

Українська асоціація «Мікроциркуляція, гемореологія, тромбоутворення»

№ 3–4' грудень 2011 (33–34)

Періодичність: 4 рази на рік
Заснований у вересні 2003 року
УДК 612.11/.16(05)

Кровообіг та гемостаз
Науково-практичний журнал

Засновники

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

Рекомендовано до друку

Вченою радою Державної установи
«Інститут геронтології АМН України»
(протокол № 9 від 23.12.2011 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. 13,02. Зам. № 188/1.

Надруковано в

ТОВ «АЯКС ПРІНТ»

04074, м. Київ, вул. Бережанська, 4

Кровообіг та гемостаз

Кровообращение и гемостаз

Circulation and haemostasis

Науково-практичний журнал

Головний редактор

О.В. Коркушко

Заступники головного редактора

В.Ю. Лішневська, В.Б. Шатило

Редакційна колегія

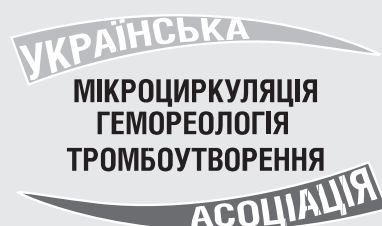
К.М. Амосова, О.Я. Бабак, В.В. Безруков, Г.В. Дзяк, Д.Д. Зербино,
В.М. Коваленко, Є.Л. Мачерет, В.З. Нетяженко, В.Ф. Сагач

Редакційна рада

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

Відповідальний секретар

В.О. Іщук



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

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

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

Матеріали друкуються українською,
російською та англійською мовами.
Рукописи рецензуються

ЗМІСТ

В.А. Візір, О.Є. Березін

Діагностичне та прогностичне значення елевачії циркулюючого D-димеру в пацієнтів із тромбоемболією легеневої артерії

5

Л.Г. Воронков, Т.В. Наземець, А.В. Ляшенко, Т.І. Гавриленко

Предиктори відсутності позитивної динаміки рівня циркулюючого амінотермінального фрагмента промозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) впродовж стаціонарного лікування пацієнтів із декомпенсованою хронічною серцевою недостатністю

11

С.В. Валуєва

Особливості внутрішньосерцевої гемодинаміки та клініко-інструментальні предиктори розвитку хронічної серцевої недостатності після перенесеного гострого інфаркту міокарда

15

Л.Г. Воронков, О.О. Луцак, П.М. Бабич, А.В. Ляшенко, М.В. Бичко

Предиктори покращання якості життя у хворих з декомпенсованою хронічною серцевою недостатністю

19

О.Я. Королюк, О.М. Радченко, Л.О. Горбач, М.О. Горбач

Особливості діагностики вперше виявленої гіперглікемії у пацієнтів з ішемічною хворобою серця

23

В.К. Ташук, Т.О. Ілашук, І.І. Ілашук,

Н.А. Турубарова-Леунова

Реєстр гострого інфаркту міокарда, ускладненого гострою лівошлуночковою недостатністю: клініко-інструментальні маркери оцінки перебігу

29

В.Ю. Лішневська, Л.А. Бодрецька, І.С. Коренькова, А.Ю. Галецький

Особливості перебігу ішемічної хвороби серця у літньому віці залежно від наявності первинної і вторинної аспіринорезистентності

34

І.М. Хомазюк, О.М. Настіна

Добове моніторування електрокардіограми в діагностиці ішемії міокарда в учасників ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи зі стабільною стенокардією

40

Ю.О. Сняченко, О.А. Штутін, О.В. Сняченко, Т.В. Анікеєва

Ендотеліальна дисфункція судин при атеросклерозі артерій та зв'язок з адсорбційними властивостями крові

47

І.І. Андрушко, А.П. Король, Т.В. Талаєва

Біохімічні порушення в крові, міокарді і судинній стінці в умовах експериментальної гіпергомоцистеїнемії, їхнє патогенетичне значення та можливості фармакологічної корекції

52

К.О. Ситник, О.М. Ковальова

Порушення функції зовнішнього дихання та стан системи азоту оксиду у хворих з артеріальною гіпертензією та ожирінням

59

О.Б. Сусла, І.Р. Мисула, А.І. Гоженко

Структурно-функціональні зміни ендотелію і кальциноз серцевих клапанів у пацієнтів із хронічною хворобою нирок до проведення діалізу

64

О.В. Сняченко, О.В. Делятин, О.О. Сосновська

Реологічні властивості сироватки крові та ендотеліальна дисфункція судин при псоріазі

69

В.Є. Кондратюк, Л.М. Єна

Електрична негомогенність міокарда у пацієнтів з гіпертонічною хворобою у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу

