. Hollander // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 333, № 19. – P. 1267–1272.
68. Negus B.H. Alleviation of cocaine induced coronary vasoconstriction with intravenous / B.H. Negus, J.E. Willard, L.D. Hills // *Am. J. Cardiol.* – 1994. – Vol. 73, № 7. – P. 510–513.
69. Hollander J.E. Use of phentolamine for cocaine-induced myocardial ischemia / J.E. Hollander, W.A. Carter, R.S. Hoffman // *N. Eng. J. Med.* – 1992. – Vol. 327, № 5. – P. 361.
70. Haas C.E. Acute postoperative hypertension: a review of therapeutic options / C.E. Haas, J.M. Leblanc // *Am. J. Health Syst. Pharm.* – 2004. – Vol. 61, № 16. – P. 1661–1673.
71. Weant K.A. Postoperative hypertension / K.A. Weant, J.D. Flynn, K.M. Smith // *Orthopedics.* – 2007. – Vol. 27, № 11. – P. 1159–1161.

Лікування гіпертонічного кризу в клінічній практиці

О.Д. Кучеренко

РЕЗЮМЕ. Наведено сучасні дані щодо діагностики й лікування гіпертонічного кризу (ГК). Для лікування пацієнтів з неускладненим ГК використовують каптоприл, клонідодин та нікардипін для перорального прийому. Важлива умова ефективності лікування – можливість спостереження за хворим. Лікування пацієнтів з ускладненим ГК необхідно проводити тільки в умовах стаціонару з використанням сучасних препаратів для внутрішньовенного введення: нікардипіну, лабеталолу, фенолдопану, есмололу та натрію нітропрусиду. Дуже перспективним є клевердипін, який нещодавно почали застосовувати в клінічній практиці. Вибір препарату визначається клінічною ситуацією та характером ураження органів-мішеней. Використання популярного донедавна ніфедипіну не рекомендовано через часті побічні ефекти.

Ключові слова: гіпертонічний криз, діагностика, лікування.

Treatment of hypertensive crises in clinical practice

O.D. Kucherenko

SUMMARY. The recent data on the diagnostics and treatment of hypertensive crises have been analyzed. It is important that patients with non-complicated hypertensive crises be treated with the following medications per os: captopril, clonidine or nicardipine. On-going observation is effective in proper treatment. Whereas patients with complicated hypertensive crises should be treated only at in-patient hospitals with the use of modern drugs for intravenous injection: nicardipine, esmolol, fenoldopam, labetalol and sodium nitroprusside.

A very perspective is the new drug, Clevidipine, which has been newly used in clinical practice. Selection of this drug is made in clinic with the consideration of the character of target organ damage. The widely used Nifedipine cannot be recommended for the treatment of patients with hypertensive crises in view of its adverse effects.

Key words: hypertensive crises, diagnostics and treatment.

Адрес для переписки:

Олег Данилович Кучеренко

61111, Харьков, Салтовское шоссе, 157, кв. 23

НОВИНИ

**У пацієнтів з високим
серцевим ризиком
виявлений новий
«суперклейкий» холестерин**

Вчені з британського університету Warwick знайшли форму «ультра-поганого» холестерину MGmin-LDL, який значно підвищує ризик розвитку серцевих захворювань. Вони вважають, що їх відкриття може привести до розробки нових методів лікування пацієнтів старшого віку, а

також пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу. MGmin-LDL є більш клейким у порівнянні із звичайним ліпопротеїдами низької щільності (ЛПНЩ), і він частіше зустрічається серед старших осіб та хворих на ЦД 2-го типу. Холестерин даної форми легше прикріплюється до стінок артерій, де утворюються жирові бляшки. Значна частина пацієнтів з інфарктом міокарда також вже мали і коронарні захворювання. В процесі

глікації звичайних ЛПНЩ вони стають меншими і густішими, змінюють форму, а на поверхні з'являються нові ділянки, які полегшують прикріплення до стінок артерій. Автори вважають, що це пояснює, чому, наприклад, метформін не тільки знижує рівень глюкози в крові, але й зменшує серцевий ризик шляхом блокування перетворення ЛПНЩ в MGmin-LDL.

Diabetes May 26, 2011

УДК 616.12-008.331.1:616.1]-053-055.1/.2

Н.І. Питецька, О.М. Ковальова

Харківський національний медичний університет

Особливості виявлення чинників підвищення артеріального тиску в хворих на артеріальну гіпертензію

АНОТАЦІЯ

У 220 жінок віком від 30 до 76 років (середній вік – $54,25 \pm 0,4$ року) та у 46 чоловіків віком від 30 до 69 років (середній вік – $50,34 \pm 0,57$ року), хворих на артеріальну гіпертензію, визначали основні чинники підвищення артеріального тиску, пов'язані зі способом життя. Встановлено, що з віком збільшувався відсоток жінок, в яких обсяг щоденних фізичних навантажень становив від 0 до 10%, і відсоток чоловіків з обсягом сезонних фізичних навантажень від 40 до 100%. У віці старше 40 років незалежно від статі спостерігали різке зниження відсотка осіб, які курили (з 16,7 до 0% серед жінок і з 40 до 8,8% серед чоловіків), і поступове збільшення кількості пацієнтів, які постійно зловживали кухонною сіллю (з 0 до 20% серед жінок і з 20 до 25% серед чоловіків).

Ключові слова:

артеріальна гіпертензія, чинники підвищення артеріального тиску, вік, стать.

Захворювання серцево-судинної системи є найважливішою медико-соціальною проблемою більшості розвинених країн світу, в тому числі України, де кожний другий житель страждає на серцево-судинні захворювання (ССЗ), смертність від яких за останній період значно зросла і перевищує середньоевропейський показник удвічі, а країн Євросоюзу – в 3,6 разу [2]. Останніми роками особливого значення набула гендерна кардіологія, що обумовлено статевими відмінностями в показниках смертності від ССЗ в усьому світі [6].

На сучасному етапі артеріальна гіпертензія (АГ), на яку страждають 10–30% дорослого населення земної кулі, посідає одне з провідних місць у структурі кардіальної патології і залишається одним із найважливіших і добре вивчених чинників ризику виникнення атеросклерозу і його клінічних проявів, а також є незалежним предиктором смертності. В Україні, за даними офіційної статистики, в 2007 р. зареєстровано понад 11 млн хворих на АГ, серед них працездатних – більше 4,7 млн осіб [4], що пояснює актуальність проведення досліджень з цієї проблеми.

Щорічно в Україні від ішемічної хвороби серця (ІХС) та цереброваскулярних захворювань помирають близько 300 тис. людей, інфаркт міокарда розвивається у 48,6 тис., а мозковий інсульт – у 97 тис. осіб [2]. При цьому у хворих на АГ інфаркт міокарда виникає в 3–4 рази частіше, а цереброваскулярні порушення виявляють майже в половині випадків, особливо серед хворих працездатного віку. Результати одного з метааналізів, в якому було використано дані 61 дослідження, свідчать, що чим

вищий рівень систолічного і діастолічного артеріального тиску (АТ), тим вища смертність від серцево-судинних причин у кожній віковій групі [10].

Загальновідомо, що епідемія ССЗ, у тому числі й АГ, значною мірою пов'язана зі способом життя й виникненням унаслідок цього фізіологічних чинників ризику, зниження рівня яких супроводжується зменшенням захворюваності й смертності населення. Згідно із сучасними українськими та європейськими рекомендаціями [4, 11] користь від виявлення чинників ризику ґрунтується на визначенні загального ризику, під яким розуміють ризик ускладнень у хворих з підвищеним АТ.

Результати проведених епідеміологічних досліджень в Україні свідчать, що більше половини населення країни мають 2–3 або більше чинників ризику, тобто можуть бути віднесені до групи пацієнтів із середнім і високим ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень. Але для вживання превентивних заходів серед населення, особливо серед хворих на АГ, доцільно мати інформацію щодо чинників ризику, які впливають на виникнення і перебіг захворювання, в першу чергу тих, на які можна впливати. Тому метою нашого дослідження було визначення основних модифікованих чинників ризику в осіб з підвищеним АТ.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 220 жінок, хворих на АГ, віком від 30 до 76 років (середній вік – $54,25 \pm 0,4$ року), які склали основну групу. До групи порівняння включено 46 чоловіків, хворих на АГ, віком від 30 до 69 років (середній вік –

50,34±0,57 року). Всім пацієнтам було проведено загально-клінічне обстеження.

Верифікацію діагнозу та визначення ступеня АГ здійснювали на підставі результатів клініко-анамнестичного та лабораторно-інструментального досліджень згідно з критеріями Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування АГ [10] і Європейського товариства кардіологів (ESC) / Європейського товариства АГ (ESH) [8]. Офісний АТ вимірювали на обох верхніх кінцівках у ранкові часи в стані спокою в положенні хворого сидячи двічі з інтервалом 2–3 хв, якщо величини АТ не відрізнялися більш як на 5 мм рт. ст. У разі виявлення більшої різниці між отриманими величинами проводили третє вимірювання та обчислювали середньоарифметичне значення двох або трьох послідовних вимірювань систолічного та діастолічного АТ.

Супутню хронічну ІХС діагностували на підставі загальноприйнятих методик (клініко-анамнестичні дані, навантажувальні проби, частково – коронарографія).

Основними критеріями виключення хворих із обстеження були: симптоматична АГ, гострий коронарний синдром та інсульт, супутня онкопатологія, гострі та хронічні запальні захворювання, а також систолічна дисфункція лівого шлуночка (фракція викиду (ФВ) 40% і менше).

З метою виявлення основних чинників підвищення АТ, які оцінювали відповідно до сучасних рекомендацій [4], проводили опитування хворих. Серед аліментарних чинників ризику особливу увагу приділяли вживанню кухонної солі та алкоголю. Згідно із вищезазначеними рекомендаціями хворі на АГ мають обмежувати вживання кухонної солі до 5 г на добу, а вживання алкоголю не повинно перевищувати 30 мл етанолу на добу для чоловіків і 15 мл – для жінок. Курцями вважали осіб, які щоденно викурювали хоча б одну сигарету.

Абдомінальне ожиріння визначали за критеріями, рекомендованими NCEP ATP III (2001): ОТ>102 см у чоловіків і >88 см у жінок [7] та IDF (2005): ОТ≥94 см у чоловіків та ≥80 см у жінок [5].

Для виявлення вікових та статевих особливостей хворих розділили на вікові групи. В 1-шу групу (30–39 років) увійшли 12 жінок і 10 чоловіків, у 2-гу (40–49 років) – 55 і 12 відповідно, в 3-тю (50–59 років) – 90 і 12 відповідно, в 4-ту (60–69 років) – 53 і 12 відповідно, 5-та група (70 років і старше) була представлена тільки жінками (n=10). Відсутність чоловіків, старших за 70 років, обумовлена значною поширеністю в цьому віці клінічних ознак, які входили до основних критеріїв виключення пацієнтів з дослідження, а також значно меншою тривалістю життя чоловіків в Україні.

Статистичну обробку отриманих даних проводили в системі «Microsoft Excel» за допомогою пакета аналізу. Вірогідність розбіжності середніх величин оцінювали за допомогою парного t-критерію Стюдента. Достовірними вважали показники при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Відомо, що кардіопротекторна дія естрогенів обумовлює більш пізній дебют АГ у жінок, ніж у чоловіків, що знайшло підтвердження і в результатах нашого до-

слідження ($44,46 \pm 0,46$ і $38,96 \pm 2,72$ року відповідно; $p < 0,05$). У сучасних рекомендаціях з профілактики та лікування АГ підкреслюється, що коронарний ризик зростає залежно від рівня АТ. У нашому дослідженні в структурі АГ домінувала АГ III ступеня, питома вага якої склала 68,7% серед жінок і 50% серед чоловіків, II ступеня (27,7 і 30,4% відповідно) і I ступеня (3,6 і 19,6% відповідно).

Статеві-віковий аналіз рівня АТ показав, що серед чоловіків віком від 30 до 39 років найчастіше виявляли АГ I ступеня (рис. 1, а), тоді як серед жінок – АГ II ступеня (рис. 1, б). Після 40 років у обстежених усіх вікових категорій незалежно від статі переважали особи з АГ III ступеня (рис. 1, в).

Наявність АГ III ступеня серед чоловіків у віковій групі 40–49 років значно перевищувала таку в жінок, але у віковій категорії 50–59 років цей показник у жінок підвищився з 54,5 до 70%, тоді як у чоловіків – знизився з 66,7 до 50%. Після 60 років питома вага АГ III ступеня прогресивно збільшувалася серед хворих обох статей, але у жінок ця негативна динаміка була більш вираженою, ніж у чоловіків. Отже, серед жінок, хворих на АГ, кар-

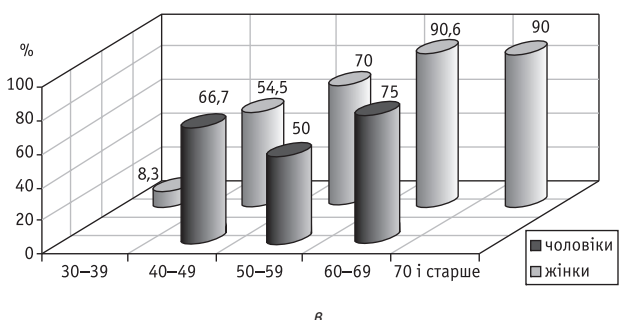
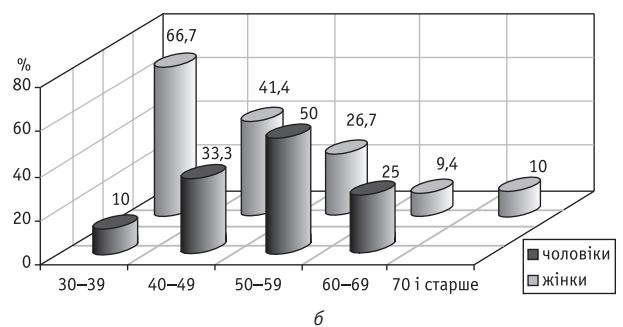
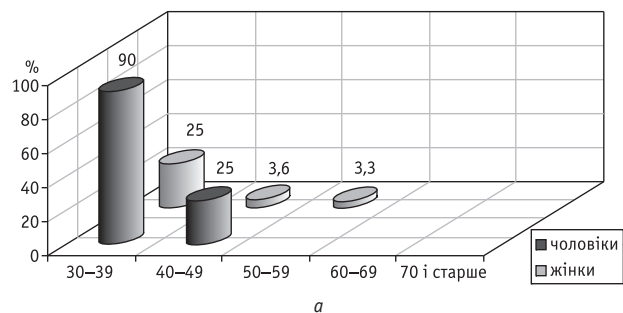


Рис. 1. Статеві-вікова динаміка виявлення АГ серед обстежених: I ступеня (а); II ступеня (б); III ступеня (в)

діоваскулярний ризик за рівнем АТ значно підвищувався порівняно з таким у чоловіків віком 50 років і старше.

Це припущення підтверджується виявленою гендерною різницею в питомій вазі пацієнтів із супутньою ІХС: 58,3% чоловіків і 41,8% жінок у групі від 40 до 49 років та 66,7 і 82,2% відповідно у групі від 50 до 59 років (рис. 2, а).

Крім того, було виявлено зв'язок між рівнем АТ і розвитком ІХС та визначено гендерні відмінності: серед хворих на АГ III ступеня ІХС виникає в 3,4 разу частіше у жінок і в 2,7 разу частіше у чоловіків у порівнянні з показником у хворих на АГ II ступеня відповідної статі (рис. 2, б). Таким чином, рівень АТ – більш значущий чинник кардіоваскулярного ризику у жінок, ніж у чоловіків. Отримані результати узгоджуються з даними вітчизняних епідеміологічних досліджень, згідно з якими смертність серед чоловіків з АГ III ступеня майже в 6 разів, а серед жінок – майже в 9 разів вища, ніж серед осіб з нормальними значеннями АТ [3].

Оскільки рівень АТ не завжди піддається оптимальній корекції, на сучасному етапі увага дослідників прикута до своєчасного виявлення модифікованих чинників ризику, що позитивно корелюють з його рівнем (фізична активність, аліментарні чинники, куріння) [4, 9]. За даними гендерного аналізу встановлено, що серед обстежених хворих на АГ відсоток чоловіків, в анамнезі яких є відомості про фізичні навантаження, вдвічі перевищував такий у жінок (91,3 і 44,6% відповідно). Але встановлена різниця була здебільшого за рахунок осіб із сезонними фізичними навантаженнями (роботи на присадибній ділянці у весняно-осінній період) – 38,6 і 82,6% відповідно. Відсоток хворих, у яких фізичні навантаження були регулярними (ранкова гімнастика, щоденна ходьба до 3 км, включаючи ходьбу на роботу та додому), склав 5,9% у жінок і 8,7% у чоловіків і був незначним в усіх вікових групах незалежно від статі (рис. 3, а). Серед чоловіків віком від 40 до 49 років такі особи були відсутні. Подальший статеві-віковий аналіз показав стабільну тенденцію до підвищення регулярної фізичної активності у жінок старше 40 років, тоді як у більшості обстежених чоловіків підвищення фізичної активності в кожній віковій категорії було за рахунок сезонних навантажень (від 40% в 1-й групі до 100% у 3-й і 4-й групах).

Питома вага курців серед чоловіків була в 3,5 разу більшою, ніж серед жінок (30,4 і 8,6% відповідно) з найбільшим відсотком у віці 40–49 років незалежно від

статі. У віці старше 50 років спостерігали поступове зниження відсотка курців незалежно від статі. В найстаршій чоловічій групі цей показник склав 8,3%, тоді як в найстаршій жіночій групі курців не виявлено (рис. 3, б).

Серед обстежених 39,1% жінок і 21,7% чоловіків часто або постійно споживали надмірну кількість кухонної солі. Статеві-вікові відмінності проявилися таким чином: відсоток жінок поступово збільшувався в кожній групі і досяг максимального значення у найстаршій віковій категорії, тоді як відсоток чоловіків значно зменшився в групі від 40 до 49 років порівняно з показником у попередній, а після 50 років – знову підвищився і залишався стабільним (рис. 3, в).

Відсоток хворих на АГ, які вживали спиртні напої без перевищення добової норми, серед чоловіків і жінок майже не відрізнявся і склав 73,9 і 73,6% відповідно. Але якщо до 40 років у нашому дослідженні вживали спиртні напої всі жінки і більшість чоловіків, то після 40 років відсоток жінок у кожній віковій категорії зменшувався і був найнижчим у найстаршій (40%). У чоловіків цей показник поступово збільшувався з віком і у групі від 50 до 59 років досяг максимального значення – 91,7% (рис. 3, г).

Одним з основних модифікованих чинників ризику, що суттєво впливає на перебіг та прогноз АГ, є ожиріння [11]. Частота і важкість порушень, пов'язаних з ожирінням, залежать не тільки від його ступеня, але й від особливостей розподілу жирової тканини: саме його центральний тип є основним критерієм метаболічного синдрому (МС). У нашому дослідженні центральне ожиріння згідно з критеріями NСЕР АТР III (2001) встановлено у 70,4% жінок і у 43,5% чоловіків (рис. 4, а), згідно з критеріями IDF (2005) – у 93,2 і 78,3% осіб відповідно (рис. 3, б). Але незалежно від застосованих критеріїв максимальний відсоток чоловіків з центральним ожирінням зареєстровано у віковій категорії 40–49 років, найбільший відсоток жінок – у віковій групі 70 років і старше.

Результати проведених епідеміологічних досліджень в Україні свідчать про надзвичайне поширення чинників підвищення АТ: у 33,5% дорослого населення виявлено АГ, 56,8% – мають надлишкову масу тіла, 44% чоловіків і 16,5% жінок курять [1]. Головна особливість чинників ризику полягає в тому, що вони, як правило, підсилюють дію один одного, і за наявності двох з них ймовірність

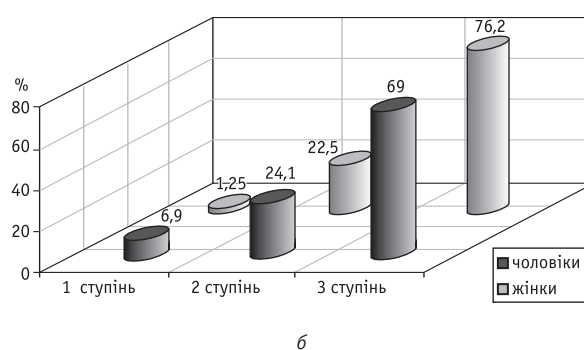
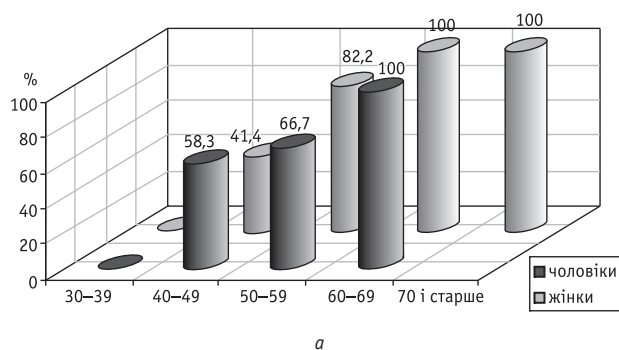


Рис. 2. Наявність ІХС у хворих на АГ залежно від віку (а) та ступеня АГ (б)

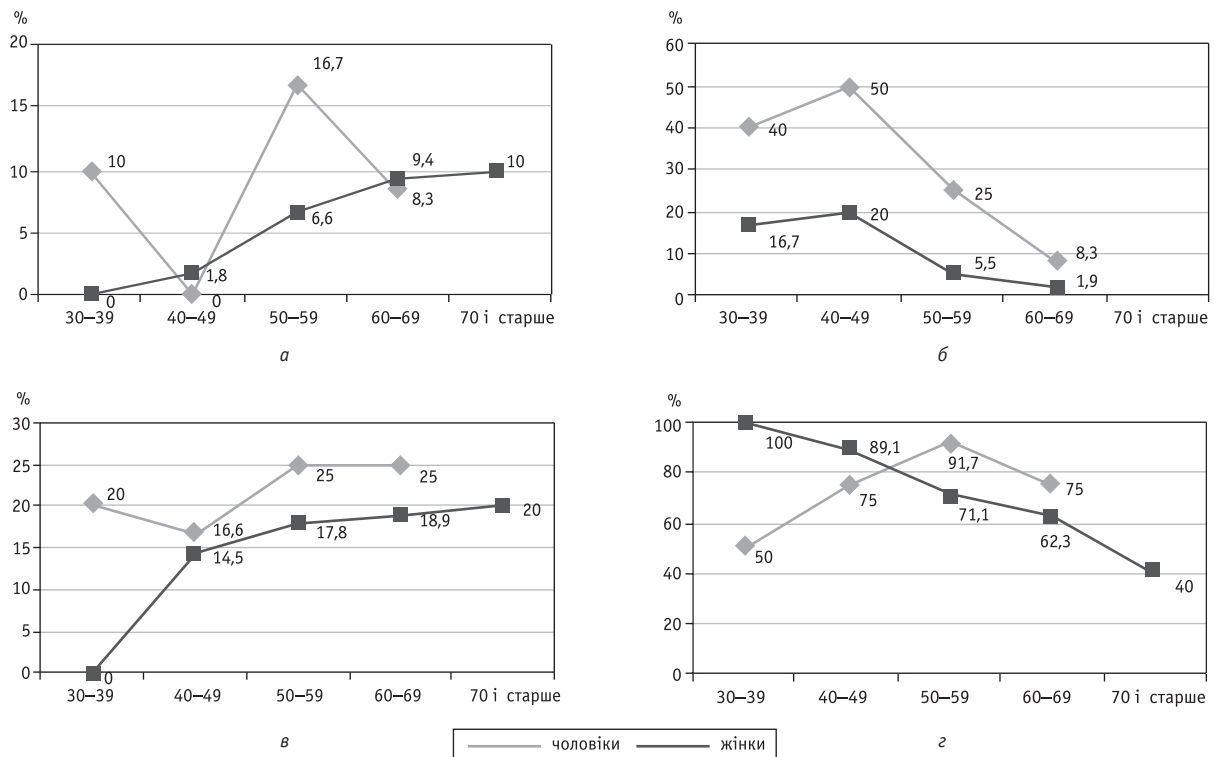


Рис. 3. Виявлення чинників кардіоваскулярного ризику серед хворих на АГ залежно від віку і статі: регулярні фізичні навантаження (а); куріння (б); зловживання кухонною сіллю (в); вживання алкоголю (г)

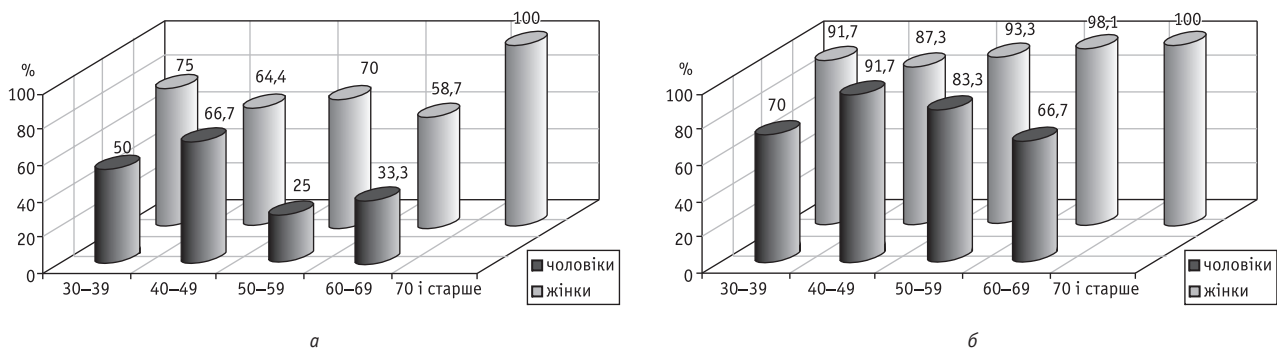


Рис. 4. Наявність центрального ожиріння в обстежених згідно з критеріями: а – NCEP ATP III (2001); б – IDF (2005)

розвитку АГ і атеросклерозу підвищується не в 2, а в 3 рази і більше, а інсульт розвивається в 60% випадків [12]. Тому будь-яка стратегія профілактики вимагає комплексного впливу на всі чинники ризику в хворого.