74

В.В. Поворознюк, О.І. Нішкумай, В.А. Строїло, Н.Г. Строїло

Зміна структурно-функціонального стану кісткової тканини у пацієнтів з облітеруючим атеросклерозом артерій нижніх кінцівок

84

Ю.А. Чорна

Клінічні показники системи кровообігу та ортостатичні реакції артеріального тиску на етапах терапії аміодароном у пацієнтів з постійною формою фібриляції передсердь

88

В.С. Потаскалова, М.М. Селюк, А.П. Бурлака, М.В. Хайтович

Пошкодження мітохондріальної ДНК активними формами кисню у пацієнтів із серцево-судинною патологією, які працюють в умовах впливу електромагнітного випромінювання надвисокочастотного діапазону

94

О.М. Біловол, І.І. Князькова

Серцеві глікозиди в лікуванні серцевої недостатності

99

Л.В. Журавльова, І.А. Ільченко

Особливості розвитку аритмій при гіпертонічній хворобі залежно від зміни геометричної моделі серця та наявності цукрового діабету

106

СОДЕРЖАНИЕ

В.А. Визир, А.Е. Березин Диагностическое и прогностическое значение элевации циркулирующего D-димера у пациентов с тромбозом легочной артерии	5	И.И. Андрушко, А.П. Король, Т.В.Талаева Биохимические изменения в крови, миокарде и сосудистой стенке при экспериментальной гипергомоцистеинемии, их патогенетическое значение и возможности фармакологической коррекции	52
Л.Г. Воронков, Т.В. Наземец, А.В. Ляшенко, Т.И. Гавриленко Предикторы отсутствия положительной динамики уровня циркулирующего аминотерминального фрагмента промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в процессе стационарного лечения пациентов с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью	11	К.А. Сытник, О.Н. Ковалева Нарушения функции внешнего дыхания и состояние системы азота оксида у больных с артериальной гипертензией и ожирением	59
С.В. Валуева Особенности внутрисердечной гемодинамики и клинко-инструментальные предикторы развития хронической сердечной недостаточности после перенесенного острого инфаркта миокарда	15	А.Б. Сусла, И.Р. Мисула, А.И. Гоженко Структурно-функциональные изменения эндотелия и кальциноз сердечных клапанов у пациентов с хронической болезнью почек до проведения диализа	64
Л.Г. Воронков, Е.А. Луцак, П.Н. Бабич, А.В. Ляшенко, М.В. Бычко Предикторы улучшения качества жизни у пациентов с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью	19	О.В. Синяченко, О.В. Делятин, О.А. Сосновская Реологические свойства сыворотки крови и эндотелиальная дисфункция сосудов при псориазе	69
О.Я. Королюк, О.М. Радченко, Л.О. Горбач, М.О. Горбач Особенности диагностики впервые выявленной гипергликемии у пациентов с ишемической болезнью сердца	23	В.Е. Кондратюк, Л.М. Ена Электрическая негетогенность миокарда у пациентов с гипертонической болезнью и сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа	74
В.К. Ташук, Т.А. Илашук, И.И. Илашук, Н.А. Турбарова-Леунова Регистр острого инфаркта миокарда, осложненного острой левожелудочковой недостаточностью: клинко-инструментальные маркеры оценки течения	29	В.В. Поворознюк, О.И. Нишкумай, В.А. Строило, Н.Г. Строило Изменение структурно-функционального состояния костной ткани у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей	84
В.Ю. Лишневецкая, Л.А. Бодрецкая, И.С. Коренькова, А.Ю. Галецкий Особенности течения ишемической болезни сердца в пожилом возрасте в зависимости от наличия первичной и вторичной аспиринорезистентности	34	Ю.А. Черная Клинические показатели системы кровообращения и ортостатические реакции артериального давления на этапах терапии амиодароном у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий	88
И.Н. Хомазюк, Е.М. Настина Суточное мониторирование электрокардиограммы в диагностике ишемии миокарда у участников ликвидации последствий Чернобыльской катастрофы со стабильной стенокардией	40	В.С. Потаскалова, М.Н. Селюк, А.П. Бурлака, Н.В. Хайтович Повреждение митохондриальных ДНК активными формами кислорода у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, которые работают в условиях воздействия электромагнитного излучения сверхвысокочастотного диапазона	94
Ю.О. Синяченко, А.А. Штутин, О.В. Синяченко, Т.В. Аникеева Эндотелиальная дисфункция сосудов при атеросклерозе артерий и связь с адсорбционными свойствами крови	47	А.Н. Беловол, И.И. Князькова Сердечные гликозиды в лечении сердечной недостаточности	99
		Л.В. Журавлева, И.А. Ильченко Особенности развития аритмий при гипертонической болезни в зависимости от изменения геометрической модели сердца и наличия сахарного диабета	106

CONTENTS

V.A. Vizir, A.E. Berezin

Diagnostic and prognostic significance of elevation of circulating D-dimer in the patients with pulmonary embolism