Отже, зусилля медиків мають бути спрямовані не тільки на зниження АТ у хворих на АГ, але й на зменшення впливу основних чинників ризику, що модифікуються: маси тіла, куріння, підвищеного споживання кухонної солі, гіподинамії тощо, незалежно від статі і віку.

Висновки

1. Серед хворих віком до 50 років з АГ ступінь АТ вищий у чоловіків, тоді як у віці 50 років і старше – у жінок.
2. Виявлено гендерно-вікові особливості основних модифікованих чинників підвищення АТ, пов'язаних зі спо-

собом життя хворих на АГ: з віком збільшувався відсоток жінок, у яких обсяг щоденних фізичних навантажень становив від 0 до 10%, і відсоток чоловіків з обсягом сезонних фізичних навантажень від 40 до 100%; після 40 років незалежно від статі спостерігали різке зниження відсотка курців (з 16,7 до 0% серед жінок і з 40 до 8,8% серед чоловіків) і поступове збільшення кількості хворих, які постійно зловживали кухонною сіллю (з 0 до 20% серед жінок і з 20 до 25% серед чоловіків).

3. Доведено, що серед хворих на АГ максимальний відсоток чоловіків з центральним ожирінням за критеріями як NCEP ATP III (2001), так і IDF (2005) зареєстровано у віці 40–49 років (66,6 і 91,7% відповідно), максимальний відсоток жінок – у віковій категорії 70 років і старше (100 і 100% відповідно).

Список літератури

1. Гайдаєв Ю.О. Розробка і впровадження Державної програми профілактики та лікування серцево-судинної і судинно-мозкової патології / Ю.О. Гайдаєв // Укр. кардіол. журн. – 2007. – № 4. – С. 8–12.
2. Гайдаєв Ю.О. Проблеми здоров'я та напрямки його покращання в сучасних умовах патології // Ю.О. Гайдаєв, В.М. Корнацький // Укр. кардіол. журн. – 2007. – № 5. – С. 12–16.
3. Горбась І.М. Шкала SCORE в клінічній практиці: переваги та обмеження / І.М. Горбась // Артеріальна гіпертензія. – 2009. – № 2 (4). – С. 79–83.
4. Рекомендації української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії / [Свіщенко Є.П., Багрий А.Е., Єна Л.М. та ін.]. – К.: ТОВ Бізнес Поліграф, 2008. – 80 с.
5. Alberti K.G. The metabolic syndrome – a new worldwide definition / K.G. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – P. 1059–1062.
6. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. (ESC report) / M. Stramba-Badiale, K.M. Fox, S.G.P. Priori Collins // European Heart J. – 2006. – Vol. 27. – P. 994–1005.
7. Executive summary of the Third report of the National cholesterol education program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA. – 2001. – Vol. 285. – P. 2486–2497.
8. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertension. – 2003. – Vol. 21. – P. 1011–1053.
9. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies // Lancet. – 2002. – Vol. 360. – P. 1903–1913.
10. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure / A.V. Chobanian, G.I. Bacris, H.R. Black [et al.] // J. Hypertension. – 2003. – Vol. 42. – P. 1206–1252.
11. Strong K. Preventing stroke: saving lives around the world / K. Strong, C. Mathers, R. Bonita // Lancet Neurol. – 2007. – Vol. 6 (2). – P. 182–187.
12. Wilson P.W. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk the Framingham experience / P.W. Wilson, R.B. D'Agostino, L. Sullivan // Arch. Inter. Med. – 2002. – Vol. 162. – P. 1867–1872.

Особенности выявления факторов повышения артериального давления у больных с артериальной гипертензией

Н.И. Питецкая, О.Н. Ковалева

РЕЗЮМЕ. У 220 женщин в возрасте от 30 до 76 лет (средний возраст – 54,25±0,4 года) и у 46 мужчин в возрасте от 30 до 69 лет (средний возраст – 50,34±0,57 года) с артериальной гипертензией определяли основные факторы повышения артериального давления, обусловленные способом жизни. Установлено, что с возрастом повышался процент женщин, у которых объем ежедневных физических нагрузок составлял от 0 до 10%, и процент мужчин с объемом сезонных физических нагрузок от 40 до 100%. После 40 лет независимо от возраста наблюдали резкое снижение процента курящих (с 16,7 до 0% среди женщин и с 40 до 8,8% среди мужчин) и постепенное увеличение количества пациентов, которые постоянно злоупотребляли кухонной солью (с 0 до 20% среди женщин и с 20 до 25% среди мужчин).

Ключевые слова: артериальная гипертензия, факторы повышения артериального давления, возраст, пол.

Assessment of factors promoting arterial blood pressure increase in hypertensive patients

N.I. Pytetska, O.M. Kovalyova

SUMMARY. This work has aimed to assess the key life style-determined factors leading to arterial blood pressure increase. The study groups consisted of 220 hypertensive women aged 30 to 76 years (mean age 54.25±0.4 years) and 46 hypertensive men aged 30 to 79 years (mean age 50.34±0.57 years). With age there increased the percentage of both female and male patients whose volume of daily physical exercises made respectively 0 to 10% and 40 to 100%. After 40 years there was a drastic decrease in the percentage of smoking patients, irrespective of age: from 16.7 to 0% among women and from 40 to 8.8% among men. Besides, there was a gradual increase in the percentage of patients, who abused salt: from 0 to 20% among women and from 20 to 25% among men.

Key words: arterial hypertension, increases blood pressure factors, age, sex.

Адреса для листування:

Наталя Іванівна Питецька

Харківський національний медичний університет
61022, Харків, просп. Леніна, 4

УДК 616.12-005.4-037:616-003.96

А.Л. Філіпюк, О.М. Радченко

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Виживаність пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця залежно від типу адаптаційної реакції

АНОТАЦІЯ

Вивчено зв'язок між типом адаптаційних реакцій і перебігом хронічної ішемічної хвороби серця (ІХС). Стрес-реакція є предиктором несприятливого перебігу ІХС. Вона асоціюється з III ФК хронічної серцевої недостатності та протромботичними розладами коагуляційної ланки гемостазу. Зростання співвідношення нейтрофільні гранулоцити/лімфоцити є інформативним показником стресу та предиктором несприятливого перебігу хронічної ІХС.

Ключові слова:

адаптаційні реакції, стрес, співвідношення нейтрофільні гранулоцити/лімфоцити, ІХС, хронічна серцева недостатність, фібрин-мономери.

Хвороби серцево-судинної системи і, зокрема, ішемічна хвороба серця (ІХС) залишаються основною причиною інвалідності та передчасної смерті працездатної частини населення. Високий рівень смертності та втрата працездатності хворих спонукають до пошуку нових інформативних прогностичних критеріїв перебігу ІХС. З метою прогнозування перебігу хвороби та ймовірності виникнення ускладнень запропоновано визначати тип загальної неспецифічної адаптаційної реакції (АР) [3] і співвідношення нейтрофільні гранулоцити/лімфоцити периферійної крові [5, 11, 14].

Загальні неспецифічні АР як відповідь організму на дію чинників довкілля та внутрішнього середовища забезпечують регулюючі системи (нервова, ендокринна, імунна, гемостаз) та органи-мішені (легені, серце, судини, печінка, нирки). Сприятливі АР (спокійна та підвищена активація) свідчать про збалансованість процесів зсідання крові та запалення, регуляторних систем та ефекторних органів [3]. У хворих із несприятливими типами АР (стрес, переактивація, неповноцінна адаптація) внутрішня патологія перебігає важче або з розвитком ускладнень [3, 6, 12]. Головною ланкою патогенезу хвороб серця вважається стрес-реакція, за якої відбувається активація адренергічних впливів на серце, розвиток дисфункції ендотелію судин, запалення та посилення зсідання крові, що призводить до тромбозу судин [3, 7–9, 12]. Проте прогностичну цінність загальних неспецифічних АР у пацієнтів з ІХС вивчено недостатньо.

Мета дослідження – оцінити виживаність пацієнтів з хронічною ІХС залежно від типу АР для виявлення можливих предикторів розвитку гострих серцево-

судинних ускладнень та оцінити стан гемостазу за різних типів АР.

Матеріали і методи дослідження

Під амбулаторним спостереженням перебував 121 чоловік віком 36–78 років (медіана віку – 59 років) з хронічною ІХС: стабільна стенокардія I–III функціонального класу (ФК) (n=49), післяінфарктний кардіосклероз (n=52) та після аортокоронарного шунтування чи стентування (n=20). Перебіг ІХС був ускладнений розвитком хронічної серцевої недостатності (СН) I–III ФК за Нью-Йоркською асоціацією серця (NYHA). Діагноз встановлювали за результатами клініко-лабораторного обстеження, даними ЕКГ, ехокардіографії, велоергометрії та коронарографії.

Рівень загального холестерину (ХС), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) і тригліцеридів (ТГ) визначали спектрофотометрично-ферментативним методом з використанням реактивів фірми «Pointe Scientific» (США), а холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) – за допомогою розрахункового методу W.T. Friedewald et al. (1972). Тромбоцитарну ланку гемостазу оцінювали за кількістю тромбоцитів у периферійній крові та їхньою агрегаційною активністю з АДФ (Шитикова А.С., 1984). Коагуляційний гемостаз вивчали за концентрацією фібриногену з використанням гравіметричного методу за Р.А. Рутберг (1961), розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК) – за допомогою ортофенантролінового тесту («Технологія-Стандарт», Росія) [1], D-димера – імуноферментного методу (TECHNOZYM D-dimer ELISA,

Австрія) [10], за етаноловим тестом (ЕТ) і протромбінним індексом (ПІ) [1].

Для характеристики адаптаційних процесів використовували визначення типу АР за вмістом лімфоцитів у периферійній крові та індексом адаптації, що є співвідношенням вмісту лімфоцитів та сегментоядерних нейтрофілних гранулоцитів (Н/Л) [2, 3]. При стрес-реакції індекс адаптації не перевищує 0,30; при реакції орієнтування становить 0,31–0,50; при реакції спокійної активації – 0,51–0,70; при реакції підвищеної активації – 0,71–0,90; при реакції переактивації – перевищує 0,90. Неповноцінна активація розвивається у хворих, рівень лейкоцитів у периферійній крові яких становить менше $4 \cdot 10^9/\text{л}$ [3].

Опрацювання результатів проводили, використовуючи пакет програм «Statistica for Windows 5.0» (Statsoft, USA). Параметричні показники порівнювали за допомогою U-критерію Манна–Уїтні та подавали як медіану (мінімум–максимум) [нижній–верхній квартилі]. Зв'язок між якісними характеристиками визначали за критерієм Фішера, а корелятивні зв'язки – за критерієм τ Кендалла. Вплив прогностичних чинників на розвиток гострих серцево-судинних ускладнень оцінювали шляхом побудови кривих виживаності (Каплана–Мейєра) з визначенням істотної різниці між групами за допомогою F-критерію Кокса та тесту Гехана–Віллоксона.

Результати дослідження та їх обговорення

Для оцінки перебігу хронічної ІХС пацієнти були під наглядом впродовж 3 років після клінічного обстеження. Кінцевою точкою спостереження була реєстрація гострих серцево-судинних ускладнень: гострого коронарного синдрому, інсульту, периферійного тромбозу. Ускладнений перебіг ІХС спостерігали у 20 (16,5%) осіб, а в 101 (83,5%) пацієнта гострих серцево-судинних ускладнень не виявили. Істотних відмінностей за віком та клінічними характеристиками між хворими з гострими ускладненнями та без них не було.

Серед хворих із хронічною ІХС реакцію стресу виявлено у 21 (17%), орієнтування – у 38 (32%), спокійної та підвищеної активації – у 50 (41%), переактивації – у 12 (10%). Серед обстежених неповноцінної адаптації взагалі не спостерігали. Загальні неспецифічні АР відрізнялись між собою за клінічними характеристиками. Так, у хворих з несприятливими (дистрес) реакціями істотно частіше виявляли хронічну СН ІІІ ФК, ніж у разі сприятливих АР (еустрес-реакції: спокійна та підвищена активація). При реакції стресу хронічну СН ІІІ ФК виявляли у 9 (43%) хворих, при реакції орієнтування – у 9 (24%), при реакції спокійної та підвищеної активації – у 4 (8%), при реакції переактивації – у 3 (25%) осіб (різниця між частотою реакції стресу та спокійної й підвищеної активації вірогідна; $p=0,007$). Це співпадає з результатами раніше проведених досліджень [3].

Важливо, що перебіг хронічної ІХС на тлі еустрес-реакції відбувався майже без розвитку гострих серцево-судинних ускладнень (15% проти 47% хворих з ускладненнями; $p<0,05$), тоді як у хворих із дистрес-реакціями перебіг ІХС найчастіше супроводжувався гострими серцево-судинними ускладненнями (60% проти 21% хворих без ускладнень; $p<0,05$).

Визначено несприятливі прогностичні чинники виживаності пацієнтів з ІХС упродовж 3 років, до яких належать СН ІІІ ФК, збільшення кінцево-діастолічного розміру лівого шлуночка (КДР ЛШ) ≥ 6 см, зростання рівня фібриногену >4 г/л, розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК) ≥ 4 мг/дл, D-димера ≥ 120 нг/мл, ШОЕ >12 мм/год, зниження рівня загального ХС $<5,2$ ммоль/л і ХС ЛПВЩ <1 ммоль/л (табл. 1).

Предикторами гіршої виживаності впродовж першого року виявились систолічна дисфункція ЛШ (ФВ $<45\%$) та наявність миготливої аритмії (див. табл. 1). Важливо, що тип АР впливав на виживаність пацієнтів з хронічною ІХС. Аналізуючи зв'язки між різними типами АР та виникненням гострих серцево-судинних ускладнень, найгірший прогноз відзначено в пацієнтів з АР стресу,

Таблиця 1

Предиктори виживаності пацієнтів з хронічною ІХС

Предиктор	Відсоток виживаності, %	Предиктор	Відсоток виживаності, %	F-критерій Кокса	Тест Гехана–Віллоксона
СН ІІІ ФК	63,1	СН І–ІІ ФК	78,5	$p=0,05$	$p=0,06$
ФВ $<45\%$	46,3	ФВ $\geq 45\%$	73,6	$p=0,05$	$p=0,06$
КДР ЛШ ≥ 6 см	55,8	КДР ЛШ <6 см	86,7	$p=0,001$	$p=0,02$
Наявність миготливої аритмії	20,0	Відсутність миготливої аритмії	72,2	$p=0,003$	$p=0,004$
Фібриноген >4 г/л	61,5	Фібриноген ≤ 4 г/л	80,3	$p=0,02$	$p=0,056$
РФМК ≥ 4 мг/дл	55,6	РФМК <4 мг/дл	100	–	$p=0,0001$
D-димер ≥ 120 нг/мл	23,3	D-димер <120 нг/мл	58,8	$p=0,01$	$p=0,05$
Загальний ХС $<5,2$ ммоль/л	53,7	Загальний ХС $\geq 6,2$ ммоль/л	96,7	$p=0,09$	$p=0,007$
ХС ЛПВЩ <1 ммоль/л	51,4	ХС ЛПВЩ ≥ 1 ммоль/л	86,8	$p=0,037$	$p=0,05$
ШОЕ >12 мм/год	53,5	ШОЕ ≤ 12 мм/год	78,7	$p=0,02$	$p=0,061$

тоді як найкращий – за умов еустрес-реакцій. Так, в осіб з реакцією стресу кумулятивна частота безподійного життя складала 35,5%, орієнтування – 68,4%, переактивації – 63,0%, спокійної та підвищеної активації – 90,7%. Розбіжність є істотною між АР стресу та орієнтування (F-критерій Кокса, $p=0,01$; тест Гехана–Вілкоксона, $p=0,04$), стресу та спокійною і підвищеною активацією ($p=0,003$ і $p=0,001$ відповідно) (рисунок).

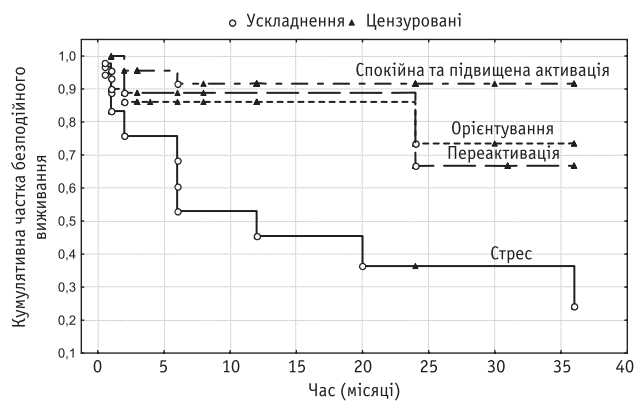


Рисунок. Вживаність пацієнтів з хронічною ІХС залежно від типу АР

Водночас встановлено негативні істотні кореляційні зв'язки між адаптаційним індексом, з одного боку, та ФК СН ($\tau=-0,163$; $p=0,008$), КДР ЛШ ($\tau=-0,153$; $p=0,01$), рівнем фібриногену ($\tau=-0,155$; $p<0,05$), РФМК ($\tau=-0,301$; $p<0,0001$) та D-димера ($\tau=-0,201$; $p<0,05$) – з іншого.

За даними літератури, високі значення співвідношення Н/Л є незалежним предиктором смертності за гострого коронарного синдрому та стабільної стенокардії [5, 11, 14], що автори поєднують з розвитком запалення та стресу [13]. У нашому дослідженні реакція стресу характеризувалася зростанням співвідношення Н/Л за рахунок високовірогідної оберненої кореляційної залежності між індексом адаптації та співвідношенням Н/Л ($\tau=-0,65$; $p<0,0001$). Значення співвідношення Н/Л було вищим при реакції стресу – 3,7 (3,2–3,9) [3,4–3,8], ніж при інших АР: орієнтування – 2,85 (0,36–3,5) [2,5–3,1], $p<0,0001$; спокійна і підвищена активація – 1,75 (1,2–2,1) [1,5–1,8], $p<0,0001$; переактивація – 1,2 (0,74–1,2) [1,0–1,1], $p=0,44$.

Вживаність пацієнтів з хронічною ІХС виявилось прямопов'язаною із співвідношенням Н/Л. Оскільки в хворих з реакцією стресу співвідношення Н/Л коливалося в межах 3,2–3,9, то ми взяли за межу значення Н/Л=3,0. Виявилось, що кумулятивний відсоток виживаності хворих із співвідношенням Н/Л понад 3,0 складав 49,5, а менше 3,0 – 87,6 (F-критерій Кокса, $p=0,001$; тест Гехана–Вілкоксона, $p=0,0005$). Отже, критерій Н/Л, як і індекс адаптації та тип АР, можуть слугувати предиктором гострих серцево-судинних подій.

Водночас встановлено істотні кореляційні зв'язки між співвідношенням Н/Л, з одного боку, та ФК хронічної СН ($\tau=0,26$; $p<0,0001$), ФВ ЛШ ($\tau=-0,13$; $p<0,05$), КДР ЛШ ($\tau=0,19$; $p=0,002$), лівим передсердям (ЛП) ($\tau=0,18$; $p=0,002$) і РФМК ($\tau=0,31$; $p<0,0001$). Отже, зменшення

індексу адаптації та наближення його до стрес-реакції чи збільшення співвідношення Н/Л супроводжується зростанням ФК хронічної СН, збільшенням дилатації ЛШ і схильністю до тромбоутворення.

За даними літератури, стрес асоціюється з гіперкоагуляцією, а саме з активацією тромбоцитів, збільшенням кількості фактора Віллебранда, підвищенням рівня фібриногену, VII фактора зсідання крові, пригніченням системи фібринолізу [6–9]. У нашому дослідженні стрес-реакція також характеризувалася ознаками гіперкоагуляції за підвищеним рівнем РФМК, фібриногену та D-димера. На відміну від коагуляційної ланки гемостазу, зв'язку між типом АР та порушеннями тромбоцитарної ланки (кількість тромбоцитів та їхня агрегаційна активність) не виявлено. Ми встановили, що у хворих зі стрес-реакцією рівень РФМК був найвищим (медіана 10,5 мг/дл) порівняно з таким у пацієнтів з іншими АР та істотно вищим рівень фібриногену та D-димера відносно показників у хворих з реакціями еустресу, що свідчить про розвиток гіперкоагуляції у пацієнтів з ІХС і реакцією стресу (табл. 2).

При реакції стресу гіперкоагуляцію за високим рівнем РФМК (понад 4 мг/дл) виявлено у 20 (95%) хворих, при реакції орієнтування – у 23 (60%), при реакції переактивації – у 5 (42%), при реакції спокійної та підвищеної активації – у 17 (34%) осіб (різниця істотна між хворими з реакцією стресу та пацієнтами з іншими типами АР; $p<0,05$).

За даними літератури, параметри ліпідного обміну та тип АР пов'язані між собою [4]. За результатами попередніх досліджень нашої кафедри встановлено, що гіпохолестеринемія у хворих із гострим інфарктом міокарда переважали несприятливі типи АР. У той же час у хворих з хронічними формами ІХС під час аналізу взаємозв'язків показників ліпідного обміну (загальний ХС, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ТГ) з адаптаційним індексом чи співвідношенням Н/Л не виявлено істотних кореляційних залежностей: адаптаційний індекс із загальним ХС ($\tau=0,11$; $p=0,08$) чи ХС ЛПВЩ ($\tau=0,13$; $p=0,07$); співвідношення Н/Л із загальним ХС ($\tau=-0,12$; $p=0,09$) чи ХС ЛПВЩ ($\tau=-0,10$; $p=0,09$). Однак у хворих з реакцією стресу порівняно з пацієнтами із еустрес-реакціями були нижчими значення загального ХС крові ($p=0,06$) та істотно нижчою концентрацією ХС ЛПВЩ ($p=0,006$), тобто виникає тенденція до гіпохолестеринемії, яка є прогностично несприятливим чинником перебігу будь-якої патології, у тому числі ІХС.

Висновки

1. У 68% пацієнтів з ІХС, ускладненою хронічною СН III ФК, виявляють дистрес-реакцію, сприятливі типи визначають лише у 8% хворих.

2. Дистрес-реакції є предикторами несприятливого прогнозу перебігу хронічної ІХС: у 60% пацієнтів вони асоціюються з розвитком гострих серцево-судинних ускладнень. Стрес-реакція супроводжується протромботичними розладами коагуляційної ланки гемостазу за підвищеною концентрацією фібриногену, РФМК та

Таблиця 2

Показники гемостазу в пацієнтів з ІХС за різних АР

Показник гемостазу, одиниці	Тип адаптаційних реакцій			
	Стрес	Орієнтування	Спокійна і підвищена активація	Переактивація
Тромбоцити, $\cdot 10^9/\text{л}$	237,0 (97,5–408,4) [169,5–285,0]	239,5 (151,0–345,0) [197,5–270,5]	229,0 (148,0–340,0) [212,0–278,0]	214,2 (180,0–260,0) [200,0–230,0]
ААТ, с	16,4 (11,0–22,0) [11,0–18,0]	12,9 (7,0–19,8) [10,0–17,2]	12,4 (7,2–19,6) [11,0–16,2]	15,4 (12,4–18,2) [12,6–18,1]
ААТ, с (ацетилсаліцилова кислота)	18,0 (10,6–32,0) [11,2–22,5]	16,0 (7,6–22,4) [10,4–19,6]	16,0 (8,2–28,0) [12,0–20,0]	13,6 (10,4–18,4) [13,4–16,0]
Фібриноген, г/л	4,2 (3,0–6,6)* [3,5–5,0]	4,0 (2,4–6,6) [3,5–4,5]	3,5 (2,5–6,1)* [3,0–4,2]	3,9 (2,8–6,0) [3,5–4,2]
РФМК, мг/дл	10,5 (3,4–19,0) ^{1,2,3} [6,0–15,0]	4,0 (3,3–26,0) ¹ [3,4–5,0]	3,4 (3,0–17,0) ² [3,4–4,0]	4,0 (3,4–12,0) ³ [3,4–5,5]
D-димер, нг/мл	212,0 (30,0–320,0) [70,0–250,0] *	52,0 (15,0–505,0) [30,0–85,0]	30,0 (7,0–212,0) [20,0–77,5]*	90,9 (20,0–505,0) [45,0–237,5]
ЕТ, ум. од.	0 (0–2) [0–1]	0,5 (0–3) [0–1]	0,5 (0–2) [0–1]	0,5 (0–2) [0–1]
ПІ, %	89,0 (73,0–100,0) [83,0–94,0]	99,0 (68,0–110,0) [94,5–100,5]	97,0 (71,0–108,0) [91,5–100,0]	95,0 (60,0–101,0) [76,0–99,0]

Примітки: * – $p < 0,05$; ¹, ², ³ – $p < 0,0001$.

D-димера. Реакції спокійної та підвищеної активації можна вважати найсприятливішими для перебігу хронічної ІХС.

3. Інформативними показниками прогнозування перебігу хронічної ІХС виявились індекс адаптації та співвідношення нейтрофільні гранулоцити/лімфоцити. Зменшення індексу адаптації (Н/Л) менше 0,3 та його значення більше 3,0, що характерно для реакції стресу, асоціюються з підвищенням ФК СН, збільшенням дилатації ЛПШ, схильністю до тромбоутворення і є предиктором несприятливого перебігу хронічної ІХС.

Список літератури

- Баркаган З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. – М.: Ньюдиамед, 2001. – 296 с.
- Гаркави Л.Х. Антистрессорные реакции и активационная терапия / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, Т.С. Кузьменко. – М.: Имедис, 1998. – 654 с.
- Радченко О.М. Адаптаційні реакції в клініці внутрішніх хвороб / О.М. Радченко. – Львів: Ліґа-Прес, 2004. – 230 с.
- Радченко О.М. Характеристика гіпохолестеролемії за рівнем тривоги / О.М. Радченко // Гіпохолестеролемія та внутрішні хвороби / за ред. М.В. Панчишин, Ю.М. Панчишин. – Львів: Ліґа-Прес, 2008. – С. 305–307.
- An Assessment of Neutrophils/Lymphocytes Ratio in Patients Suspected of Acute Coronary Syndrome / A.D. Zazula, D. Precoma-Neto, A.M. Gomes [et al.] // Arq. Bras. Cardiol. – 2008. – Vol. 90, № 1. – P. 31–36.
- A systematic review of the effects of acute psychological stress and physical activity on haemostasis, coagulation, fibrinolysis and platelet reactivity: Implications for the pathogenesis of acute coronary syndromes / G. Thrall, D. Lane, D. Carroll, G.Y. Lip // Thromb. Res. – 2007. – Vol. 120. – P. 819–847.
- Brydon L. Platelets, coronary heart disease, and stress / L. Brydon, K. Magid, A. Steptoe // Brain. Behav. Immun. – 2006. – Vol. 20, № 2. – P. 113–119.
- Effects of psychological stress and psychiatric disorders on blood coagulation and fibrinolysis: a behavioural pathway to coronary artery disease? / R. Kanel, P.J. Mills, C. Fainman, J.E. Dimsdale // Psychosom. Med. – 2001. – Vol. 63. – P. 531–544.
- Loneliness and neuroendocrine, cardiovascular, and inflammatory stress responses in middle-aged men and women / A. Steptoe, N. Owen, S.R. Kunz-Ebrecht, L. Brydon // Psychoneuroendocrinology. – 2004. – Vol. 29, № 5. – P. 593–611.
- Nieuwenhuizen W. A reference material for harmonization of D-Dimer assays; SSC Communication / W. Nieuwenhuizen // Thromb. Haemostas. – 1997. – Vol. 77. – P. 1031–1033.
- Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease / A. Papa, M. Emdin, C. Passino [et al.] // Clin. Chim. Acta. – 2008. – Vol. 395, № 1–2. – P. 27–31.
- Research on Psychoneuroimmunology: Does Stress Influence Immunity and Cause Coronary Artery Disease? / R.C. Ho, L.F. Neo, A.N. Chua [et al.] // Ann. Acad. Med. Singapore. – 2010. – Vol. 39, № 3. – P. 191–196.
- Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary artery

- bypass grafting / P.H. Gibson, B.H. Cuthbertson, B.L. Croal [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2010. – Vol. 105, № 2. – P. 186–191.
14. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? / B.D. Horne, J.L. Anderson, J.M. John [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 45, № 10. – P. 1638–1643.

Выживаемость пациентов с хронической ишемической болезнью сердца в зависимости от типа адаптационной реакции

А.Л. Филиппук, Е.М. Радченко

РЕЗЮМЕ. Изучена связь между типом адаптационных реакций и течением хронической ишемической болезни сердца (ИБС). Стресс-реакция является предиктором неблагоприятного прогноза течения ИБС. Она ассоциируется с III ФК хронической сердечной недостаточности и протромботическими нарушениями коагуляционного гемостаза. Увеличение соотношения нейтрофильные гранулоциты/лимфоциты является информативным показателем стресса и предиктором неблагоприятного прогноза течения хронической ИБС.

Ключевые слова: адаптационные реакции, стресс, соотношение нейтрофильные гранулоциты/лимфоциты, ИБС, хроническая сердечная недостаточность, фибрин-мономеры.

Survival of patients with chronic ischemic heart disease depending on the type of adaptational reaction

A.L. Filipyuk, O.M. Radchenko

SUMMARY. Correlations between the type of adaptation reactions and the clinical course of chronic ischemic heart disease have been investigated. Stress-reaction is the predictor of an unfavorable ischemic heart disease course. It was associated with functional class III chronic heart failure and prothrombotic disorders of coagulation haemostasis. Increase of neutrophil/lymphocyte ratio is the informative parameter of stress and the predictor of an unfavorable chronic ischemic heart disease course.

Key words: adaptation reactions, stress, neutrophil/lymphocyte ratio, ischemic heart disease, chronic heart failure, fibrin-monomers.

Адреса для листування:

Анжеліка Левонівна Філіппук
Львівський національний медичний університет
ім. Данила Галицького
79010, Львів, вул. Пекарська, 69

НОВИНИ

Стволовые клетки в лечении аритмии

Как правило, в лечении аритмии ключевую роль играет постановка кардиостимулятора. Но кардиостимулятор полностью меняет жизнь человека, и зачастую она становится не совсем полноценной. Это связано с тем, что кардиостимулятор очень чувствителен к электромагнитным

волнам. Ученые из университета в Токио Тоттори изобрели способ лечить аритмию сердца с помощью стволовых клеток. В процессе своего исследования японские ученые использовали ткань миокарда, которую вырастили из стволовых клеток лабораторной мыши. В этой мышечной ткани исследователями были выделены клетки, которые производят

электрические импульсы. Затем эти клетки вживлялись в сердце лабораторной крысы, у которой в лабораторных условиях вызывалась аритмия. Через некоторое время сердце восстановило свой ритм. Ученые предполагают, что в дальнейшем с помощью таких технологий можно будет лечить аритмии и у людей.

УДК 616.153.857+616-002.78+616.12-008.331.1+616-056.52+ 616.37-008.64]:614.23-5.5/.7(048.8)

С.І. Сміян, Ж.О. Антюк, Р.Р. Коморовський, У.С. Слаба, С.В. Соліляк

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Оцінка чинників серцево-судинного ризику в хворих з подагрою

АНОТАЦІЯ

Вивчено поширеність чинників серцево-судинного ризику в хворих з подагрою залежно від наявності чи відсутності метаболічного синдрому, артеріальної гіпертензії та порушень ліпідного обміну. Встановлено, що у пацієнтів з подагрою та супутнім метаболічним синдромом цей ризик є найвищим.

Ключові слова:

подагра, гіперурикемія, метаболічний синдром, артеріальна гіпертензія.

Подагра та гіперурикемія корелюють із серцево-судинною захворюваністю і смертністю [1–3]. Крім того, у хворих з подагрою та гіперурикемією поширеність ішемічної хвороби серця (ІХС), артеріальної гіпертензії (АГ) та порушень ліпідного обміну значно вища, ніж у загальній популяції [4]. Існують доведені факти щодо передчасного і швидкого розвитку атеросклерозу в хворих з подагрою [5]. Виходячи з цього, вивчення зв'язків між гіперурикемією, подагрою та серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) є перспективним. На сьогодні наукові дослідження спрямовані на удосконалення вивчення складних відносин між захворюваннями, які найчастіше поєднуються в одного хворого, переважно в осіб літнього і старечого віку. Особливу увагу слід звернути на захворювання, які часто поєднуються із АГ, ІХС та ожирінням, оскільки саме вони здебільшого є причиною інвалідизації та зменшення тривалості життя.

Одним із поширених ревматичних захворювань у чоловіків є подагра, основні механізми розвитку якої можуть також підвищувати ризик серцево-судинної патології, формулюючи, таким чином, значну актуальність профілактики цих загрозливих недуг у пацієнтів даної когорти. Згідно з останніми даними літератури встановлено високу залежність гіперурикемії від ожиріння, АГ і порушення вуглеводного та жирового обміну з підвищенням ризику загальної смертності за гострого інфаркту міокарда [5].

Теорії причинно-наслідкового зв'язку між гіперурикемією та окремими ССЗ представлено на рисунку, що має вигляд простих етіологічних діаграм. З одного боку, гіперурикемія має прямий вплив на розвиток АГ та атеросклерозу і непрямий – на розвиток ІХС та інсульту. З іншого боку, окрім непрямих ефектів, представлених на верхній діаграмі рисунку, гіперурикемія має незалежний вплив на розвиток ІХС та інсульту [8].

На думку багатьох дослідників, не викликає сумнівів перспектива подальших вивчень патогенетичної і, особливо, прогностичної ролі гіперурикемії при ССЗ [13].

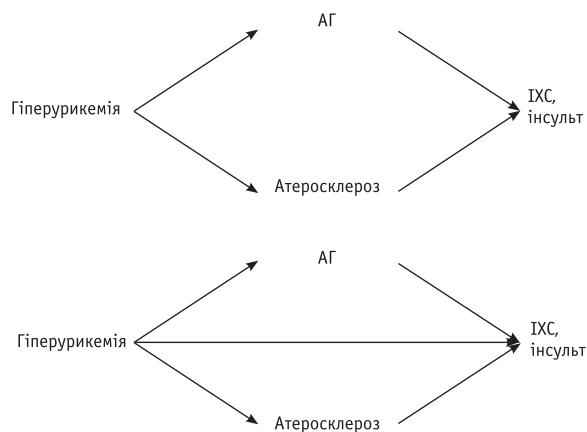


Рисунок. Зв'язок між гіперурикемією та окремими ССЗ (за Gaffo A.L. et al. [8])

Подагра часто поєднується з метаболічним синдромом (МС), який сам по собі, за даними дослідження The National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III – АТР ІІІ), є унікальним поєднанням основних, важливих та провокуючих чинників ризику ССЗ, до яких відносять ожиріння, гіподинамію та атерогенну дієту. Важливими чинниками вважають куріння, АГ, високий рівень ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), низький рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), випадки раннього (<55 років) розвитку ІХС та похилий вік. До провокуючих (метаболічних) чинників відносять високий рівень тригліцеридів, інсулінорезистентність, невеликі щільні частки ЛПНЩ, прозапальний статус і тромбофілію. Таким чином, МС незалежно від дисліпідемії, ожиріння і цукрового діабету є предиктором високого ризику розвитку ССЗ і значно підвищує кумулятивний ризик смертності від ССЗ, а також відносний ризик гострого інфаркту міокарда на 26% та інсульту – на 69% [6–9]. За даними дослідження ARIC, ризик ІХС лінійно зростає у міру збільшення кількості компонентів МС [14].

Мета дослідження – вивчення поширеності чинників ризику в хворих з подагрою залежно від наявності або відсутності МС і АГ.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 165 чоловіків віком від 41 до 74 років з подагрою. Хворих було розділено на три групи: до 1-ї увійшли пацієнти без супутньої патології, до 2-ї – хворі з АГ, до 3-ї – із супутнім МС. Верифікацію подагри проводили згідно з діагностичними критеріями Американської колегії ревматологів [10].

Відповідно до Європейських рекомендацій (2003) МС діагностували в разі наявності хоча б трьох з таких компонентів: 1) обвід талії (ОТ) >102 см; 2) рівень тригліцеридів (ТГ) у сироватці крові $\geq 1,7$ ммоль/л; 3) вміст ХС ЛПВЩ <1 ммоль/л; 4) артеріальний тиск (АТ) $>130/85$ мм рт. ст.; 5) рівень глюкози в плазмі крові $\geq 6,1$ ммоль/л.

Критеріями атерогенної дисліпідемії згідно з Європейськими рекомендаціями (2003) вважали: підвищення рівня загального холестерину (ЗХС) >5 ммоль/л, ТГ $>1,7$ ммоль/л, ХС ЛПНЩ >3 ммоль/л і ХС ЛПВЩ $<1,3$ ммоль/л.

Пуриновий обмін оцінювали на підставі концентрації сечової кислоти (СК), визначеної в зразках плазми венозної крові хворих, узятій натщесерце з кубітальної вени. Гіперурикумію визначали як підвищення вмісту СК у крові понад 500 мкмоль/л.

Ризик смерті від ССЗ протягом наступних 10 років оцінювали за шкалою EuroSCORE [7], класифікуючи

ризик фатальних ускладнень як низький ($<5\%$), високий ($5\text{--}10\%$) та дуже високий ($>10\%$).

Отримані дані оброблено за допомогою персонального комп'ютера та програми Microsoft Office Excel 2003.

Результати дослідження та їх обговорення

Тривалість подагри становила в середньому $9,6 \pm 0,76$ року. У хворих з подагрою і МС показник АТ був достовірно вищим, ніж у пацієнтів без МС (табл. 1).

Оцінка ліпідного обміну як важливого чинника ризику атеросклерозу та ІХС свідчила (табл. 2) про наявність змін у всіх обстежених.

Але слід зазначити, що за наявності МС дисліпідемічні порушення у вигляді гіперхолестеринемії, підвищення рівня ХС ЛПНЩ і ТГ та зниження – ХС ЛПВЩ були найвираженішими. При цьому кількість нападів артриту на рік, тофусного варіанта захворювання і деструктивних рентгенологічних змін була більшою в групах з АГ та з МС. У пацієнтів цих груп був вищим і рівень СК з максимальним кількісним значенням у хворих з МС.

Ретельна оцінка відомих чинників ризику (табл. 3) свідчила про те, що більшість хворих з подагрою курили, вели малорухливий спосіб життя, причому їхня кількість достовірно збільшувалася в групі МС.

Дуже частим супутнім захворюванням при подагрі визнано цукровий діабет, який було діагностовано в більшості хворих з МС. Хвороби нирок з однаковою частотою виявляли у пацієнтів з АГ і МС, у той час як у хворих без супутньої патології – лише у 8% випадків.

Таблиця 1

Показники АТ залежно від наявності супутньої патології

Показники АТ (мм рт. ст.) у хворих з подагрою					
Без супутньої патології		з АГ		з МС	
САТ	ДАТ	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ
124,15 $\pm$ 7,9	74,54 $\pm$ 12,1	163,9 $\pm$ 4,1*	94,7 $\pm$ 8,9*	178,1 $\pm$ 2,0*	98,5 $\pm$ 4,2*

Примітка. Тут і в табл. 2: * – різниця статистично достовірна в порівнянні з такою в групі без супутньої патології ($p < 0,001$).

Таблиця 2

Загальна характеристика хворих

Показник	Хворі з подагрою		
	Без супутньої патології	з АГ	з МС
Кількість нападів артриту за рік	3,6 $\pm$ 0,8	3,9 $\pm$ 0,66	4,1 $\pm$ 0,82
Наявність тофусів	16 (27%)	19 (32%)	15 (32%)
Рентгенологічні зміни (стадія):			
I	16 (27%)	10 (16%)	8 (17%)
II	22 (37%)	25 (42%)	22 (47%)
III	21 (36%)	25 (42%)	17 (36%)
Рівень СК, ммоль/л	0,485 $\pm$ 0,01	0,512 $\pm$ 0,074	0,526 $\pm$ 0,025
Вміст глюкози в сироватці крові, ммоль/л	4,55 $\pm$ 1,1	4,95 $\pm$ 0,95	5,88 $\pm$ 1,34
Рівень ТГ, ммоль/л	0,95 $\pm$ 0,18	0,115 $\pm$ 0,2	0,176 $\pm$ 0,24
Рівень ЗХС, ммоль/л	5,27 $\pm$ 1,2	5,45 $\pm$ 1,28	6,96 $\pm$ 1,32
Рівень ЛПНЩ, ммоль/л	2,38 $\pm$ 0,12	2,57 $\pm$ 0,19	2,43 $\pm$ 0,21

Аналіз ризику смерті від ССЗ (табл. 4) свідчив, що у хворих з подагрою існує загальновищий ризик, ніж у популяції, особливо серед пацієнтів з АГ і МС.

Слід зазначити, що за наявності МС у кожного п'ятого пацієнта з подагрою відзначено високий, а в кожного десятого – дуже високий ризик.

Отже, на сьогодні існує нагальна потреба у ретельному визначенні кардіоваскулярного ризику в пацієнтів з подагрою. З огляду на те, що, у більшості хворих діагностують надлишкову масу тіла, дисліпідемію та АГ, велику увагу слід приділити їхньому своєчасному виявленню та контролю за станом серцево-судинної системи. Беручи до уваги поширеність і важкість церебральних та кардіоваскулярних проявів і уражень нирок, які зберігаються навіть за умов їх контролю, слід визнати, що спроби кардіоваскулярної профілактики за подагри на даний час є не зовсім ефективними. Все це обґрунтовує доцільність пошуку нових способів покращання ситуації [11, 12].

Результати проведених досліджень свідчать, що стратифікація фатального ризику та ризику розвитку ІХС має озброювати практичних лікарів за поєднання МС і подагри в напрямку первинної і вторинної профілактики ССЗ, оскільки успішне лікування саме подагри не впливає на кінцевий результат ССЗ і добра якість життя таких пацієнтів об'єктивно неможлива.

Висновки

1. У хворих з подагрою та такими супутніми станами, як АГ та МС, визначено більш високий рівень СК з її максимальним кількісним значенням у когорті пацієнтів з

МС у поєднанні з більш важким перебігом основного захворювання.

2. Оцінка ліпідного обміну як важливого чинника ризику атеросклерозу та ІХС констатувала наявність змін у всіх хворих з подагрою, але за наявності МС дисліпідемічні порушення у вигляді гіперхолестеринемії, підвищення рівня ХС ЛПНЩ і ТГ та зниження – ХС ЛПВЩ були найвираженішими.

3. Поширеність відомих чинників ризику розвитку ІХС була більшою, ніж серед усіх обстежених, причому за наявності МС кількість хворих, які курили, вели малорухливий спосіб життя і в яких було виявлено супутній цукровий діабет і подагру, була достовірно більшою в групі пацієнтів з МС.

4. Фатальний ризик у хворих з подагрою в поєднанні з МС є значно вищим, ніж у пацієнтів без супутньої патології.

Список літератури

1. Ильина А.Е. Подагра, гиперурикемия и кардиоваскулярный риск / А.Е. Ильина, В.Г. Барскова, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2009. – № 1. – С. 56–63.
2. Место метаболического синдрома в сердечно-сосудистом континууме / А.Л. Верткин, О.В. Зайратьянц, Е.И. Звезгинцева [и др.] // Лечащий врач. – 2008. – № 3. – С. 71–77.
3. Насонов Е.Л. Механизмы развития подагрического воспаления / Е.Л. Насонов, В.А. Насонова, В.Г. Барскова // Терапевт. арх. – 2006. – № 6. – С. 77–84.

Супутні стани у хворих із подагрою

Таблиця 3

Показник	Хворі з подагрою		
	Без супутньої патології (n=59)	з АГ (n=59)	з МС (n=47)
Куріння	30 (51%)	31 (53%)	25 (53%)
Гіподинамія	30 (51%)	35 (59%)	28 (60%)
Підвищений АТ	0	59 (100%)	42 (89%)
Дисліпідемія	16 (27%)	11 (19%)	31 (66%)
Гіперглікемія	10 (17%)	3 (5%)	33 (70%)
Гіпертрофія лівого шлуночка	8 (14%)	38 (64%)	32 (68%)
Цукровий діабет	10 (17%)	3 (5%)	33 (70%)
Хвороби нирок (сечокам'яна хвороба)	5 (8%)	12 (20%)	13 (28%)

Ризик смерті від ССЗ

Таблиця 4

Ризик, %	Хворі з подагрою		
	Без супутньої патології, n (%)	з АГ, n (%)	з МС, n (%)
Нижче 5	39 (66)	34 (58)	18 (38)
5–9	14 (24)	17 (29)	17 (36)
10–14	6 (10)	8 (13)	8 (17)
15 і вище	0	0	4 (9)

4. Пузанова О.Г. Гиперурикемия и кардиваскулярный риск / О.Г. Пузанова, А.И. Таран // Внутрішня медицина. – 2009. – № 3 (15). – С. 9–17.
5. Рудиченко В.М. Гиперурикемия, подагра и метаболический синдром – значимые факторы в деятельности врача семейной практики / В.М. Рудиченко // Наук. вісн. Нац. мед. ун-ту ім. О.О. Богомольця. – 2009. – № 2. – С. 180–187.
6. Choi H.K. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease / H.K. Choi, G. Curhan // Circulation. – 2007. – Vol. 116. – P. 894–900.
7. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project / M. Conroy, K. Pyorala, A.P. Fitzgerald et al. // Eur. Heart J. – 2003. – Vol. 24. – P. 987–1003.
8. Gaffo A.L. Gout. Hyperuricemia and cardiovascular disease: how strong is the evidence for a causal link? / A.L. Gaffo, N.L. Edwards, K.G. Saag // Arthritis Res. Ther. – 2009. – Vol. 11. – P. 240.
9. Long-term cardiovascular mortality among middle-aged men with gout / E. Krishnan, K. Svendsen, J.D. Neaton et al., MRFIT Research Group. // Arch. Intern. Med. – 2008. – Vol. 168. – P. 2688–2696.
10. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout / S.L. Wallace, H. Robinson, A.T. Masi et al. // Arthritis Rheum. – 1977. – Vol. 20. – P. 895–900.
11. Prevalence of comorbid conditions and prescription medication use among patients with gout and hyperuricemia in a managed care setting / A.A. Riedel, M. Nelson, K. Wallace et al. // J. Clin. Rheumatol. – 2004. – Vol. 10. – P. 308–314.
12. Roddy E. Epidemiology of gout. / E. Roddy, M. Doherty // Arthritis Res. Ther. – 2010. – Vol. 12 (6). – P. 223.
13. Serum uric acid and cardiovascular disease: recent development, and where do they leave us? / J.F. Baker, E. Krishnan, L. Chen et al. // Am. J. Med. – 2005. – Vol. 118. – P. 816–826.
14. Serum uric acid and risk of coronary heart disease: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study / J.T. Moriarty, A.R. Folsom, C. Iribarren, F.J. Nieto, W.D. Rosamond // Ann. Epidemiol. – 2000. – Vol. 10. – P. 136–143.

Оценка факторов сердечно-сосудистого риска у больных с подагрой

С.И. Смиян, Ж.О. Антюк, Р.Р. Коморовский, У.С. Слаба, С.В. Солиляк

РЕЗЮМЕ. Изучена распространенность факторов сердечно-сосудистого риска у больных с подагрой в зависимости от наличия или отсутствия метаболического синдрома, артериальной гипертензии и нарушений липидного обмена. Установлено, что у пациентов с подагрой и сопутствующим метаболическим синдромом такой риск является наивысшим.

Ключевые слова: подагра, гиперурикемия, метаболический синдром, артериальная гипертензия.

Evaluation of cardiovascular risk factors in patients with gout

S.I. Smiyan, Zh.O. Antyuk, R.R. Komorovsky, U.S. Slaba, S.V. Solilyak

SUMMARY. The prevalence of cardiovascular risk factors has been studied in the patients with gout depending on the presence or absence of metabolic syndrome, arterial hypertension and lipid metabolism disorders. The patients with gout and concomitant metabolic syndrome have shown the highest risk.

Key words: gout, hyperuricemia, metabolic syndrome, arterial hypertension.

Адреса для листування:

Світлана Іванівна Сміян

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського
46000, Тернопіль, Майдан Волі, 1

УДК 616.366-002+616.12-008.331.1]-008.82:546.41

О.М. Беловол, Л.Р. Боброннікова, Л.В. Журавльова*Харківський національний медичний університет*

Вплив імунометаболічних розладів на морфофункціональний стан міокарда у пацієнтів з гіпертонічною хворобою

АНОТАЦІЯ

Обстежено 80 пацієнтів з гіпертонічною хворобою. Гемодинамічні розлади відбуваються на тлі метаболічних порушень, активації цитокінової ланки імунітету та метаболітів азоту оксиду, що впливає на дестабілізацію міокарда і кардіоміоцитів. Це слід враховувати в стратегії лікування пацієнтів даної категорії.

Ключові слова:

гіпертонічна хвороба, дисфункція міокарда, азоту оксид, цитокіни.

Перебіг гіпертонічної хвороби (ГХ) супроводжується закономірним виникненням морфофункціональних змін серцево-судинної системи та імунометаболічних порушень [1, 3]. Розуміння причин розвитку функціональних розладів та структурних змін в серцево-судинній системі неможливо без урахування контролюючої функції імунної системи регуляції [4]. Особливу важливість у розвитку та прогресуванні ГХ набуває цитокінова ланка імунної регуляції як джерело медіаторів запалення. Цитокіни регулюють розвиток місцевих захисних реакцій у тканинах за участю різних типів клітин крові, ендотелію, сполучної тканини та епітелію [2]. Останніми роками інтенсивно вивчається роль факторів росту клітин та цитокінів, а саме інтерлейкінів (ІЛ)-1 β , ІЛ-4, ІЛ-6, фактора некрозу пухлини (ФНП)- α і ФНП- β , що відіграють важливу роль у розвитку гіпертрофії міокарда [9, 10].

Особливе місце у реалізації запальної реакції займає ІЛ-1 β , який продукується ендотеліоцитами та гладкими м'язами клітин, а також ІЛ-6, що індукуює синтез білків гострої фази запалення, посилення експресії адгезивних молекул, стимулює вивільнення вазодепресорних простагландинів та індукуює синтез азоту оксиду (iNO) із ендотелію [12, 15]. При цьому за наявності ГХ у розвитку запальної реакції в судинній стінці беруть участь лейкоцити, серед яких нейтрофільні гранулоцити, які забезпечують неспецифічну відповідь стінки судини в ранні терміни, у той час як моноцити, що в подальшому трансформуються в макрофаги, пролонгують цей процес [6, 16].

Отже, проблема щодо визначення участі цитокінів та NO в механізмах прогресування ГХ, їхнього впливу на морфофункціональний стан міокарда є актуальною та потребує вивчення, що дозволить удосконалити діагности-

ку ГХ і, можливо, сприятиме запобіганню прогресування захворювання.

Мета дослідження – визначити роль імунометаболічних порушень у механізмах прогресування морфофункціональних змін міокарда у пацієнтів з ГХ.

Матеріали і методи дослідження

У дослідженні брали участь 85 пацієнтів (41 чоловік і 44 жінки) з ГХ II стадії і 2-го ступеня. Середній вік хворих склав $41,0 \pm 4,6$ року. Пацієнти контрольної групи ($n=20$) були максимально співставні за віком і статтю з обстеженими. Стандартне клінічне обстеження включало збір скарг, даних анамнезу життя і хвороби, об'єктивне обстеження та визначення трофологічного статусу за індексом маси тіла (ІМТ) згідно з рекомендаціями ВООЗ (1997) [8]. Діагноз ГХ встановлювали відповідно до класифікації ВООЗ/МТАГ (1993, 1996), Європейської асоціації кардіологів (2003) та рекомендацій Української асоціації кардіологів [11, 13]. Стан ліпідного обміну оцінювали за вмістом загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) з використанням наборів реактивів фірми «Human» (Німеччина) [5]. Вміст ІЛ у сироватці крові визначали імуноферментним методом (тест-система «Immunotech») за стандартизованою методикою [2]. Рівень NO в сироватці крові вимірювали колориметрично за методом В.А. Метельської (2005) [7, 12].

Морфофункціональний стан міокарда вивчали методом ехокардіографічного дослідження (апарат «Aloka SSD-280 LS», Японія) з використанням датчика 3,5 МГц за стандартною методикою (ASE, 2005). Вимірювали діаметр аорти (ДА) та лівого передсердя (ЛП), кінцево-сistolіч-

ний об'єм (КСО), кінцево-діастолічний об'єм (КДО), ударний об'єм (УО), серцевий індекс, фракцію викиду (ФВ), швидкість циркулярного скорочення волокон міокарда (VCF), кінцево-систолический розмір (КСР) лівого шлуночка (ЛШ), кінцево-діастолічний розмір (КДР) ЛШ, товщину задньої стінки ЛШ в діастолу (ТЗСЛШ), товщину міжшлуночкової перегородки в діастолу (ТМШП), масу міокарда ЛШ (ММЛШ), індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ), відносну товщину стінки ЛШ (ВТСЛШ), ступінь скорочення передньозаднього розміру в систолу (S). ММЛШ розраховували за методикою R. Devereux, N. Reichek (1995) [10, 14, 15], ІММЛШ – за формулою: $ІММЛШ = ММЛШ / S$ (S – площа поверхні тіла) [13].

Статистичні розрахунки виконували за допомогою пакета прикладних програм «Microsoft Excel» і «Statistica for Windows». Достовірність відмінностей визначали за t-критерієм Стюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Встановлено, що перебіг ГХ супроводжувався наявністю у переважної більшості хворих проявів метаболічного синдрому, що виражалось у 61,3% пацієнтів збільшенням маси тіла, в тому числі у 50% – ожирінням переважно І ступеня. Наявність надлишкової маси тіла та ожиріння свідчили про вірогідність розвитку дисліпідемії та потребували вивчення показників ліпідного обміну (табл. 1). Очікуваним у хворих з надлишковою масою тіла при ГХ були порушення ліпідного спектра крові, що характеризувались зростанням у сироватці крові рівня загального ХС в 1,4 разу ($p<0,05$) та ТГ – в 2,1 разу ($p<0,05$), підвищенням концентрації ХС ЛПНЩ в 1,4 разу ($p<0,05$) при зниженні рівня ХС ЛПВЩ в 1,6 разу ($p<0,05$). При цьому підвищення їхньої концентрації прямо залежало від тривалості ГХ ($r=0,67$; $p<0,001$), що свідчить про ризик прогресування атеросклеротичного процесу та цілком відповідає основним концептуальним положенням щодо впливу дисліпідемії на прогресування ГХ [5, 13]. Дослідження вмісту β -ЛП дозволило дійти висновку, що дисліпідемія більше ніж у половини пацієнтів з ГХ була обумовлена змінами транспорту ХС, на що вказували β -ліпопротеїнемія та пряма кореляція між вмістом ХС та β -ЛП ($r=0,78$; $p<0,05$).

Таблиця 1
Характеристика показників ліпідного обміну в обстежених

Показник, од. виміру	Контрольна група	Пацієнти з ГХ	
		M $\pm$ m	%
ХС, ммоль/л	5,2 $\pm$ 0,6	8,9 $\pm$ 0,6***	72,5***
ТГ, ммоль/л	0,92 $\pm$ 0,12	3,4 $\pm$ 0,6*	61,3**
β -ЛП, ммоль/л	45,0 $\pm$ 2,25	73,4 $\pm$ 2,3*	57,5***
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,1 $\pm$ 0,5	6,3 $\pm$ 0,6*	65,0*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,92 $\pm$ 0,2	0,40 $\pm$ 0,1	67,5**

Примітки. Тут і в табл. 2: * – $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** – $p<0,001$ – вірогідність різниці між показниками в обстежених та осіб контрольної групи.

Відомо, що обмін ХС та β -ЛП складається з двох протилежних процесів – катаболізму та біосинтезу, і є одним з головних об'єктів активації цитокінової ланки. У пацієнтів з ГХ спостерігалась активація системи цитокінів у порівнянні з такою в осіб контрольної групи (табл. 2).

Таблиця 2
Цитокіновий профіль в обстежених

Показник, од. виміру	Контрольна група	Пацієнти з ГХ
ІЛ-1 β , пг/мл	38,2 $\pm$ 5,8	92,2 $\pm$ 9,3***
ІЛ-6, пг/мл	19,0 $\pm$ 1,1	36,1 $\pm$ 6,2**
ФНП- α , пг/мл	40,7 $\pm$ 4,0	62,2 $\pm$ 3,2***
ІЛ-4, пг/мл	43,2 $\pm$ 2,5	59,1 $\pm$ 2,5*

У пацієнтів з ГХ у реалізації запального процесу з боку цитокінової ланки найбільшу активність проявляли ІЛ-1 β , концентрація яких зростала в 2,4 разу ($p<0,001$) поряд з підвищенням вмісту ІЛ-6 – в 1,9 разу ($p<0,01$), ІЛ-4 – в 1,8 разу ($p<0,05$) та ФНП- α – в 1,5 разу ($62,16\pm3,20$; $p<0,001$).

Підвищення рівня ФНП- α на 43% ($p<0,01$) у пацієнтів з ГХ, пряма асоціація його рівня з ХС ($r=0,48$; $p<0,05$) і β -ЛП ($r=0,61$; $p<0,01$) та зворотна кореляція з концентрацією ХС ЛПВЩ ($r=-0,68$; $p<0,001$) свідчать про метаболічну обумовленість гіперактивності цитокінової ланки імунорегуляції.

Встановлено особливості активності цитокінової ланки імунорегуляції залежно від тривалості захворювання: найвищу її активність спостерігали за тривалості ГХ до 10 років, після чого вона знижувалась. Виявлено найвищий ступінь зростання ІЛ-1 β – в 1,7 разу ($p<0,001$) та ІЛ-4 – в 1,6 разу ($p<0,01$). Менш вираженим воно було відносно ФНП- α – в 1,4 разу ($p<0,05$) та ІЛ-6 – в 1,2 разу ($p>0,05$). Ці динамічні зміни в цитокіновій ланці можна віднести до дії фактора часу та поступового виснаження імунної системи і кількісного зменшення кардіоміоцитів, що є продуцентами цитокінів.

У пацієнтів з ГХ виявлено підвищення до $43,1\pm\pm6,8$ мкмоль/л рівня NO в сироватці крові у порівнянні з показником в контрольній групі ($35,6\pm3,1$ мкмоль/л; $p<0,01$), що пояснюється погіршенням функції ендотелію судин, пригніченням скорочувальної функції міокарда, а також активацією цитокінів, а саме ІЛ-1 β ($r=0,48$; $p<0,05$). Також підвищення рівня метаболітів NO обумовлено зростанням концентрації ЛПНЩ ($r=0,62$; $p<0,001$), що стимулюють активність iNO-синтази. NO регулює окиснення ЛПНЩ і призводить до їхньої модифікації, що спричиняє прогресування метаболічних порушень та впливає на перебіг ГХ [7, 15].

Для визначення ролі цитокінової ланки регуляції у формуванні структурно-функціональних змін міокарда вивчено показники центральної гемодинаміки. Перебіг ГХ супроводжувався зміною геометричних характеристик серця: збільшенням об'ємних параметрів і, зокрема, в 1,6 разу – КСО ЛШ ($p<0,001$), в 1,3 разу – КДО ЛШ ($p<0,001$), а також ЛП ($p<0,01$), КДР ЛШ ($p<0,001$), КСР

ЛШ ($p<0,001$) у порівнянні з показником в контрольній групі (табл. 3). Поряд зі зростанням УО ($p<0,001$) та ХО ($p<0,001$) спостерігали тахікардію ($r=0,91$; $p<0,05$), а також зниження ФВ ($p<0,001$), зменшення VCF ($p<0,05$) та ступеня S ЛШ ($p<0,001$). Такі зміни дійсно свідчать про зниження насосної функції і скоротливості міокарда та пояснюються погіршенням його біомеханіки.

Таблиця 3
Ехокардіографічні параметри серця в обстежених

Функціональні параметри серця, од. виміру	Контрольна група	Пацієнти з ГХ
ДАд, см	3,22±0,06	3,06±0,02 [#]
ЛП, см	2,71±0,09	3,48±0,06 ^{###}
КДО, см ³	129,0±1,14	165,4±1,18 ^{###}
КСО, см ³	47,4±0,3	74,6±0,8 ^{###}
КДР, см	4,64±0,03	6,05±0,08 ^{###}
КСР, см	3,25±0,02	4,19±0,03 ^{###}

Примітки: # – $p<0,05$; ## – $p<0,01$; ### – $p<0,001$ – вірогідність різниці між показниками в обстежених та осіб контрольної групи.

Це підтверджується зворотним зв'язком між швидкістю циркулярного скорочення волокон міокарда і ХО ($r=-0,67$; $p<0,05$), на що вказує зворотний взаємозв'язок швидкості VCF ЛШ і ХО ($r=-0,67$; $p<0,05$). В цілому отримані дані свідчать про порушення діастолічної функції міокарда, що передує розладам його насосної функції. Встановлений у пацієнтів з ГХ прямий кореляційний зв'язок між рівнем ХС ЛПНЩ у сироватці крові та КДО ($r=0,52$; $p<0,001$), УО ($r=0,62$; $p<0,001$), а також зворотний – між рівнем ХС ЛПНЩ та ФВ ($r=-0,54$; $p<0,001$) свідчить про негативний вплив дисліпідемії на структурно-функціональні показники міокарда ЛШ та ризик прогресування атерогенезу.

Зростання у пацієнтів з ГХ в 1,6 разу ММЛШ ($p<0,001$), ІММЛШ ($p<0,001$), в 1,3 разу – ТМШП в діастолу ($p<0,001$) та коефіцієнта відносної ТСЛШ ($p<0,01$) у порівнянні з показниками в осіб контрольної групи переконливо свідчить про прогресування змін центральної гемодинаміки з розвитком гіпертрофії ЛШ. Причому ТМШП в діастолу залежала від концентрації ТГ у сироватці крові ($r=0,49$; $p<0,05$), з їхньою надлишковою концентрацією асоціювалось і зростання коефіцієнта відносної ТСЛШ ($r=0,46$; $p<0,05$).

Частота розвитку гіпертрофії ЛШ залежала від стану ліпідного обміну в обстежених: з надлишковою концентрацією ТГ асоціювались зростання ММЛШ ($r=0,57$; $p<0,001$) та ІММЛШ ($r=0,64$; $p<0,001$), а підвищення рівня ХС ЛПНЩ – із збільшенням ММЛШ ($r=0,42$; $p<0,05$) та ІММЛШ ($r=0,38$; $p<0,05$).

Виходячи із викладеного, можна зробити висновок, що у пацієнтів з ГХ порушення функції розслаблення міокарда, що клінічно маніфестується діастолічною його дисфункцією, є багатофакторним процесом, який насамперед визначається як особливостями трансмітральної гемодинаміки та геометрії ЛШ, так і порушенням киснезалежних метаболічних процесів.

Виходячи із спільності цитокінового механізму в розвитку ГХ, проведено кореляційний аналіз між вмістом ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-6, ФНП- α та показниками діастолічної функції ЛШ. Визначено, що системна продукція ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-6 та ФНП- α тісно пов'язана з такими ознаками дисфункції міокарда, як збільшення об'єму ЛШ та зниження його скорочувальної функції. Це підтверджується прямим кореляційним зв'язком показників інтракардіальної гемодинаміки та вмістом цитокінів. Доведено наявність опосередкованої модуляції надмірною активацією ІЛ-1 β та показниками КСО і ІММЛШ ($r=0,57$; $p<0,05$; $r=0,54$; $p<0,05$), а також ФНП- α та показниками КДО і ММЛШ ($r=0,49$; $p<0,05$; $r=0,51$; $p<0,05$) із зворотною закономірністю ІЛ-1 β і ФНП- α щодо ФВ ($r=-0,57$; $p<0,05$; $r=-0,61$; $p<0,05$). Позитивна кореляція встановлена між ІЛ-4 і КСО ($r=0,36$; $p<0,05$); ІЛ-4 і КДО ($r=0,41$; $p<0,05$); ІЛ-6 і КСО ($r=0,42$; $p<0,05$); ІЛ-6 і КДО ($r=0,38$; $p<0,05$).

Доведена опосередкована модуляція кінцевого систолічного об'єму ЛШ та ІММЛШ надмірною активацією ІЛ-1 β ($r=0,56$; $p<0,05$; $r=0,52$; $p<0,05$), а також КДО ЛШ та ММЛШ активацією ФНП- α ($r=0,44$; $p<0,05$; $r=0,47$; $p<0,05$) при зворотній залежності між ФВ та ІЛ-1 β ($r=-0,54$; $p<0,05$) і ФНП- α ($r=-0,57$; $p<0,05$).

Отже, метаболічні розлади слід розглядати як ендогенний чинник ризику прогресування ГХ, що може бути обумовлено додатковим гемодинамічним навантаженням внаслідок невідповідності потреб судинної системи жирової тканини та потенційними можливостями міокарда. Поясненням виявлених змін може бути периферична вазоконстрикція, що рефлекторно спрямована на підтримку АТ і, як інтегральний прояв реагування, стимулює безліч природних біорегуляторів, які здатні проникати в клітини і взаємодіяти з клітинними опіоїдними рецепторами і тим самим активувати судинний компенсаторний механізм [8, 10]. Як відомо, ступінь гіпертрофії міокарда пов'язаний не тільки з рівнем АТ, його варіабельністю, але й зі станом мікроциркуляції, що визначається станом киснезалежного метаболізму та біоенергетикою міофібрил. За гіпоксичних станів пошкоджуються клітинні мембрани на тлі активації симпатoadреналової та ренін-ангіотензинової систем, що вторинно призводить до зниження функції міокарда та клінічно проявляється його ремоделюванням [9, 14].

Висновки

Особливості змін центральної гемодинаміки у пацієнтів з ГХ визначаються діастолічною дисфункцією та переважанням концентричної гіпертрофії міокарда ЛШ. Гемодинамічні розлади відбуваються на тлі метаболічних порушень, активації цитокінової ланки імунітету та метаболітів NO, що впливає на дестабілізацію скорочувального апарату гладких м'язів судин і кардіоміоцитів. У стратегії лікування пацієнтів з ГХ слід враховувати особливості формування структурно-функціональних змін міокарда, що дозволить підійти до індивідуалізованої корекції метаболічно зумовлених порушень серцевої гемодинаміки.

Список літератури

- Біловол О.М. Гендерні відмінності імунізопальних реакцій у хворих з артеріальною гіпертензією залежно від віку / О.М. Біловол, Н.І. Пітецька // Укр. кардіол. журн. – 2009. – № 4. – С. 36–41. – Режим доступу до джерела: http://www.ukrcardio.org/journal.php/magazine_id/29.
- Демьянов А.В. Диагностическая ценность исследований уровней цитокинов в клинической практике / А.В. Демьянов, А.Ю. Котов, А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 20–35.
- Кваша Е.А. Епідеміологія основних факторів ризику серцево-судинних захворювань / Е.А. Кваша // Артеріальна гіпертензія. – 2008. – № 2. – С. 30–39.
- Киров М.Ю. Современные аспекты мониторинга гемодинамики в отделении анестезиологии и интенсивной терапии / Киров М.Ю. // Интенсивная терапия. – 2005. – № 3. – С. 27–32. – Режим доступу до джерела: <http://www.icj.ru/N3-2005.html>.
- Климов А.Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения : руководство для врачей / Климов А.Н., Никульчева Н.Г. – [изд. 3-е] – Питер: Санкт-Петербург, 2001. – 512 с. (Доп. серия: Практическая медицина).
- Кулинский В.И. Биохимические аспекты воспаления / В.И. Кулинский // Сибирский мед. журн. – 2007. – № 1. – С. 95–101.
- Метельская В.А., Туманова Н.Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови // Клини. лабор. диагностика. – 2005. – № 6. – С. 15–18.
- Мичка В.Б. Артериальная гипертония и ожирение / В.Б. Мичка, В.В. Горностаев, Н.Ю. Шикина [и др.] // Consilium medicum. – 2001. – Вып. 2. – С. 17–21.
- Нетяженко В.З. Артеріальна гіпертензія як фактор кардіоваскулярного ризику / В.З. Нетяженко, О.Г. Пузанова // Внутрішня медицина. – 2009. – № 1–2. – С. 13–14. – Режим доступу до джерела: <http://internal.mif-ua.com/archive/issue-8252>.
- Оганов Р.Г. Проявления метаболического синдрома при сочетании артериальной гипертонии с отдельными факторами коронарного риска / Р.Г. Оганов, Н.В. Перова, Н.В. Щельцина [и др.] // Кардиология. – 2005. – № 7. – С. 27–33.
- Свищенко Є.П. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії : посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії / Є.П. Свищенко, А.Е. Багрій [та ін.]. – [4-те вид.]. – ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» АМН України. – К., 2008. – 53 с.
- Титов В.Н. Оксид азота в реакции эндотелийзависимой вазодилатации. Основы единения эндотелия и гладкомышечных клеток в паракринной регуляции метаболизма // Клини. лабор. диагностика. – 2007. – № 2. – С. 23–39.
- Целуйко В.И. Диастолическая функция левого желудочка сердца у больных с метаболическим синдромом X / В.И. Целуйко, О.В. Радченко, К.Ю. Киношенко // Укр. кардіол. журн. – 2004. – № 3. – С. 30–33.
- Agabiti-Rosei E. Evaluation of subclinical target organ damage for risk assessment and treatment in the hypertensive patients: left ventricular hypertrophy / E. Agabiti-Rosei, M.L. Muiesan, M. Salvetti // J. Am. Soc. Nephrol. – 2001. – № 17, suppl. 2. – P. 104–123.
- Ikeda M. Nitric oxide synthesis in rat mesangial cell induced by cytokines / M. Ikeda, U. Ikeda, F. Ohkawa [et al.] // Cytokine. – 2003. – Vol. 6, № 6. – P. 602–607.
- Mehra V.C. Cytokines and cardiovascular disease / V.C. Mehra, V.S. Ramgolam, J.R. Bender // Journal of Leukocyte Biology. – 2005. – Vol. 78. – P. 805–818.

Влияние иммунометаболических нарушений на морфофункциональное состояние миокарда у пациентов с гипертонической болезнью

А.Н. Беловол, Л.Р. Бобронникова, Л.В. Журавлева

РЕЗЮМЕ. Обследованы 85 пациентов с гипертонической болезнью. Гемодинамические нарушения происходят на фоне метаболических нарушений, активации цитокинового звена иммунитета и метаболитов азота оксида, что влияет на дестабилизацию миокарда и кардиомиоцитов. Это необходимо учитывать в стратегии лечения пациентов данной категории.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, дисфункция миокарда, азота оксид, цитокины.

Influence of immune-metabolic abnormalities on morpho-functional state of the myocardium in hypertensive patients

A.N. Belovol, L.R. Bobronnikova, L.V. Zhuravlyova

SUMMARY. The study included 85 patients with hypertensive disease. Hemodynamic disturbances were seen against the background of metabolic changes and activation of the cytokine links of immunity and nitric oxide metabolites, influencing myocardium and cardiomyocyte destabilization. These findings should be taken into account in treating such patients.

Key words: hypertension, myocardium dysfunction, nitric oxide, cytokine.

Адреса для листування:

Лариса Володимирівна Журавлева
61140, Харків, вул. Сумська, 77/79, кв. 12

УДК 616.12-008.331.1-08:615.015.21

Э.О. Асанов

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

Применение фиксированной комбинации селективного β -адреноблокатора и тиазидного диуретика у пациентов пожилого возраста с гипертонической болезнью

АННОТАЦИЯ

Изучена эффективность применения фиксированной комбинации селективного β -адреноблокатора и тиазидного диуретика (Тенорик-50, Ирса, Индия) у пациентов пожилого возраста с гипертонической болезнью (ГБ) II стадии. Показано, что применение препарата приводит к достижению целевого АД у 74,2% больных. При этом Тенорик способствует нормализации суточных ритмов АД и улучшению церебральной гемодинамики. В то же время тщательная оценка клинического статуса пациентов позволяет избежать развития бронхиальной обструкции и дислипидемии при использовании Тенорика у больных пожилого возраста с ГБ.

Ключевые слова:

артериальная гипертензия, старение, β -адреноблокаторы, диуретики, Тенорик.

Развитие и внедрение в медицинскую практику современных достижений медицинской науки в последние десятилетия привели к определенным успехам в профилактике и лечении артериальной гипертензии (АГ) [6, 8, 9, 11]. Однако это остается одной из самых распространенных неинфекционных пандемий, определяющих структуру сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Особенно актуальной эта проблема является для гериатрической кардиологии. По данным Американской ассоциации сердца и Общества гериатрической кардиологии проблема адекватного лечения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов старших возрастных групп становится все более актуальной во всех странах мира. В течение следующих двух десятилетий, как прогнозирует ВОЗ, количество смертельных случаев вследствие кардиоваскулярной патологии увеличится на 120% для женщин и 137% для мужчин [17]. В значительной степени это произойдет из-за старения населения и увеличения популяции старшей возрастной группы.

АГ у данной категории пациентов осложняется различными факторами риска: более частыми осложнениями, особенно нарушениями ритма высоких градаций, сердечной недостаточностью, полиморбидностью, дисциркуляторной энцефалопатией [15]. Это обусловлено морфофункциональными изменениями сердца и сосудов

возрастного характера, которые осложняют течение данной патологии у пациентов гериатрического профиля.

В развитии АГ у лиц пожилого и старческого возраста существует прямая связь с естественно возникающими у них возрастными изменениями [2]. При старении в силу развивающихся морфологических и функциональных изменений, нарушения обменных процессов, снижения адаптационных возможностей создаются условия для развития патологии, т.е. возникают эндогенные предпосылки. Повышение артериального давления (АД) в пожилом возрасте связано, главным образом, с ухудшением эластических свойств аорты и ее ветвей, уменьшением их растяжимости, повышением в итоге общего эластического сопротивления артерий. В основе этого процесса лежат морфологические изменения стенки артерий – деструкция эластических волокон, нарушение их связи с гладкомышечными элементами средней оболочки, увеличение количества коллагена. Наряду с этим понижается чувствительность барорецепторного аппарата дуги аорты и каротидных синусов. Это приводит к тому, что для раздражения барорецепторов и включения их в процесс регуляции АД требуется более высокий уровень давления. Достижение этого происходит вследствие активного усиления тонуса гладкомышечных элементов стенок артерий и артериол. Причем происходит

это на фоне повышения эластического сопротивления артерий большого и среднего диаметра. Данный механизм является компенсаторным и направлен на поддержание необходимого уровня кровообращения в жизненно важных сосудистых областях. При старении изменяется характер регуляции кровообращения (рефлекторные реакции становятся более инертными, что связано с ослаблением вегетативной иннервации сердца и сосудов). Повышается чувствительность сердечно-сосудистой системы к катехоламинам и другим гуморальным факторам регуляции. Снижается чувствительность барорецепторов к изменениям уровня АД. Эти изменения нейрогуморальной регуляции снижают адаптационные возможности и способствуют развитию АГ. Также в результате обеднения васкуляризации и снижения проницаемости капилляров в старческом возрасте нарушается кислородное снабжение тканей, развивается их гипоксия [6].

Одно из ключевых звеньев в патогенезе АГ при старении принадлежит дисфункции эндотелия [5, 13]. Дисфункция эндотелия приводит к нарушению регуляции сосудистого тонуса и обусловлена дисбалансом процессов гемостаза, пролиферации, миграции клеток крови в сосудистую стенку [4]. Эндотелиальная дисфункция непосредственно связана с нарушением равновесия медиаторов, которые обеспечивают регуляцию тонуса сосудов: эндогенными факторами сосудистой релаксации (NO, натрийуретический пептид С) и констрикции (эндотелин-1, простагландин Р) [4, 5, 13]. При старении уменьшается ингибирующее действие эндотелина-1, развивается дефицит вазодилататоров, в частности оксида азота [4]. Считается, что возраст является независимым естественным фактором, который обеспечивает инволютивное нарушение функции эндотелия. В последнее время появились данные о том, что дисфункция эндотелия при АГ напоминает инволютивную форму дисфункции эндотелия и лишь отличается от последней темпами прогрессирования [4].

Особенностью АГ при старении является развитие особой изолированной систолической АГ [2, 15]. При этой форме АГ повышается только систолическое АД (более 140 мм рт. ст.), в то время как диастолическое АД остается в норме (ниже 90 мм рт. ст.) [7, 17]. Во Фремингемском исследовании было показано, что повышение систолического АД является более грозным предвестником сердечно-сосудистых осложнений, чем повышение диастолического АД [8]. В докладе американского комитета национальной образовательной программы по АГ (2000 г.) акцентировалось внимание на систолическом АД как главном критерии для диагностики, определения тяжести и лечения АГ у больных пожилого и среднего возраста. Возникшие в 80–90-х годах прошлого века горячие споры о возрастных нормативах АД завершились осознанием единых подходов к нормализации АД у больных разного возраста. Целый ряд проведенных международных клинических исследований (SHER, STOP, MRC-E, SYST-EUR, ANHE, EWPNE, STOP-H, HDFP, HYVET и др.) показал необходимость борьбы с АГ и снижения АД у больных пожилого возраста [1, 7, 9, 10, 15].

АГ в пожилом возрасте сопряжена с гораздо более высоким риском кардиоваскулярных осложнений [2, 6]. Показано, что у пожилых европейцев с АГ повышение систолического АД на 1 мм рт. ст. приводит к увеличению кардиоваскулярной смертности на 1,4% [7]. У пациентов в возрасте 70 лет и старше с АД до 185 мм рт. ст. риск кардиоваскулярной смерти увеличивается в 1,8 раза у мужчин и в 4,7 раза у женщин [6]. Согласно рекомендациям JNC (2003 г.) у лиц старше 50 лет систолическое АД выше 140 мм рт. ст. является гораздо более важным фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, чем повышенное диастолическое АД [4]. Мета-анализ S. Lewington et al. (2002), проведенный на основании изучения 1 000 000 пациентов, показал, что у лиц 80–89 лет вдвое выше риск смерти от инсульта, ИБС и других сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с пациентами 40–49 лет [2].

В терапии АГ одним из необходимых условий снижения риска кардиоваскулярной смерти продолжает оставаться контроль АД [9]. Однако, несмотря на появление множества новых антигипертензивных препаратов, контроль АД является недостаточно эффективным. В седьмом отчете объединенного национального комитета США по предупреждению, выявлению, оценке и лечению повышенного АД было отмечено, что эффективно контролировать АД на уровне 140/90 мм рт. ст. удается лишь у 30% пациентов. Причем такая низкая эффективность выявлялась при постоянном приеме антигипертензивных средств у 59% больных [11].

Таким образом, широкое распространение АГ в пожилом и старческом возрасте, с одной стороны, и сложность патогенеза, существенное изменение ее течения в старости, роль возрастной перестройки как фактора риска, с другой, обуславливают сложность терапии при этом заболевании в старости. Недостаточная эффективность антигипертензивной терапии, профилактики кардиоваскулярных осложнений и смертности при развитии АГ в пожилом возрасте обуславливает поиск новых лекарственных препаратов и способов лечения.

Многоцентровые, рандомизированные исследования показывают, что антигипертензивная терапия у больных старше 60 лет приводит к достоверному снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [3, 6, 7, 11, 14]. Важное место в лечении больных с АГ занимают β-адреноблокаторы [1, 7, 17]. На сегодня эта группа препаратов является наиболее востребованной для лечения сердечно-сосудистых заболеваний и, в частности, АГ. β-адреноблокаторы относятся к препаратам первой линии в терапии этой патологии. Как известно, лечебное действие β-адреноблокаторов обусловлено блокадой β₁-адренорецепторов сердца, а развитие побочных реакций (вазоконстрикция, бронхоспазм, нарушения липидного и углеводного обмена и другие негативные эффекты) вызывается блокадой β₂-адренорецепторов. Следовательно, селективная блокада β₁-адренорецепторов способствует более выраженному лечебному эффекту и уменьшению побочных реакций и потому более предпочтительна. Так, например, было установлено, что селек-

тивные β-адреноблокаторы, в отличие от неселективных, не оказывают негативного влияния на метаболизм глюкозы и липидный спектр крови. Именно селективность β-блокаторов в отношении β₁-адренорецепторов определяет низкую частоту побочных эффектов препаратов этой группы. Результаты многочисленных исследований показывают, что селективные блокаторы β₁-адренорецепторов снижают общую смертность и смертность при хронической сердечной недостаточности, улучшают качество жизни и выживаемость больных, снижают риск развития осложнений при АГ [7, 12].

Одним из селективных β-адреноблокаторов является атенолол. Атенлол входит в группу препаратов первой линии для лечения больных с АГ. Результаты исследования UKPDS продемонстрировали эффективность атенолола для достижения гипотензивного эффекта и для снижения риска диабетических осложнений [16]. Так, атенолол снижал АД в среднем до уровня 143/81 мм рт. ст. Причем эффективность атенолола была сравнима с каптоприлом. Ранее считалось, что β-блокаторы, с учетом их некоторых потенциально неблагоприятных метаболических влияний, являются противопоказанными при сахарном диабете. Результаты исследования UKPDS показали, что атенолол не вызывает неблагоприятных метаболических влияний и может применяться у больных с сахарным диабетом [16]. По антигипертензивной эффективности атенолол не уступает новым адреноблокаторам – карведилолу, бисопрололу, небивололу [12].

Согласно общим рекомендациям, медикаментозное лечение АГ в пожилом возрасте может включать в себя применение тиазидных диуретиков. Причем при лечении больных с изолированной АГ тиазидные диуретики более предпочтительны. Результаты клинических исследований ALLHAT, которые проходили с участием более 40 000 пациентов, показали, что тиазидный диуретик хлорталидон не отличается от лизиноприла или амлодипина по таким показателям, как число коронарных смертей и нефатальных инфарктов миокарда. В то же время сочетанное применение β-адреноблокатора и тиазидного диуретика повышает эффективность терапии. Так, по данным различных клинических исследований, комбинация β-адреноблокатора и тиазидного диуретика повышает эффективность антигипертензивной терапии до 75%. Комбинированная терапия кардиоселективным β-адреноблокатором бисопрололом и гидрохлоротиазидом позволяла контролировать АД на уровне 90 мм рт. ст. и ниже в 59% случаев. Переносимость такого сочетания препаратов была сравнима с плацебо [3].

Наряду с этим, комбинация β-адреноблокатора и тиазидного диуретика способствует снижению заболеваемости и смертности среди пациентов с АГ и, в частности, пожилых больных [11].

Сочетание β-адреноблокатора и тиазидного диуретика при лечении АГ патогенетически оправдано: диуретики увеличивают натрийурез и повышают активность РААС, а β-адреноблокаторы подавляют активность симпатoadrenalовой системы, нивелируют повышение активности ренина в плазме крови, индуцированное приемом

диуретика, и уменьшают натрийурез. Следует сказать, что комбинация β-адреноблокатора и тиазидного диуретика позволяет снизить дозу каждого из препаратов, что способствует снижению риска нежелательных метаболических эффектов (повышение уровня триглицеридов, глюкозы и мочевой кислоты, сексуальные дисфункции).

Поэтому представляло интерес оценить эффективность и безопасность применения фиксированной комбинации кардиоселективного β-адреноблокатора и тиазидного диуретика у пациентов пожилого возраста с гипертонической болезнью (ГБ).

Материалы и методы исследования

Обследованы 32 больных пожилого возраста с ГБ II стадии. Средняя продолжительность болезни составила $7,4 \pm 2,3$ года. При отборе пациентов с помощью клинических и инструментальных методов исследования исключалась симптоматическая гипертензия, патология дыхательной, эндокринной и других систем организма. Участие в исследовании было добровольным, все пациенты получили подробную информацию об исследовании и подписали информированное согласие.

У двух пациентов в анамнезе отмечались необъяснимые эпизоды затруднения дыхания, поэтому они были исключены из обследования.

Перед назначением препарата пациентам в течение 7 дней отменяли любую антигипертензивную терапию. После «периода отмывки» всем пациентам назначали фиксированную комбинацию селективного β-адреноблокатора атенолола 50 мг и тиазидного диуретика хлорталидона 12,5 мг (Тенорик-50, Ирса, Индия). Препарат назначали по 1 таблетке один раз в день утром на протяжении 3 нед.

Для оценки эффективности антигипертензивной терапии проводили суточное мониторирование с использованием аппарата «ABPM-04» фирмы «Meditech» (Венгрия). Измерения АД проводили в дневное время – каждые 15 мин, ночью (с 22 до 7 ч) – каждые 30 мин. Рассчитывали показатели среднесуточного, среднего дневного, среднего ночного систолического АД, диастолического АД, ЧСС, а также степень ночного снижения САТ и ДАТ.

Мозговое кровоснабжение изучали реографическим методом с помощью аппаратно-программного комплекса «Regina 2002» (Украина). Состояние мозгового кровотока оценивали по следующим показателям: реосистолический, дикротиический и диастолический индексы.

Как известно, общим побочным эффектом адреноблокаторов является влияние на бронхиальную проходимость. Для оценки влияния Тенорика на состояние тонуса бронхов проводили исследование функции внешнего дыхания на спирометре «Spirobank» («Mir», Италия). Рассчитывали показатели кривой «поток-объем» форсированного выдоха: FEV₁ – объемную скорость выдоха за 1 с; FEV₁/FVC; FEF_{25%-75%} – средневдыхаемый поток; MEF₂₅ – скорость выдоха на уровне 25% объема выдоха; MEF₅₀ – скорость выдоха на уровне 50% объема выдоха; MEF₇₅ – скорость выдоха на уровне 75% объема выдоха.

По общепринятым методикам определяли содержание липидов, креатинина, активность трансаминаз в крови.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft, USA). Рассчитывали средние значения показателей (M), их ошибки (m) и сдвиги. Все изученные показатели имели нормальное распределение и поэтому были использованы параметрические статистические процедуры. Различия средних величин показателей и сдвигов оценивали по критерию Стьюдента. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Суточный профиль АД. Анализ результатов обследования представлен в табл. 1. Видно, что в целом у обследованных пожилого возраста наблюдалось недостаточное (менее 10%) ночное снижение АД (non-dipper). Как известно, больные с недостаточным ночным снижением АД составляют группу риска развития фатальных и нефатальных катастроф сердечно-сосудистой системы [1, 8, 12, 13, 17].

Таблица 1

Влияние Тенорика на показатели суточного мониторинга АД у больных пожилого возраста с ГБ (M±m)

Показатель	Исход	Сдвиг
АДс среднесуточное, мм рт. ст.	159,4±2,2	-24,2±3,1*
АДс дневное, мм рт. ст.	162,7±2,3	-22,6±2,4*
АДс ночное, мм рт. ст.	149,4±3,7	-27,2±2,7*
АДс суточный индекс, %	9,1±1,2	2,7±0,5*
АДд среднесуточное, мм рт. ст.	98,7±2,4	-11,4±0,3
АДд дневное, мм рт. ст.	100,1±2,3	-13,2±0,9
АДд ночное, мм рт. ст.	91,4±2,8	-15,5±0,5
АДд суточный индекс, %	9,5±1,6	2,8±0,8*
Среднесуточная ЧСС, мин ⁻¹	82,3±1,9	-20,1±2,7*

Примечание: * – сдвиги достоверны ($p < 0,05$).

Результаты влияния применения Тенорика на суточный профиль АД у пожилых больных с ГБ показали, что в результате курсового применения препарата удалось добиться целевого (<140/80 мм рт. ст.) снижения АД у 74,2% обследованных. Под влиянием применения Тенорика у пожилых больных с ГБ нормализовалось АД. Свидетельством этому является достоверное снижение показателей среднесуточного, среднедневного и среденочного систолического и диастолического АД. Причем в целом снижение среднесуточного систолического АД было более чем на 15 мм рт. ст. Это имеет большое про-

гностическое значение, поскольку, согласно данным наиболее важных исследований последних лет (SHEP, STOP-Hypertension, MRC, HOT, SYST-EUR) с включением пациентов пожилого возраста с ГБ, снижение уровня систолического АД на 12–13 мм рт. ст. уменьшает риск развития ИБС на 21%, инфарктов миокарда – на 37%, а показатель общей смертности от кардиоваскулярной патологии – на 13% [7, 10, 11, 15].

Стоит отметить, что в результате проводимой антигипертензивной терапии Тенориком у большинства обследованных отмечали нормализацию циркадного ритма систолического АД. Об этом свидетельствует повышение индекса ночного снижения систолического АД (см. табл. 1)

Церебральная гемодинамика. Результаты проведенного исследования показали, что под влиянием терапии Тенориком у пожилых больных с ГБ нормализуется не только суточный профиль АД, но и улучшается церебральная гемодинамика (табл. 2). Так, проведенные нами исследования показали, что в результате терапии Тенориком у больных наблюдалось повышение реосистолического индекса, что свидетельствует об улучшении у них кровоснабжения головного мозга (см. табл. 2). При этом происходило улучшение венозного оттока сосудов, о чем говорит уменьшение диастолического и дикротического индексов. Принимая во внимание нарушения мозговой гемодинамики, которые развиваются в процессе старения, подобные положительные свойства препарата особенно важны для больных пожилого возраста.

Бронхиальная проходимость. Проведенные исследования показали, что данные о развитии бронхоспазма под влиянием адrenoблокаторов несколько преувеличены. Тщательная оценка функции легких при применении адrenoблокаторов из группы селективных в большинстве случаев позволяет избежать развития осложнений со стороны легких. Ни у одного из обследованных нами пациентов не выявлено развития бронхоспазма и ухудшения бронхиальной проходимости вследствие терапии Тенориком (табл. 3). У пожилых пациентов с ГБ, получавших Тенорик, проходимость бронхов практически не изменилась как на уровне мелких, так и на уровне средних и крупных бронхов.

Лабораторные показатели крови. Исследования показали, что Тенорик переносится достаточно хорошо, развития аллергических реакций не наблюдалось. Лишь у одного пациента отмечалось незначительное повышение уровня трансаминаз, которое, однако, не потребовало отмены препарата, и у 3 пациентов отмечалось некоторое повышение уровня триглицеридов. В то же время у большинства

Таблица 2

Влияние Тенорика на состояние церебральной гемодинамики больных пожилого возраста с ГБ (M±m)

Показатель	Исход		Сдвиг	
	Левое полушарие	Правое полушарие	Левое полушарие	Правое полушарие
Реосистолический индекс, у. е.	0,681±0,011	0,686±0,009	0,042±0,011*	0,041±0,010*
Дикротический индекс, %	52,12±4,05	47,34±3,21	-11,2±3,12*	-15,1±4,41*
Диастолический индекс, %	44,14±3,62	47,25 ±4,17	-2,13±0,77*	-2,43±1,05*

Примечание: * – сдвиги достоверны ($p < 0,05$).

Таблица 3
Влияние Тенорика на показатели бронхиальной
проходимости у больных пожилого возраста с ГБ (М±m)

Показатель	До лечения	После лечения
FVC, л	3,05±0,24	2,96±0,31
FEV ₁ , л/с	1,93±0,25	1,89±0,21
FEV ₁ / FVC, %	61,79±3,18	63,77±2,44
MEF ₂₅ , л/с	4,48±0,27	4,31±0,32
MEF ₅₀ , л/с	4,17±0,19	4,01±0,26
MEF ₇₅ , л/с	1,94±0,25	1,89±0,41

Примечание: все различия недостоверны ($p > 0,05$).

пациентов Тенорик в используемых дозах не вызывал клинически значимых изменений липидного спектра крови (табл. 4).

Таблица 4
Влияние Тенорика на сдвиги значений показателей
лабораторных исследований крови у больных пожилого
возраста с ГБ (М±m)

Показатель	Исход	Сдвиг
Холестерин, моль/л	5,89±1,18	1,11±0,76
Триглицериды, моль/л	2,19±0,26	0,37±0,21
Холестерин ЛПНП, моль/л	3,68±0,44	1,45±1,09
АлТ, ммоль/л	0,35±0,12	-0,04±0,03
АсТ, ммоль/л	0,38±0,17	0,02±0,03
Билирубин, мкмоль/л	18,2±1,2	-1,1±0,6
Креатинин, ммоль/л	0,062±0,021	-0,007±0,005

Примечание: все сдвиги недостоверны ($p > 0,05$).

Таким образом, проведенные исследования продемонстрировали высокую антигипертензивную эффективность и безопасность фиксированной комбинации селективного β-адреноблокатора и тиазидного диуретика, каковым является Тенорик – недорогое, эффективное средство, помогающее в борьбе с АГ. Препарат прошел сертификацию качества GMP, что свидетельствует о его высокой эффективности и безопасности, которая доказана в данном исследовании. Тенорик имеет удобную календарную упаковку, позволяющую контролировать его прием, что особенно важно для пожилых пациентов.

Необходимо помнить, что оптимизация лечения пациентов пожилого и старческого возраста с АГ должна начинаться с глубокого понимания основных аспектов физиологической перестройки организма, основываться на знании возрастных изменений сердечно-сосудистой системы при старении и ее адаптационных возможностей. Только тогда могут быть правильно поняты особенности возникновения АГ, ее диагностики и лечения у больных старших возрастных групп.

Список литературы

1. Сборник материалов XI Европейского совещания по гипертензии. – К., 2003. – 14 с.
2. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality [Text] / S. Lewington, R. Clarke, N. Qizilbash et al. // Lancet. – 2002. – V. 360. – P. 1903–1913.
3. A multifactorial trial design to assess combination therapy in hypertension. Treatment with bisoprolol and hydrochlorothiazide [Text] / W.N. Frishman et al. // Arch Intern Med. – 1994. – № 154. – P. 1461–1468.
4. Cyclooxygenase Inhibition restores nitric oxide activity in essential hypertension [Text] / S. Taddei, A. Vlrdis, L. Ghiadoni et al. // Hypertension. – 1997. – Vol. 29, № 1. – P. 274–279.
5. Ferro C.J. Endothelial dysfunction and hypertension [Text] / C.J. Ferro, D.J. Webb // Drugs. – 1997. – V. 53 (Suppl. 1). – P. 30–41.
6. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data [Text] / P. M. Kearney, M. Whelton, K. Reynolds et al. // Lancet. – 2005. – V. 365. – P. 217–223.
7. Guidelines Committee. European Society of Hypertension. European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension [Text] // J. Hypertension. – 2003. – Vol. 21. – P. 1011–1053.
8. Kannel W. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study [Text] / W. Kannel // Am. J. Hyper. – 2000. – V. 13 (Pt. 2). – P. S3–S10.
9. Mancia G., Grassi G. European, American and British Guidelines: similarities and differences. In: H.R. Black, W.J. Elliott (Eds) Hypertension. A companion to Braunwald's Heart diseases. Saunders-Elsevier, Amsterdam, 2007. – P. 571–575.
10. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension) [Text] / B. Dahlöf, L.H. Lindholm, L. Hansson et al. // Lancet. – 1991. – Vol. 338. – P. 281–285.
11. National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee: Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure [Text] / A.V. Chobanian, G.L. Bakris, H.R. Black et al. // Hypertension. – 2003. – V. 42. – P. 1206–1252.
12. Nebivolol: a third-generation beta-blocker that augments vascular nitric oxide release: endothelial beta 2-adrenergic receptor-mediated nitric oxide production [Text] [Text] / M.A. Breeders, P.A. Doevendans, B.C. Bekkers et al. // Circulation. – 2000. – Vol. 102, № 6. – P. 677–684.
13. Raji L. Blood pressure, endothelial dysfunction and target organ injury [Text] / L. Raji, H. Hayakawa // European Heart Journal. – 1999. – Vol. 1. – P. L44–L49.
14. PROGRESS Management Committee [Text] // J. Hypertens. – 1999. – Vol. 17. – P. 1647–1655.
15. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the systolic hypertension in the elderly program [Text] // JAMA. – 1991. – Vol. 265. – P. 3255–3264.

16. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. [Text] // BMJ. – 1998. – Vol. 317. – P. 703–713.
17. World Health Organization International Society of Hypertension Guidelines for the management of Hypertension Guidelines Subc. [Text] // J. Hypertension. – 1999. – Vol. 17 (2). – P. 151–153.

Застосування фіксованої комбінації селективного β -адреноблокатора та тіазидного діуретика у пацієнтів літнього віку з гіпертонічною хворобою

Е.О. Асанов

РЕЗЮМЕ. Вивчено ефективність застосування фіксованої комбінації селективного β -адреноблокатора та тіазидного діуретика (Тенорік-50, Ірса, Індія) у пацієнтів літнього віку з гіпертонічною хворобою (ГХ) II стадії. Показано, що застосування препарату приводить до досягнення цільового АТ у 74,2% хворих. При цьому Тенорік сприяє нормалізації добових ритмів АТ, поліпшенню церебральної гемодинаміки. Ретельна оцінка клінічного статусу пацієнтів також дозволяє уникнути розвитку бронхіальної обструкції та дисліпідемії за використання Теноріка у хворих літнього віку з ГХ.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, старіння, β -адреноблокатори, діуретики, Тенорік.

Use of fixed combination of selective β -blocker and thiazide diuretic in elderly hypertensive patients

Е.О. Asanov

SUMMARY. The efficacy of fixed combination of selective β -blocker and thiazide diuretic (Tenorik-50, Ipca, India) in elderly patients with stage II hypertensive disease has been investigated. The use of this medicine led to the achievement of target BP in 74.2% of patients. Tenorik normalized circadian rhythm and improved cerebral hemodynamics. Besides, a thorough evaluation of patients' clinical status has allowed avoid a development of bronchial obstruction and dyslipidemia in elderly patients with hypertensive disease being treated with Tenorik.

Key words: hypertensive disease, aging, β -blockers, diuretics, Tenorik.

Адрес для переписки:

Ервин Османович Асанов

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

04114, Киев, ул. Вышгородская, 67

НОВИНИ

Мы каждый день слышим споры о вредности/полезности алкоголя

Некоторые утверждают, что алкоголь – яд, и даже минимальное его употребление наносит непоправимый вред здоровью. А другие отвечают им тем, что алкоголь в умеренных количествах полезен. Что же говорят по этому поводу ученые? Американский Журнал Артериальной гипертензии (от 31.01.11) опубликовал статью «Ежедневное упо-

требление красного вина улучшает сосудистую функцию», в которой указывается, что положительные изменения происходят с помощью растворимой гуанилат циклазы.

Гуанилат циклазы представляют собой группу ферментов, которые в присутствии ионов металлов, например, Mg^{2+} или Mn^{2+} , способны конвертировать гуанозина-5'-трифосфата (ГТФ) в 3'5'-гуанозин монофосфат (цГМФ) и пиропосфат. Второй цГМФ мессенджер участвует в сиг-

нализации, стимуляции протеинкиназы G ферментов, принимает участие в проводимости цГМФ-ионных каналов и регуляции активности цГМФ-фосфодиэстеразы. Уже после трех недель употребления красного вина, примерно по стакану в день, наблюдается расширение сосудов. Также отмечается изменение гладкомышечной чувствительности. Именно альтерация растворимой гуанилат циклазы лежит в основе такого явления.

УДК 616.127-005.8.616-001.28:369.223.23/24

І.М. Хомазюк, Н.В. Курсіна

ДУ «Науковий центр радіаційної медицини НАМН України», Київ

Особливості змін доплєрехокардіографічних показників під час тривалого лікування учасників ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи, які перенесли інфаркт міокарда

АНОТАЦІЯ

Представлено результати дворічного спостереження 103 учасників ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи. Доведено можливості регресу та запобігання прогресуванню структурно-функціональних змін міокарда за тривалого лікування у постінфарктний період. Стабілізацію або подальший регрес змін встановлено у 85% хворих за умови прихильності до лікування. Достовірне зменшення індексу маси міокарда в середньому склало 9 г/м². Позитивні зміни діастолічної функції лівого шлуночка серця починалися протягом першого року. Збільшення фракції викиду досягало більш суттєвого рівня через 2 роки. Обґрунтовано доцільність тривалого комбінованого лікування з оптимізацією заходів, спрямованих на підвищення прихильності хворих до лікування.

Ключові слова:

учасники ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи, інфаркт міокарда, доплєрехокардіографічні показники.

Інфаркт міокарда (ІМ) та його наслідки на сьогодні є однією з основних причин інвалідизації і смертності учасників ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи (УЛНЧК) [4]. Після перенесеного ІМ залишається багато чинників, які можуть негативно впливати на подальший перебіг хвороби. У таких хворих існує високий ризик повторних коронарних катастроф, порушень ритму серця, серцевої недостатності (СН) і раптової серцевої смерті [2, 9]. Тому лікування пацієнтів після перенесеного ІМ перебуває в центрі уваги кардіологів усього світу. Існуючі дані підкреслюють необхідність збільшення уваги до уповільнення/регресу постінфарктного ремоделювання серця і профілактичної спрямованості медичної допомоги.

Чинні рекомендації світового і національного рівнів переважно стосуються госпітального лікування пацієнтів з гострими формами ішемічної хвороби серця (ІХС) та їхньої реабілітації у спеціалізованих відділеннях і спрямовані на повернення хворих, які перенесли ІМ, до активного життя. Метою лікування у постінфарктний період є

більш повне відновлення і підтримка фізичного і професійного стану на подальший невизначено тривалий час. Особливу увагу привертає ремоделювання серця, що починається вже в ранній термін ІМ і триває впродовж місяців і років. Воно включає розтягнення уражених та гіпертрофію неуражених ділянок міокарда внаслідок порушення скоротливості стінок, зміни геометрії лівого шлуночка (ЛШ) серця від еліпсоїдної до сферичної форми та його дилатацію. Існує пряма кореляція [8, 10] ремоделювання ЛШ із СН та раптовою смертю. Активніший підхід до лікування у постінфарктний період донині залишається проблемою, що потребує вирішення. До того ж, існуюча інформація спрямована на загальну популяцію і не відображає особливості постінфарктного періоду в осіб, які зазнали впливу іонізуючого опромінення.

Мета дослідження – визначити особливості і можливості регресу та запобігання прогресуванню структурно-функціональних змін міокарда під час тривалого лікування УЛНЧК у постінфарктний період.

Матеріали і методи дослідження

У дослідженні брали участь 103 чоловіки віком 45–65 років, які перенесли ІМ. З них у 41 був Q-ІМ і у 62 – не-Q-ІМ, документовані згідно із рекомендаціями об'єднаної робочої групи Європейського товариства кардіологів, Американської колегії кардіологів, Американської асоціації серця та Всесвітньої кардіологічної федерації (ESC/ACC/AHA/WHF) [12]. Усі хворі брали участь у ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи у 1986–1987 рр. Доза зовнішнього опромінення складала в середньому $19,9 \pm 2$ сЗв.

Серед усіх хворих у 82,5% в анамнезі були відомі про один ІМ і у 17,4% – про два і більше. Артеріальна гіпертензія діагностована у 90,2% хворих після Q-ІМ і у 83,9% – не-Q-ІМ. Тривалість ІХС у 17,4% пацієнтів складала не більше 3 років, у 49,5% – 3–10 років, у 33% – більше 10 років. Давність перенесеного ІМ становила в середньому $7,3 \pm 0,4$ року. Стенокардію виявлено у 93,5%, СН I–II ФК за NYHA – у 66% та III–IV ФК – у 34%. Рівень загального холестерину в 86,4% хворих був $\geq 4,5$ ммоль/л, курцями були 42,7%. Обтяжену спадковість встановлено у 37,9% осіб, щодо ІМ – у 19,4%. Високий загальний ризик виникнення серцево-судинних подій (ССП) відзначено у 57, дуже високий – у 46 хворих.

По завершенні стаціонарного лікування 78 хворих продовжили регулярно отримувати стандартну терапію протягом 2 років. У 32 з них був дуже високий (1-ша група) і у 46 – високий ризик ССП (2-га група). Контрольну (3-тю) групу склали 25 хворих, які лікувалися лише у разі погіршення стану. Усі хворі 1-ї та 2-ї груп приймали симвастатин (10 мг), бісопролол (5 мг), еналаприлу малеат (20 мг), ацетилсаліцилову кислоту (75 мг/добу) і половина з них – триметазидин (70 мг/добу). Поєднання базової і метаболічно активної терапії останнім часом вважають більш перспективним напрямком у лікуванні пацієнтів з ІХС [3].

За стандартним протоколом проводили клінічне обстеження, електрокардіографію (ЕКГ), доплерехокардіографію до початку лікування, через 1 та 2 роки.

ЕКГ реєстрували на багатоканальному електрокардіографі «MAC 1200ST» (Німеччина).

Ехокардіографію виконували на апараті «Aloka SSD-630» (Японія), з приставкою UGR-38 і датчиком з частотою 3,5 мГц [6]. Вимірювали: кінцево-діастолічний (КДР, мм) і кінцево-систолический (КСР, мм) розмір ЛШ, товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП, мм) і задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ, мм) в діастолу, їх екскурсію hМШП та hЗСЛШ, розмір лівого передсердя (ЛП, мм) в діастолу. Визначали кінцево-діастолічний (КДО, мл), кінцево-систолический (КСО, мл) об'єм ЛШ серця, фракцію викиду (ФВ, %), ступінь скорочення передньозаднього розміру ЛШ в систолу (ΔS , %), масу міокарда ЛШ (ММЛШ, г) з обчисленням її індексу (ІММ, г/м²), індекси: ІКДР (мм/м²), ІКСР (мм/м²), ІКДО (мл/м²), ІКСО (мл/м²), ЛП/КДР. Критерієм ГЛШ серця вважали ІММ ≥ 125 г/м², в тому числі помірної (125–170 г/м²) і значної (>170 г/м²). На підставі ІММ та відносної товщини стінки ЛШ визначали його геометрію.

Допплерехокардіографію здійснювали в імпульсному режимі [11]. Вираховували максимальну швидкість раннього (Е, см/с) і пізнього діастолічного наповнення ЛШ (А, см/с), їх відношення (Е/А, ум. од.), час ізоволюметричного розслаблення (IVRT, мс) і час сповільнення швидкості раннього наповнення (DT, мс). Ознакою порушення релаксації вважали Е/А менше 1 ум. од., IVRT ≥ 100 мс, DT >200 мс, псевдонормалізацію трансмітрального кровотоку – Е/А >1 ум. од., IVRT ≥ 100 мс, DT <200 мс.

Статистичний аналіз проводили з використанням пакета комп'ютерних програм. При оцінці динаміки показників на фоні лікування розбіжності вважали достовірними при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

За вихідними даними ГЛШ серця виявлено у 98% хворих 1-ї групи, у 89,7% – 2-ї і 96% – 3-ї. Значна ГЛШ складала 63,9, 58,8 та 60% відповідно, переважала ексцентрична гіпертрофія. У 60% обстежених встановлено зони гіпокінезії міокарда і збільшення розміру ЛП >40 мм, у 42% – ЛП/КДР $\geq 0,75$, у більшості була діастолічна дисфункція (ДДФ), яка в 66,2% випадків передувала систолічній. Встановлено пряму кореляцію між ІММ та ФК СН ($r=0,41$; $p < 0,01$) і стенокардією ($r=0,47$; $p < 0,01$).

Аналіз дворічної динаміки доплерехокардіографічного моніторингу показав (табл. 1), що серед 78 хворих 1-ї та 2-ї груп позитивні зміни структурно-функціонального стану серця відбувалися у 85%, в 3-й групі – у 24%. Протягом першого року в жодному випадку не спостерігали прогресування ГЛШ, середні значення ММЛШ та ІММ у хворих 1-ї групи зменшилися на 17,2 г та 9 г/м² ($p < 0,05$), 2-ї – на 9 г та 4 г/м². Абсолютні значення ІММ зменшилися більш ніж на 15% у 9 хворих, у інших були в межах 10%.

У хворих 3-ї групи ММЛШ збільшилася на 41,5 г, ІММ на 19,9 г/м² ($p < 0,05$). За зниження частоти випадків значної ГЛШ у хворих 1-ї групи на 6,3% та незмінних показниках у 2-ї групі у 3-ї групі вона збільшилася на 16%.

Зменшення ТЗСЛШ склало в 1-й групі 0,3 мм, ТМШП – 0,5 мм, у 2-ї – 0,4 та 0,4 мм відповідно ($p < 0,05$). При цьому частота випадків з потовщенням міокарда до 14 мм та більше зменшилася на 16,7% ($p < 0,05$). Екскурсія ЗСЛШ серця в 1-й групі зросла на 0,8 мм, МШП – на 0,9 мм ($p < 0,05$), у 2-ї – на 0,1 та 0,2 мм відповідно. На відміну від цих даних у 3-ї групі ТЗСЛШ збільшилася на 0,7 мм, ТМШП на 0,5 мм ($p < 0,05$), частота випадків з ТЗСЛШ та МШП >14 мм зросла відповідно на 8 та 12%. Погіршилася скоротлива здатність міокарда, що виражалося в зменшенні екскурсії ЗСЛШ та збільшенні випадків гіпо- і акінезії сегментів МШП та ЗСЛШ.

КСР та КДР, їхні індекси у хворих 1-ї та 2-ї груп змінювалися в межах до 1 мм та 0,9 мм/м². У 3-ї групі КСР та ІКСР збільшилися на 2,8 мм та 1,5 мм/м² ($p < 0,05$), КДР та ІКДР – на 1,5 мм та 0,6 мм/м² відповідно, частота випадків з ІКДР >31 мм/м², що свідчило про дилатацію порожнини ЛШ, підвищилася на 5,5%.

Чутливим показником ефективності лікування виявився розмір ЛП, що має суттєве значення [7] для

Таблиця 1

Структурні зміни міокарда під впливом постійного лікування в динаміці дворічного моніторингу в УЛНЧК, які перенесли ІМ, М±m

Показник	Група							
	1-ша (n=32)			2-га (n=46)			3-тя (n=250)	
	Вихідний показник	Через 1 рік	Через 2 роки	Вихідний показник	Через 1 рік	Через 2 роки	Вихідний показник	Через 1 рік
КСР, мм	40,1±1,3	39,4±0,6	39,5±0,5	39,8±1,0	39,3±1,1	39,5±1,0	39,8±1,1	42,6±1,1*
КДР, мм	55,5±1,3	54,5±0,6	55,4±0,5	55,2±1,2	54,9±0,9	55,5±0,8	55,3±0,9	56,8±0,8
ІКСР, мм/м ²	20,9±0,8	20,0±0,6	20,5±0,4	19,8±0,8	19,2±0,5	19,4±0,3	20,7±0,4	22,2±0,5*
ІКДР, мм/м ²	29,0±0,8	29,0±0,6	28,8±0,5	27,6±1,0	26,9±0,6	26,7±0,4	29,1±0,5	29,7±0,4
ТЗСЛШ, мм	13,1±0,1	12,8±0,1*	12,8±0,1*	12,8±0,1	12,4±0,1*	12,3±0,1*	12,3±0,2	13±0,2*
ТМШП, мм	13,4±0,5	12,9±0,5*	12,9±0,3*	12,9±0,1	12,5±0,1*	12,4±0,1*	12,4±0,2	12,9±0,1*
hЗСЛШ, мм	5,9±0,2	6,7±0,3*	6,8±0,4*	7,5±0,4	7,6±0,4	7,8±0,3	7,4±0,2	7,0±0,2
hМШП, мм	5,2±0,3	6,1±0,3*	5,8±0,6	7,0±0,3	7,1±0,3	7,9±0,3*	6,7±0,2	6,6±0,2
ММЛШ, г	380±6	362,1±3*	367±10	365±9	356±8	349±8	351,5±14,7	393±8,2*
ІММ, г/м ²	197±8	188±7	189±4	187±8	186±6	181±7	184,1±9,3	204±2,7*
ЛП, мм	41,7±0,9	39,2±0,8*	40,8±0,8	41,7±1,1	39,3±0,9	40,9±0,9	40,1±0,8	42,9±0,9*
ЛП/КДР	0,75±0,01	0,71±0,01*	0,73±0,01	0,73±0,01	0,72±0,01	0,72±0,01	0,74±0,01	0,73±0,01

Примітка. * Різниця з вихідними даними у відповідній підгрупі ($p < 0,05$).

оцінки стану діастолічної функції серця. Протягом року він зменшився у хворих 1-ї групи на 2,5 мм ($p < 0,05$). Відношення ЛП/КДР, що є одним із предикторів діастолічного варіанта СН, у них зменшилося на 0,04 ($p < 0,05$). Протягом року кількість хворих з ЛП > 40 мм зменшилася з 65,6 до 40,6%, відношення ЛП/КДР $> 0,75$ мм – з 50 до 31,3%. У хворих 2-ї групи зміни були менш вираженими і склали для ЛП 2,4 мм, відношення ЛП/КДР – 0,01. Кількість хворих з ЛП > 40 мм зменшилася з 50 до 41,3%, відношення ЛП/КДР $> 0,75$ – з 39,1 до 34,8%. На відміну від цих даних у хворих 3-ї групи середні значення передньозаднього розміру ЛП через 1 рік збільшилися на 2,8 мм ($p < 0,05$) в порівнянні з вихідними даними. Приріст випадків розширення ЛП > 40 мм через 1 рік склав 64% проти 48%. Відношення ЛП/КДР в більшості випадків залишалось високим. Поступове розширення ЛП свідчило про поглиблення порушень діастолічного наповнення ЛШ.

Через 2 роки у хворих, які продовжили лікування, позитивні зміни структурних показників зберігалися, хоча приріст був більш значним протягом першого року лікування. У хворих 1-ї групи структурне ремоделювання уповільнилось, прогресування ГЛШ серця не відбувалось, зменшення ТЗСЛШ та ТМШП склали відповідно 0,3 та 0,5 мм відносно вихідних даних ($p < 0,05$). Поступово збільшувалась hЗСЛШ, її зміни склали 0,9 мм ($p < 0,05$). ММЛШ та її індекс суттєво не змінилися у порівнянні з даними першого року. У хворих 2-ї групи ТЗСЛШ та ТМШП зменшилися на 0,5 мм ($p < 0,05$), hЗСЛШ збільшилася на 0,3 мм, hМШП – на 0,9 мм ($p < 0,05$). Зміни ММЛШ та її індексу склали відповідно

16 г та 6 г/м² ($p > 0,05$). Кінцево-систолічний та кінцево-діастолічний розмір, а також їхні індекси суттєво не змінювались у 1-й та 2-й групах, їхні коливання не перебільшували 1,1 мм та 0,7 мм/м² через 2 роки лікування.

При первинному обстеженні у більшості хворих встановлено ДДФ, у тому числі порушення релаксації у 53,8% пацієнтів 1-ї групи, у 72,2% – 2-ї та у 78,2% – 3-ї. Псевдонормальний трансмітральний потік склав 46,2, 16,6 та 13% відповідно. Протягом першого року кількість випадків з ДДФ за типом порушення релаксації збільшилась у 1-й групі на 11,6% при відповідному зменшенні кількості більш тяжкого псевдонормального трансмітрального потоку. У 2-й групі покращання або відновлення діастолічної функції відбулося у 13,8% хворих. Для 32% хворих 3-ї групи характерним було погіршення діастолічної функції. В 24% випадків порушення релаксації трансформувалося у псевдонормальний трансмітральний потік. Кількість хворих з порушенням релаксації зменшилась на 2 % при відповідному збільшенні кількості випадків з псевдонормальним трансмітральним потоком.

Середні значення показників, що характеризують діастолічну дисфункцію міокарда, представлено в табл. 2. За порушення релаксації ЛШ протягом першого року відношення Е/А збільшилося на 6,6% в 1-й групі та на 7,9% – у 2-й ($p < 0,05$) за рахунок зростання Е, що свідчило про підвищення градієнта тиску між ЛП і ЛШ в ранню діастолу, і збільшення внеску пасивного діастолічного наповнення ЛШ серця. В той же час максимальна швидкість пізнього діастолічного наповнення (А) залишалася високою і суттєво не змінювалася, що відповідало типу аномального розслаблення ЛШ.

Таблиця 2

Зміни ехокардіографічних показників, що характеризують діастолічну функцію серця, в динаміці дворічного лікування УЛНЧК, які перенесли ІМ ($M \pm m$)

Показник		Порушення релаксації (n=580)			Псевдонормальний тип (n=21)		
		1-ша група	2-га група	3-тя група	1-ша група	2-га група	3-тя група
E, см/с	A	61,3±6,1	65,3±5,1	70,7±3,1	84,7±6,9	90,1±7,7	80,5±5,4
	B	69,3±6,6	69,9±5,2	54,3±5,0*	79,2±7,7	85,1±8,1	72,4±3,4
	B	71,6±6,3	72,3±6,0	–	77,1±7,2	82,4±7,9	–
A, см/с	A	86,3±5,4	85,9±4,2	88,4±2,9	64,7±7,3	53,9±8,1	63,3±4,8
	B	91,2±9,4	85,3±4,1	58,9±4,3*	76,9±5,7	63,9±9,7	55,3±3,4
	B	90,6±5,9	81,2±3,9	–	79,4±6,2	85,8±10,1*	–
E/A, ум. од.	A	0,71±0,01	0,76±0,02	0,8±0,02	1,31±0,06	1,64±0,09	1,27±0,02
	B	0,76±0,01*	0,82±0,02*	0,92±0,04*	1,03±0,07*	1,26±0,09*	1,31±0,1
	B	0,79±0,01* ^Δ	0,89±0,03* ^Δ	–	0,97±0,08*	0,96±0,08* ^Δ	–
IVRT, мс	A	122±4	115±2	118±4	135±9	135±6	110±7
	B	109±4*	105±3*	131±5*	131±11	107±10*	117±7
	B	107±5*	104±2*	–	136±11	117±11	–
DT, мс	A	230±8	211±6	185±7	168±5	160±11	180±10
	B	206±3*	208±5	208±8*	187±7*	196±15*	172±8
	B	207±9*	210±6	–	200±10*	206±16*	–

Примітки: A – вихідні дані; B – через 1 рік; B – через 2 роки; * – різниця з вихідними даними; ^Δ – з даними першого року ($p < 0,05$).

Час ізоволюметричного розслаблення ЛШ вірогідно зменшився в 1-й групі на 10,6%, у 2-й – на 8,7% ($p < 0,05$), що характеризувало зменшення жорсткості міокарда та покращання його пасивних діастолічних властивостей. Час сповільнення DT у 1-й групі скоротився на 10,4% ($p < 0,05$), у 2-й – практично не змінився.

Заслугує особливої уваги можливість покращання діастолічної функції серця при псевдонормальному діастолічному наповненні. Тип діастолічного наповнення вважають важливим показником віддаленого прогнозу після перенесеного ІМ, розвитку повторного ІМ або раптової смерті [5]. У хворих 1-ї групи спостерігалось зменшення відношення E/A на 21,4%, 2-ї групи – на 23,2% ($p < 0,05$), у 5 з 18 хворих воно стало менше 1, що свідчило про трансформацію псевдонормального трансмітрального потоку в порушення релаксації. Зміни відношення E/A відбувалися за рахунок зменшення піку E та зростання піку A на 18,8% у хворих 1-ї групи та на 18,5% – 2-ї. DT збільшувався відповідно на 11,3 та 22,5% ($p < 0,05$).

Протягом 2 років постійного лікування досягнуті позитивні зміни діастолічної функції зберігалися в обох групах. При порушенні релаксації збільшення відношення E/A складало 11,2% в 1-й групі та 17,1% – у 2-й відносно вихідних даних ($p < 0,05$). При псевдонормальному типі наповнення відношення E/A продовжувало зменшуватися, зміни склали відповідно 25,6 та 41,5% ($p < 0,05$). Середні значення IVRT та DT зберігалися на рівні, досягнутому протягом першого року. Існують дані [1], що у половини хворих загальної популяції, які перенесли ІМ,

стандартна терапія протягом 2 років також сприяє покращанню діастолічної функції. Навпаки, в 3-й групі відзначено зменшення вдвічі кількості хворих з псевдонормальним трансмітральним потоком відносно вихідних даних. Пік E зменшився на 23,2%, пік A – на 33,4% ($p < 0,05$), що свідчило про підвищення кінцево-діастолічного тиску в ЛШ та збільшення жорсткості міокарда. Вірогідно збільшилися IVRT (на 11%) та DT – на 12,4% ($p < 0,05$). У хворих із псевдонормальним трансмітральним потоком відбувалося подальше поглиблення порушень.

Систолічна функція ЛШ серця протягом першого року лікування суттєво не змінювалася. Встановлено лише тенденцію до збільшення ФВ ЛШ (рисунок) в обох групах. Коливання між середніми значеннями КСО, КДО та їхніх індексів не перевищувало стандартної похибки.

Через 2 роки лікування відзначено більш суттєві зміни систолічної функції у пацієнтів обох груп. У хворих 1-ї групи КСО зменшився на 14,2 мл, ІКСО – на 6,7 мл/м² ($p < 0,05$), КДО та ІКДО – на 8,2 мл та 3 мл/м² відповідно. Відзначено уповільнення процесів ремоделювання ЛШ і зменшення дилатації його порожнини. Середні значення ФВ вірогідно збільшилися – на 6,3% відносно вихідних даних, ΔS – на 9,2% ($p < 0,05$). При цьому у 37,5% хворих з ФВ < 50% зміни скоротливої здатності міокарда були більш суттєвими, збільшення ФВ складало 12% ($p < 0,05$). У хворих 2-ї групи КСО зменшився на 3,9 мл, ІКСО – на 4,6 мл/м² ($p < 0,05$), КДО та ІКДО – на 7,1 мл та 9,6 мл/м² ($p < 0,05$) відповідно. Середні значення ФВ та ΔS суттєво не змінилися, у 30,4% хворих з ФВ < 50% збільшення

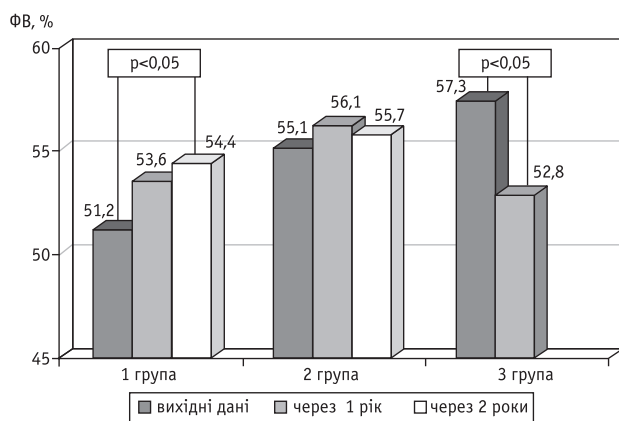


Рисунок. Зміни ФВ ЛШ в динаміці дворічного лікування УЛНЧК, які перенесли ІМ (М±т)

склало 4,1%. У 3-й групі поступово зменшувалася ФВ на 8,7% ($p < 0,05$), ΔS – на 3,7% при збільшенні КСО на 21,3%, КДО на 9%, їхніх індексів відповідно на 17,6 та 8,8% ($p < 0,05$). Приріст КДО > 10 мл зареєстровано у 40% хворих.

Висновки

1. За умов прихильності УЛНЧК до тривалого лікування у постінфарктний період позитивний вплив на структурно-функціональні зміни міокарда досягав максимального значення через 1 рік і далі залишався стабільним або відбувався подальший регрес змін у 85% хворих, при даних в контролі – 24%.

2. Під час тривалого лікування в жодному випадку не зафіксовано прогресування ГЛШ, відзначено достовірне зменшення ТЗС/ЛШ та ТМШП на 0,3 та 0,5 мм у 1-й групі, на 0,5 мм у 2-й ($p < 0,05$) і збільшення їх екскурсії на 0,9 мм ($p < 0,05$) при покращанні скоротливих властивостей міокарда.

3. Закономірним було зменшення вираженості діастолічної дисфункції протягом першого року. Кількість хворих з псевдонормальним трансмітральним кровотоком, який асоціюється з несприятливим перебігом постінфарктного періоду, зменшилася на 8%. Позитивні зміни систолічної функції досягали суттєвого рівня після 2 років лікування.

4. При епізодичному лікуванні, навпаки, відбувалося прогресування ГЛШ серця, підвищення частоти значної гіпертрофії на 16%, погіршення сегментарної скоротливості міокарда, збільшення дилатації лівих камер серця, зростання частоти псевдонормалізації трансмітрального потоку на 22%, зменшення на 8,7% ФВ ЛШ.

5. Результати доплерехокардіографічного моніторингу УЛНЧК, які перенесли ІМ, обґрунтовують доцільність тривалого комбінованого лікування з оптимізацією заходів, спрямованих на підвищення прихильності хворих до лікування.

Список літератури

- Денисюк В.І. Особливості внутрішньосерцевої гемодинаміки в пізній постінфарктний період у поєднанні

з гіпертонічною хворобою, можливості її корекції під впливом стандартної 24-місячної терапії [Текст] / В.І. Денисюк, С.В. Валуєва // Кровообіг та гемостаз. – 2007. – № 3. – С. 48–52.

- Коваленко В.М. Хвороби системи кровообігу: динаміка та аналіз: (Аналітично-статистичний посібник) [Текст] / За ред. В.М. Коваленко, В.М. Корнацького. – К.: [б.в.], 2007. – 111 с.
- Метаболическая терапия как перспективное направление лечения пациентов с ишемической болезнью сердца [Текст] / О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, В.А. Ишук [и др.] // Кровообіг та гемостаз. – 2008. – № 2. – С. 5–15.
- Фактори радіаційної та нерадіаційної природи, що сприяють розвитку інфаркту міокарда в учасників ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи [Текст] / І.М. Хомазюк, О.С. Ковальов, Н.В. Курсіна, Л.М. Овсянникова // Укр. радіол. журн. – 2007. – № 4. – С. 449–454.
- Червонописька О.М. Оцінка структурно-функціональної перебудови лівих камер серця у пацієнтів з постінфарктним кардіосклерозом на ранніх стадіях серцевої недостатності [Текст] / О.М. Червонописька // Укр. кардіол. журн. – 2007. – № 5. – С. 164–165.
- Шиллер Н.Б. Клиническая эхокардиография: 2-е издание. [Текст] / Н.Б. Шиллер, М.А. Осипов. – М.: Практика, 2005. – 344 с.
- Diastolic dysfunction and left atrial volume. Population-Based Study [Text] / A. Pritchett, D. Mahoney, S. Jabsen [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiology. – 2005. – Vol. 45. – P. 87–92.
- Greenberg R. The Multicenter Postinfarction Research Group. Left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction: Results of a prospective multicenter study [Text] / R. Greenberg, P. McMaster, E.M. Dwyer // J. Amer. Coll. Cardiology. – 1984. – Vol. 4. – P. 867–874.
- Jurgensen J.S. The value of risk scores [Text] / J.S. Jurgensen // Heart. – 2006. – V. 92. – P. 1713–1714.
- Prediction of 6 months left ventricular dilatation after myocardial infarction in relation to cardiac morbidity and mortality: Application of a new dilatation model to GISSI-3 data [Text] / P.J. De Kam, G.L. Nicolosi, A.A. Voors [et al.] // Eur. Heart J. – 2002. – Vol. 23. – P. 536–542.
- Schwammenthal E. Association of left ventricular filling parameters assessed by pulsed wave Doppler and color M-mode Doppler echocardiography with left ventricular pathology, pulmonary congestion, and left ventricular end-diastolic pressure [Text] / E. Schwammenthal, B.A. Popescu // Am. J. Cardiol. – 2004. – Vol. 94. – P. 488–491.
- Thygesen K. On behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF. Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction [Text] / K. Thygesen, J.S. Alpert, H.D. White // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 2525–2538.

Особенности изменений доплерэхокардиографических показателей при длительном лечении участников ликвидации последствий Чернобыльской катастрофы, перенесших инфаркт миокарда

И.Н. Хомазюк, Н.В. Курсина

РЕЗЮМЕ. Представлены результаты двухлетнего наблюдения 103 участников ликвидации последствий Чернобыльской катастрофы. Доказана возможность регресса и предупреждения прогрессирования структурно-функциональных изменений миокарда при длительном лечении в постинфарктный период. Стабилизация или последующий регресс изменений установлены у 85% больных при условии приверженности к лечению. Достоверное уменьшение индекса массы миокарда в среднем составило 9 г/м². Положительные изменения диастолической функции левого желудочка сердца начинались на протяжении первого года. Увеличение фракции выброса достигало более существенного уровня через 2 года. Обоснована целесообразность длительной комбинированной терапии с оптимизацией мероприятий, направленных на повышение приверженности больных к лечению.

Ключевые слова: участники ликвидации последствий Чернобыльской катастрофы, инфаркт миокарда, доплерэхокардиографические показатели.

Changes of doppler-echocardiographic parameters at long-term treatment of the Chernobyl disaster clean-up workers after myocardial infarction

I.N. Khomazjuk, N.V. Kursina

SUMMARY. The results of a two-year observation over 103 Chernobyl disaster clean-up workers after myocardial infarction are presented. The possibility of recourse and prevention of the progression of structural-functional changes in the myocardium during long-term post-infarction treatment has been proven. Stabilization or regression of subsequent changes was registered in 85% of the patients who strictly followed treatment. The statistical decrease of the myocardium index mass made average 9 g/m². Positive changes in the diastolic function of the left ventricle were already seen during first year. Increase of the ejection fraction attained the significant level after 2 years. The appropriateness of long-term therapy in combination with optimum measures aiming at strict fulfillment by patients of treatment regimen has been substantiated.

Key words: Chernobyl disaster clean-up workers, myocardial infarction, Doppler-echocardiographic parameters.

Адреса для листування:

Наталія Вікторівна Курсіна
ДУ «Науковий центр радіаційної медицини АМН України»,
Інститут клінічної радіології
03115, Київ, просп. Перемоги, 119–121

УДК 615.003:616.12-008:616-009.8

Т.А. Сікорська

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

Вплив метаболічної терапії на функціональний стан міокарда при фізичному навантаженні у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, поєднаною з хронічною ішемією мозку

АНОТАЦІЯ

Представлено результати обстеження 120 пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ), поєднаною з хронічною ішемією мозку. За таких обставин толерантність до фізичного навантаження знижена. Використання морфолінія-3-метил-1,2,4-тріазоліл-5 тіоацетату (МТ) в комплексній терапії АГ дозволяє усувати різні порушення ритму як у спокої, так і при фізичному навантаженні. Він сприяє більш економній роботі серця під час фізичного навантаження за рахунок раціональнішого використання енергетичних резервів міокардіоцита. Метаболічна терапія із застосуванням МТ зумовлює підвищення толерантності до фізичних навантажень у пацієнтів з АГ, поєднаною з хронічною ішемією мозку.

Ключові слова:

артеріальна гіпертензія, метаболічна терапія, тредміл, фізична працездатність.

Артеріальна гіпертензія (АГ) – одне з найпоширеніших хронічних захворювань людини. Щорічно в закладах охорони здоров'я реєструють 20–25 млн відвідувань із приводу серцево-судинних і судинно-мозкових хвороб, тобто майже кожний третій випадок хвороби, з яким звертаються в лікувально-профілактичні заклади, є патологією системи кровообігу. У 2010 році частота захворювань системи кровообігу становила 5271,8 на 100 тис. населення [5]. За даними офіційної статистики, на теперішній час в Україні на АГ хворіють понад 11 млн людей, що складає близько 30% дорослого населення [6]. АГ суттєво впливає на такі основні показники здоров'я, як захворюваність, тимчасова або стійка втрата працездатності, смертність, тривалість життя, демографічна структура [7]. Тривала АГ призводить до ураження органів-мішеней, у тому числі гіпертрофії та ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ), серцевої недостатності, ураження нирок, мозкового інсульту, хронічної мозкової недостатності тощо [6, 7].

Проби з фізичним навантаженням, або навантажувальні проби (НП), є одним з основних компонентів алгоритмів діагностики та визначення стану пацієнтів із захворюваннями серцево-судинної системи і, зокрема, з ішемічною хворобою серця. Протягом кількох десятиліть традиційним засобом для проведення НП був велоергометр [3]. Але

останнім часом дедалі частіше використовують бігову доріжку – тредміл. В узгоджених рекомендаціях (2002 р.) Американської колегії кардіологів/Американської кардіологічної асоціації (ACC/AHA) тредміл визнано еталонним засобом для проведення НП. Найпоширенішим є протокол, який запропонував американський вчений Роберт Артур Брюс у 1963 р., а також його модифікація з двома послідовними етапами «розігріву» [3]. Величину навантаження, виконаного пацієнтом під час НП, оцінюють за рівнем споживання кисню (VO_2) на 1 кг маси тіла за 1 хв і виражають у метаболічних еквівалентах (МЕТ). Споживання кисню міокардом визначається внутрішньоміокардіальним напруженням стінки (співвідношення добутку тиску й об'єму ЛШ до товщини його стінки), скоротливістю міокарда й частотою серцевих скорочень (ЧСС). Важливим чинником є фоновий рівень метаболізму міокарда [1, 3].

У вітчизняній та зарубіжній літературі відсутні дані про вплив метаболічної терапії на толерантність до фізичного навантаження, функціональний стан серцево-судинної системи та ступінь підвищення артеріального тиску (АТ) під час виконання НП у пацієнтів з АГ, поєднаною з хронічною ішемією мозку. Тредмілєргометрія відіграє принципово важливу роль у визначенні функціонального стану пацієнтів, підборі медикаментоз-

ного лікування та оцінці його ефективності. Впровадження тредмілєргометрії дозволить суттєво підвищити якість обстеження пацієнтів з АГ.

Актуальним напрямком медицини й фармації є створення й впровадження в медичну практику кардіопротекторів, тобто лікарських засобів, які усувають порушення клітинного метаболізму, іонного гомеостазу й функцій мембран кардіоміоцитів, попереджаючи розвиток необоротних наслідків у міокарді [2]. До кардіопротекторів належить метаболічний препарат морфоліній-3-метил-1,2,4-тріазоліл-5 тіоацетат (МТ), що виявляє різнобічну фармакологічну активність і широко застосовується в клінічній практиці для лікування стенокардії та інших захворювань [4].

Мета дослідження – дослідити вплив МТ за його сумісного застосування з карведилолом на функціональний стан серцево-судинної системи і, зокрема, на толерантність до фізичного навантаження та визначити основні геодинамічні показники у хворих з АГ.

Матеріали і методи дослідження

У дослідженні брали участь хворі з есенційною АГ (гіпертонічною хворобою), поєднаною з хронічною ішемією мозку. Використовували клінічні, статистичні та інструментальні методи дослідження: виконували пробу із дозованим фізичним навантаженням – тредмілєргометрію, яку проводили згідно з протоколом Брюса і моніторингом таких гемодинамічних параметрів, як АТ і ЧСС на кожному ступені навантаження та на кожній хвилині відновлення. Толерантність до фізичного навантаження оцінювали за тривалістю проби та кількістю виконаних МЕТ, які характеризують споживання кисню. Тредмілєргометрію проводили на комп'ютерному комплексі стрес-тест навантаження на базі 12-канального електрокардіографа «Cardio PC Professional» та тредмілєргометра «Valiant» виробництва «LODE» (Нідерланди). Залежно від методу лікування пацієнтів було розділено на дві основні групи. Першу групу склали 60 осіб, яким призначали карведилол + МТ (К+МТ), другу – 60 пацієнтів, які приймали карведилол (К). До контрольної групи увійшли 30 осіб. Використовували антигіпертензивний препарат карведилол та метаболічний препарат тіотриазолін. Спостереження за пацієнтами основних груп (К+МТ, К) проводили на початку та через 6 міс лікування.

Статистичний аналіз отриманих результатів здійснювали з використанням методів описової статистики та параметричних і непараметричних критеріїв оцінки статистичної вірогідності. Кількісні дані описували за допомогою медіани, 25-го і 75-го перцентилів (Me [LQ; HQ]). За нормального розподілу даних та за умови рівності дисперсій для порівняння значень до і після лікування застосовано парний критерій Стюдента. Для порівняння двох незалежних значень у разі неправильного розподілу використано критерій Манна–Уїтні, при порівнянні трьох – критерій Краскела–Уоллеса. Для порівняння двох залежних показників застосовано критерій рангових знаків Уїлкоксона. За усіх статистичних методів рівень значущості було прийнято рівним

$p < 0,05$. Для розрахунків використано програми MS Excel 2007 та SPSS 17.0.

Результати дослідження та їх обговорення

Згідно з отриманими даними всі пацієнти добре перенесли антигіпертензивну та метаболічну терапію, але ефективність лікування та ступінь впливу на фізичну працездатність виявилась різною. У пацієнтів першої (К+МТ) та другої (К) груп з АГ, поєднаною з хронічною ішемією мозку, ЧСС до лікування на 17% перевищувала аналогічні показники в контрольній групі (табл. 1, 2). ЧСС до навантаження в групі К+МТ складала 86,8 (77,0;96,0) за 1 хв, в групі К – 86,0 (77,3;95,0), в контрольній групі – 73,5 (64,7;76,0). На другому ступені навантаження (7,1 МЕТ) ЧСС в групі К+МТ була 145 (130,0;150,7) за 1 хв, в групі К – 145 (134,5;153,5), а в контрольній групі – 133,5 (120,5;149,2).

Інотропний резерв та ХР, які характеризують скоротливу здатність міокарда та ступінь фізичної працездатності, були знижені: в контрольній групі – 79,5 (70,76;101,1), у групі К+МТ до лікування 57,0 (41,5;66,0), у групі К до лікування – 55,0 (44,0;66,3). Систолічний АТ (САТ) у спокої в групах дослідження (К+МТ, К) був вищий на 30 мм рт. ст. в порівнянні з показником у контрольній групі, а діастолічний (ДАТ) – вище на 10 мм рт. ст. На другому ступені навантаження САТ в групі К+МТ підвищився до 188 (160,0;199,2) мм рт. ст., в групі К – до 186 (171,3;210,0) мм рт. ст., в контрольній – до 160 (152,5;170,0), а ДАТ – відповідно 100 (90,0;120,0), 100 (90,0;120,0) і 80 (78,0;88,0) мм рт. ст. (див. табл. 1 і 2). Припинили навантаження внаслідок надмірного підвищення АТ 78,8% пацієнтів групи К+Т та 71,6% – групи К, всього 11,7% (К+МТ) і 10% (К) досягли субмаксимальної ЧСС. Під час проведення проби з дозованим фізичним навантаженням суправентрикулярні та шлуночкові порушення ритму виявлено у 75% пацієнтів групи К+Т та у 68,3% – групи К. Надмірне підвищення ЧСС відзначено у 58,3% хворих групи К+МТ та у 68,3% – групи К на початку лікування (табл. 3).

Після проведеного лікування показники АТ в основних групах (К+МТ, К) у спокої істотно не відрізнялись від таких у контрольній. Слід відзначити позитивну динаміку показників АТ на фоні фізичного навантаження. В обох досліджуваних групах темпи приросту САТ і ДАТ у відповідь на фізичне навантаження були більш плавними та адекватними. Найвираженішу динаміку показника спостерігали в групі К+МТ. Під впливом застосування тіотриазоліну на другому ступені фізичного навантаження (виконувана робота складала 7,1 МЕТ) показники САТ у групі К+МТ були вірогідно нижчими, ніж у групі К. На другому ступені САТ (К+МТ) був нижчим на 20,5%, а САТ (К) – на 14,9% у порівнянні з аналогічними показниками до лікування. Так, САТ-2 в групі К+МТ дорівнював 156 (155,0;160,0) мм рт. ст., а в групі К – 161 (156,0;170,0) мм рт. ст. ($p = 0,002$). Ця тенденція зберігалась на третьому ступені навантаження (10,2 МЕТ): САТ у групі К+Т знизився на 8%, а в групі К – на 6,3% ($p = 0,025$) (див. табл. 2). Така сама спрямованість змін

була характерна і для показників ЧСС (див. табл. 1). У спокої ЧСС вірогідно не відрізнялась від показників у контрольній групі, а в порівнянні із значеннями ЧСС до

лікування знизилась в групі К+МТ на 16,9%, а в групі К – на 17,8%. У групі пацієнтів, які приймали тіотриазолін, на другому ступені навантаження приріст ЧСС був меншим

Показники ЧСС при виконанні проби з дозованим фізичним навантаженням в динаміці лікування у пацієнтів усіх груп, Ме (LQ; HQ), n, p, % Таблиця 1

Показник, за 1 хв	Контрольна група (n=30)	К+МТ (n=60)			К (n=60)			p (К+Т, Т) після лікування
		До лікування	Після лікування	%, p	До лікування	Після лікування	%, p	
ЧСС-0	73,5 (64,7; 76,0)	86,8* (77,0; 96,0)	74,2 (65,0; 83,3)	-16,9% p<0,001*	86,0* (77,3; 95,0)	73,0 (65,2; 77,0)	-17,8% p<0,001*	p=0,904
ЧСС-1 (4,6 МЕТ)	110,0 (91,3; 127,3)	129,4* (120,0; 142,4)	115,7 (100,5; 124,0)	-11,8% p<0,001*	130,0* (121,5; 144,0)	120,0 (112,0; 126,5)	-8,3% p<0,001*	p=0,025*
ЧСС-2 (7,1 МЕТ)	133,5 (120,5; 149,2)	145,0* (130,0; 150,7)	125,0* (117,5; 130,0)	-16,0% p<0,001*	145,0* (134,5; 153,5)	133,0 (123,7; 138,7)	-9,0% p<0,001*	p=0,010*
ЧСС-3 (10,2 МЕТ)	146,6 (134,0; 170,0)	155,0* (153,0; 155,0)	140,0 (134,0; 145,0)	-10,7% p<0,001*	152,0 (150,0; 153,5)	148,0 (143,0; 154,0)	-2,7% p<0,001*	p=0,009*
ЧСС _{макс}	154,5 (142,2; 176,0)	144,0* (130,0; 152,7)	152,0 (142,7; 152,0)	+5,5% p=0,653	143,0* (133,7; 155,25)	145,0 (142,7; 152,7)	+1,3 p=0,243	p<0,001*
Хронотропний резерв (ХР)	79,5 (70,7; 101,0)	57,0* (41,5; 66,0)	73,0 (64,5; 82,0)	+28,0% p<0,001*	55,0* (44,0; 66,3)	68,0* (56,7; 74,2)	+23,6% p<0,001*	p=0,013

Примітки. Тут і в табл. 2 і 3: * – p<0,05 в порівнянні з показником у контрольній групі; ^ – p<0,05 в порівнянні з показником в основних групах (К+МТ, К) до лікування.

Показники АТ при виконанні проби з дозованим фізичним навантаженням в динаміці лікування у пацієнтів усіх груп, Ме (LQ; HQ), n, p, % Таблиця 2

Показник, мм рт. ст.	Контрольна група (n=30)	К+МТ (n=60)			К (n=60)			p (К+МТ, Т) після лікування
		До лікування	Після лікування	%, p	До лікування	Після лікування	%, p	
САТ	120,0 (110,0; 120,0)	150,0 (147,3; 150,0)	125,0 (120,0; 128,5)	-20,0% p<0,001*	150,0 (140,0; 150,0)	125,0 (120,0; 126,75)	-20,0% p<0,001*	p=0,678
ДАТ-0	80,0 (72,5; 88,8)	90,0 (85,0; 90,0)	77,0 (70,0; 80,0)	-16,8% p<0,001*	90,0 (80,0; 95,0)	74,0 (70,0; 80,0)	-20,2% p<0,001*	p=0,636
САТ-1 (4,6 МЕТ)	140,0 (140,0; 150,0)	180,0 (160,0; 197,0)	140,0 (140,0; 150,0)	-28,0% p<0,001*	180,0 (160,0; 200,0)	148,0 (139,3; 150,0)	-21,6% p<0,001*	p=0,012*
ДАТ-1 (4,6 МЕТ)	80,0 (80,0; 90,0)	95,0 (90,0; 100,0)	80,0 (75,0; 80,0)	-18,75% p<0,001*	95,0 (90,0; 100,0)	79,0 (75,0; 80,0)	-20,2% p<0,001*	p=0,856
САТ-2 (7,1 МЕТ)	160,0 (152,5; 170,0)	188,0 (180,7; 192,2)	156,0 (155,0; 160,0)	-20,5% p<0,001*	186,0 (171,3; 210,0)	161,0 (156,0; 170,0)	-14,9% p<0,001*	p=0,002*
ДАТ-2 (7,1 МЕТ)	80,0 (80,0; 88,0)	100,0 (90,0; 120,0)	80,0 (80,0; 85,0)	-25,0% p<0,001*	100,0 (90,0; 110,0)	80,0 (80,0; 85,0)	-25,0% p<0,001*	p=0,774
САТ-3 (10,2 МЕТ)	170,0 (160,0; 180,0)	189,5 (177,3; 200,0)	175,0 (168,5; 192,2)	-8,0% p<0,001*	195,0 (182,5; 207,5)	183,0 (171,3; 190,0)	-6,5% p<0,001*	p=0,025*
ДАТ-3 (10,2 МЕТ)	80,0 (75,0; 90,0)	96,0 (93,0; 99,0)	85,0 (80,0; 90,0)	-12,9% p<0,001*	98,0 (93,7; 101,3)	90,0 (81,3; 90,0)	-8,8% p<0,001*	p=0,025*
САТ макс	180,0 (176,3; 183,8)	197,0 (178,0; 220,0)	175,0 (173,54; 180,0)	-12,5% p<0,001*	200,0 (175,0; 220,0)	175,0 (170,0; 182,5)	-14,2% p<0,001*	p=0,586
ДАТ макс	85,0 (80,0; 90,0)	98,0 (90,0; 106,3)	85,0 (80,0; 90,0)	-15,3% p<0,001*	98,0 (90,0; 105,0)	85,0 (80,0; 90,0)	-15,3% p<0,001*	p=0,514
ІР	65 (50,0; 73,8)	45,0 (30,0; 60,0)	55,0 (46,5; 65,0)	+22,0% p<0,001*	43,0 (30,0; 64,0)	56,0 (46,7; 58,5)	+27,9% p<0,001*	p=0,343

Таблиця 3

Показники толерантності до фізичного навантаження при виконанні проби з дозованим фізичним навантаженням в динаміці лікування у пацієнтів усіх груп, Ме (LQ; HQ), n, p, %

Показник	Контроль-на група (n=30)	К+МТ (n=60)			К, n=60			p (К+МТ, Т) після лікування
		До лікування	Після лікування	%, p	До лікування	після лікування	%, p	
Загальний час навантаження, хв	9,8 (7,4; 10,2)	4,75* (3,20; 6,00)	9,08 (7,2; 10,0)	+91,2% p<0,001*	4,67* (3,20; 6,11)	7,80 (6,12; 9,09)	+67,0% p<0,001*	p=0,047*
Виконано МЕТ	10,2 (10,2; 10,6)	5,92* (4,60; 7,10)	10,2 (10,2; 10,4)	+72,9% p<0,001*	5,65* (4,60; 7,10)	8,7* (7,10; 10,2)	+53,9% p<0,001*	p<0,001*

на 7% в порівнянні з показником у групі пацієнтів, які не отримували метаболічної терапії. На третьому ступені навантаження ЧСС у пацієнтів, які приймали тіотриазолін, була меншою на 8%, ніж показник у групі К (p=0,009). Максимальною досягнута ЧСС була на 4,2% вищою в групі К+МТ (p<0,001). Приріст ХР у групі К+МТ був більшим і складав 28,0%, а в групі К – 23,6% (p=0,013), але достовірної різниці в показниках інотропного резерву між двома основними групами після лікування не виявлено (див. табл. 1).

Показники фізичної працездатності до лікування в групах спостереження (К+МТ, К) були знижені в порівнянні з такими у контрольній групі. Загальний час навантаження до лікування в групі К+МТ склав 4,75 хв, в групі К – 4,67 хв, в контрольній – 9,8 хв. У переважній більшості пацієнтів груп К+МТ і К (76,8%) виявлено низьку толерантність до фізичного навантаження, в групі К+МТ було виконано 5,92 МЕТ, в групі К – 5,65 МЕТ. Під впливом МТ основні показники толерантності до фізичного навантаження (загальний час навантаження, кількість МЕТ) мали найвираженішу позитивну динаміку. Як видно з табл. 3, загальний час навантаження після лікування в групі К+МТ був більшим на 24,2% в порівнянні з показником у групі К (p=0,047). Така сама спрямованість змін була характерна і для кількості виконаних МЕТ, які в групі К+МТ були більшими на 19,0% в порівнянні з показником у групі К (p<0,001*) (див. табл. 3). Всього в групі К+МТ було виконано 10,2 МЕТ (+72,9%), а в групі К – 8,7 МЕТ (+53,9%).

Під час виконання проби з дозованим фізичним навантаженням до лікування надмірне підвищення АТ спостерігали у 47 (78,8%) пацієнтів групи К+МТ та у 43 (71,6%) – групи К. Запаморочення, втома і задишка були причиною зупинення проби у 96,6% пацієнтів групи К+МТ та у 95% – групи К. Субмаксимальної ЧСС досягли лише 2 (3,3%) пацієнти групи К+Т та 3 (4,9%) – групи К. Надмірне підвищення ЧСС відзначено у 35 (58,3%) пацієнтів групи К+МТ та у 38 (63,3%) – групи К. Суправентрикулярні та шлуночкові порушення ритму виявлено у 75% хворих групи К+МТ та у 68,3% – групи К.

Аналіз даних показав, що в усіх хворих виявлено позитивні зміни показників, але найбільш виражене їх покращання відзначено у групі пацієнтів, які отримували тіотриазолін. У групі К+МТ субмаксимальної ЧСС досягнуто на 33,6% більше, ніж у групі К (p<0,001). У групі К+МТ зареєстровано на 21,4% менше порушень ритму,

ніж у групі К (p=0,005). Також сприятливу динаміку спостерігали відносно АТ під час фізичного навантаження. В обох групах результати статистично не відрізнялись і надмірного підвищення АТ, тобто гіпертензивної реакції, під час навантаження не відзначено.

Препарати, які впливають на гемодинамічні показники (АТ і ЧСС), наприклад карведилол, ефективні у пацієнтів з АГ, але фактично вони не захищають клітини міокарда від пошкодження внаслідок ремодювання. Завдяки унікальній структурі молекули, МТ має властивості як прямого, так і непрямого кардіопротектора. Він діє безпосередньо як метаболічний препарат, нормалізуючи енергетичні процеси в кардіоміоциті, і опосередковано, справляючи антиагрегантний та метаболічний ефект, завдяки чому знижується навантаження на міокард. В основі ефективності препарату лежить його здатність знижувати ступінь пригнічення окислювальних процесів у циклі Кребса, підсилювати компенсаторну активацію анаеробного гліколізу, збільшувати внутрішньоклітинний фонд АТФ (за рахунок збереження окислювальної продукції енергії на трикарбоновій ділянці та впливу на активацію дикарбонової ділянки) та стабілізувати метаболізм клітини.

Висновки

1. Використання МТ в комплексній терапії АГ дозволяє усувати різні порушення ритму як у спокої, так і при фізичному навантаженні.
2. МТ сприяє більш економній роботі серця при фізичному навантаженні за рахунок раціональнішого використання енергетичних резервів міокардіоцита.
3. Метаболічна терапія МТ сприяє підвищенню толерантності до фізичних навантажень у пацієнтів з АГ, поєднаною з хронічною ішемією мозку.
4. Препарат добре переноситься і не виявляє побічних ефектів, тому його можна застосовувати в комплексній терапії АГ, поєднаної з хронічною ішемією мозку.

Список літератури

1. Аронов Д.М. Функциональные пробы в кардиологии / Д.М. Аронов, В.П. Лупанов. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 296 с.
2. Волошин Н.А. Клиническое применение Тиотриазолина для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. Главы из монографии «Тиотриазолин. Тиоцетам. Тиодарон» / Н.А. Волошин, В.А. Визир,

- И.Н. Волошина // Новости медицины и фармации. – 2007. – № 14–16 (интернет-версия).
3. Жарінов О.Й. Навантажувальні проби в кардіології / О.Й. Жарінов, В.О. Куць, Н.В. Тхор. – К.: Медицина світу, 2006. – 89 с.
 4. Метаболические кардиопротекторы: фармакологические свойства и применение в клинической практике: Метод. рекомендации / В.А. Визир, И.Н. Волошина, Н.А. Волошин и др. – ЗГМУ, 2006. – 13 с.
 5. Підсумки діяльності у сфері охорони здоров'я України за перше півріччя 2010 року / За ред. Першого заступника Міністра охорони здоров'я України Лазоринця В.В. – К.: МОЗ України, 2010. – 93 с.
 6. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії / Є.П. Свіщенко, А.Є. Багрій, В.М. Коваленко та ін. (Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів) // Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії (4-те вид., випр. і доп.). – Ін-т кардіології АМН України. – К., 2008. – 86 с.
 7. Руководство по кардиологии / Под ред. В.Н. Коваленко. – К.: Морион, 2008. – 1424 с.
 8. Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение / И.А. Мазур, Н.А. Волошин, И.С. Чекман и др. – Запорожье, 2005. – 160 с.

Влияние метаболической терапии на функциональное состояние миокарда при физической нагрузке у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с хронической ишемией мозга

Т.А. Сикорская

РЕЗЮМЕ. Представлены результаты обследования 120 пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с хронической ишемией мозга. При таких обстоятельствах толерантность к физической нагрузке снижена. Использование морфолина-3-метил-1,2,4-триазаолил-5 тиацетата (МТ) в комплексной терапии АГ позволяет устранять различные нарушения ритма как в покое, так и при физической нагрузке. Он способствует более экономной работе сердца при физической нагрузке за счет более рационального использования энергетических резервов кардиомиоцита. Метаболическая терапия МТ обуславливает повышение толерантности к физическим нагрузкам у пациентов из АГ в сочетании с хронической ишемией мозга.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболическая терапия, тредмил, физическая работоспособность.

Effect of metabolic therapy on myocardium functioning during exercise in patients with arterial hypertension and chronic cerebral ischemia

T.A. Sikorskaya

SUMMARY. The study presents the results of the survey of 120 patients with arterial hypertension and chronic cerebral ischemia. Hypertension combined with chronic cerebral ischemia reduces exercise tolerance. When used in complex therapy, the morpholine-3-methyl-1,2,4-5-triazolil tyoatsetat (MT) has allowed adjust arrhythmias, both at rest and during exercise. This agent has promoted more economical heart functioning during exercise, due to a more rational use of cardiomyocyte energy reserves. Metabolic therapy with MT increases tolerance to physical stress in the patients with hypertension+ chronic cerebral ischemia.

Key words: hypertension, metabolic therapy, treadmill, exercise performance.

Адреса для листування:

Сікорська Тетяна Анатоліївна
Національний медичний університет ім О.О. Богомольця
01004, Київ, бульв. Шевченка, 13

Ю в і л е й

8 серпня 2011 р. виповнюється 50 років з дня народження головного наукового співробітника відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», доктора медичних наук, професора, заступника головного редактора журналу «Кровообіг та гемостаз» Валерія Броніславовича Шатило.

Після закінчення з відзнакою Київського медичного інституту ім. О.О. Богомольця в 1984 р. В.Б. Шатило був зарахований до клінічної ординатури за спеціальністю «внутрішні хвороби» у відділення клінічної фізіології та патології внутрішніх органів Інституту геронтології АМН СРСР. Після її закінчення у 1986 р. Вченою радою Інституту був рекомендований на наукову роботу. Вся його подальша наукова та лікарська діяльність пов'язана з Інститутом геронтології (тепер ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН»), де він пройшов шлях від молодшого до головного наукового співробітника.

У становленні В.Б. Шатило як талановитого вченого, дослідника, висококваліфікованого лікаря вирішальну роль зіграли його вчителі, академіки Д.Ф. Чеботарьов та О.В. Коркушко, які з перших кроків його наукового шляху уважно стежили за зростанням молодого вченого і лікаря.

У 1989 р. В.Б. Шатило захистив кандидатську дисертацію на тему «Вікові зміни вегетативної регуляції хронотропної функції серця». У цій роботі показано, що з віком спостерігається закономірне зниження тону вегетативної нервової системи зі зміщенням відносного балансу у бік переваги симпатичної нервової системи. Розроблені формули для визначення функціонального віку системи вегетативної регуляції серцевого ритму.

Для наукового пошуку В.Б. Шатило характерним завжди був фізіологічний напрямок досліджень. Результатом цього стало вивчення вікових особливостей стресових реакцій та можливих шляхів їх обмеження у людей похилого віку. У 2001 р. В.Б. Шатило успішно захистив докторську дисертацію «Механізми зниження стійкості людей літнього віку до дії стресових чинників та можливі шляхи корекції».

В результаті цих досліджень показано, що зниження опірності до дії стресорного чинника характеризується гіперреактивністю гіпофізарно-надниркової, симпатичної нервової і серцево-судинної систем (ССС) з переважанням пресорних судинних реакцій у людей похилого віку. Встановлена роль вікових змін вегетативної та барорефлекторної регуляції ССС в формуванні надмірної стрес-реакції її при фізичних і психоемоційних навантаженнях. Неадекватна реакція ССС на дію психоемоційного чинника у людей похилого віку зумовлена також такими характерологічними особливостями, як підвищена тривожність, наявність тривожно-депресивних та іпохондричних порушень. Визначена ефективність різних груп фармакологічних препаратів (бета-адре-



ноблокаторів, антагоністів кальцію, альфа-адреноблокаторів, інгібітора ангіотензин-перетворюючого ферменту, тканинних препаратів, комплексу метаболічних препаратів) в обмеженні стресових реакцій ССС на фізичні і психоемоційні навантаження. Показана ефективність тривалих фізичних тренувань в обмеженні стресових реакцій ССС у похилому віці.

У дослідженнях В.Б. Шатило велику увагу приділяється розробці засобів попередження прискореного старіння людини. Вивчена ефективність тканинних препаратів – спленіну, тималіну, епіталаміну, екстракту плаценти – та різних комплексів метаболічних препаратів у людей з ознаками прискореного старіння організму. Показано, що ці геропротектори мають як загальну, так і специфічну дію на організм. Курсове і, особливо, тривале застосування тканинних препаратів і геропротекторних комплексів зменшує функціональний вік ССС, сповільнює вікові зміни фізичної працездатності і загального функціонального стану організму, покращує тканинний кисневий обмін. З врахуванням отриманих результатів розроблені схеми застосування тканинних препаратів і метаболічних комплексів для попередження прискореного старіння, визначені показання до призначення та критерії оцінки їхньої ефективності.

З метою сповільнення темпу вікових змін, розроблені нові підходи до оптимізації режиму фізичних тренувань у

людей похилого віку. Отримали наукове обґрунтування критерії вибору інтенсивності і тривалості фізичних навантажень, які були покладені в основу створення індивідуалізованих програм довготривалих тренувань. Показано, що за результатами 3-річного спостереження індивідуалізовані курси фізичних тренувань сповільнювали вікові зміни ССС, фізичної працездатності, зменшували функціональний вік ССС, що переконливо свідчить про геропротекторну спрямованість ефекту тренувань, розпочатих навіть у похилому віці.

Піонерським напрямом робіт останніх років В.Б. Шатило є вивчення регуляторних функцій мелатоніну та пептидних чинників епіфізу. Дана характеристика вікових змін функціонального стану епіфізу при старінні та асоційованої з віком патології. Вивчений взаємозв'язок між мелатонінотворюючою функцією епіфізу та адаптаційними можливостями людей похилого віку, показниками їх фізичної та психомоторної працездатності. Ці дослідження підсумовані у монографії «Пинеальная железа: пути коррекции при старении» (2006). Разом зі співавторами О.В. Коркушко, В.Х. Хавінсоном ця робота відзначена премією НАН України ім. Д.Ф. Чеботарьова.

В.Б. Шатило є автором та співавтором більше 300 наукових праць, у тому числі 4 монографій, серед яких «Пептидные препараты тимуса и эпифиза в профилактике ускоренного старения» (2002); «Анализ вариабельности ритма сердца в клинической практике» (2002); «Передчасне старіння. Фактори ризику. Діагностика. Засоби попередження. Метаболічна терапія» (2003); «Пинеальная железа: пути коррекции при старении» (2006).

Під керівництвом В.Б. Шатило підготовано 4 кандидатські дисертації кардіологічного та гастроентерологічного профілю. Зараз В.Б. Шатило є науковим керівником 2 кандидатських та консультантом 2 докторських дисертаційних робіт.

Багатогранну наукову, лікувальну і педагогічну діяльність В.Б. Шатило поєднує з великою організаційною роботою. Біля 10 років він завідував загальнотерапевтичним відділенням клініки ДУ «Інститут геронтології НАМН України ім. Д.Ф. Чеботарьова», а тепер продовжує опікуватись ним як науковий консультант. Організовує та координує наукові дослідження, які проводяться у відділі клінічної фізіології та патології внутрішніх органів на базі загальнотерапевтичного відділення. Очолює комісію з питань етики ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України». Останні 5 років В.Б. Шатило є заступником головного редактора журналу «Кровообіг та гемостаз».

При спілкуванні з хворими та колегами завжди проявляє себе чуйною, уважною, доброзичливою людиною. Є чудовим лікарем. Завжди розділяє радощі та негаразди людей, що його оточують.

Своє п'ятидесятиріччя В.Б. Шатило зустрічає у розквіті творчих сил, наукових планів та плодотворних ідей. Колектив відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», редколегія журналу «Кровообіг та гемостаз» щиро вітають Валерія Броніславовича з ювілеєм і бажають йому доброго здоров'я, довголіття, творчого натхнення, нових успіхів і звершень на царині геронтологічної науки.

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