5

L.G. Voronkov, T.V. Nazemets, A.V. Lyashenko, T.I. Gavrilenko
Predictors of the lack of positive dynamic in levels of N-terminal pro B-type natriuretic peptide during in-hospital treatment of patients with decompensated chronic heart failure

11

S.V. Valueva

Intra-cardiac hemodynamic and clinical-instrumental predictors of chronic heart failure after acute myocardial infarction

15

L.G. Voronkov, O.O. Lutsak, P.M. Babych, A.V. Lyashenko, M.V. Bychko

Predictors of life quality improvement in patients with decompensated congestive heart failure

19

O.Y. Korolyuk, O.M. Radchenko, L.O. Horbach, M.O. Horbach
Diagnostic approach to patients with ischemic heart disease and newly detected hyperglycemia

23

V.K. Tashchuk, T.O. Ilashchuk, I.I. Ilashchuk, N.A. Turubarova-Leunova

Registry of acute myocardial infarction complicated with acute left ventricle heart failure: clinical and instrumental markers of disease severity

29

V.Y. Lishnevskaya, L.A. Bodretskaya, I.S. Korenkova, A.U. Galetsky

Coronary heart disease in elderly depending on availability primary and secondary aspirin resistance

34

I.N. Khomazjuk, E.M. Nastina

24-hour electrocardiogram monitoring in diagnosis of miocardial ischemia in the Chernobyl disaster clean-up workers with stable angina pectoris

40

Yu.O. Sinyachenko, A.A. Shtutin, O.V. Sinyachenko, T.V. Anikeeva

Endothelium vessel dysfunction in atherosclerosis of arteries and affinity with blood adsorption properties

47

I.I. Andrushko, A.P. Korol, T.V. Talaieva

Biochemistry changes in the blood, myocardium and vascular wall at experimental hyperhomocysteinemia: their pathogenic significance and pharmacological correction

52

K.O. Sytnik, O.M. Kovaleva

External breathing function disorders and nitric oxide system in obese patients with arterial hypertension

59

O.B. Susla, I.R. Mysula, A.I. Gozhenko

Structural-functional changes of endothelium and heart valve calcinosis in the pre-dialysis patients with chronic kidney disease

64

O.V. Sinyachenko, O.V. Delyatin, O.O. Sosnovska

Blood serum rheologic properties and endothelial dysfunction of vessels at psoriasis

69

V.Ye. Kondratiuk, L.M. Yena

Electrical non-homogeneity of the myocardium in patients with hypertensive disease and concomitant type 2 diabetes mellitus

74

V.V. Povoroznyuk, O.I. Nishkumay, V.A. Stroilo, N.G. Stroilo
Impaired bone turnover and low bone mineral density in patients with peripheral arterial disease

84

Yu.A. Chorna

Clinical indices of blood circulation and blood pressure orthostatic reactions in response to Amiodarone therapy in patients with stable atrial fibrillation

88

V.S. Potaskalova, M.N. Seliuk, A.P. Burlaka, N.V. Khaitovych
Damage of mitochondrial DNA by active oxygen forms in patients with cardiovascular pathology working under ultra high frequency electromagnetic radiation

94

A.N. Belovol, I.I. Knyazkova

Cardiac glycosides in heart failure

99

L.V. Zhuravlyova, I.A. Ilchenko

Peculiarities of the development of arrhythmias in patients with hypertensive disease depending on changes of heart geometrical model and presence of diabetes mellitus

106

УДК 616.131-005:7-07-08

В.А. Визир, А.Е. Березин

Запорожский государственный медицинский университет

Диагностическое и прогностическое значение элевации циркулирующего D-димера у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии

АННОТАЦИЯ

В обзоре рассматриваются современные представления о месте и роли D-димера как маркера гиперкоагуляции у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии. Обсуждаются перспективы мониторингирования уровня D-димера в крови у пациентов с высоким риском возникновения тромбоэмболических осложнений. Приводятся сведения о перспективах использования мультимаркерной диагностики в целях повышения специфичности и прогностической ценности D-димера.

Ключевые слова:

тромбоэмболия легочной артерии, маркеры гиперкоагуляции, D-димер, чувствительность, специфичность, прогностическая ценность.

Современные клинические рекомендации, посвященные диагностике, профилактике и лечению тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), обычно рассматривают в качестве основополагающих диагностических процедур разнообразные визуализирующие и инвазивные вмешательства (ангиопульмонография, компьютерная контрастная ангиография, контрастная ЯМР-томография), обеспечивающие детекцию тромба в системе легочной артерии и/или измерение давления в стволе/главных ветвях последней соответственно, а также верификацию характера нарушений перфузии легочной паренхимы (перфузионная или позитронная эмиссионная скintiграфия) [1, 12, 15, 31].

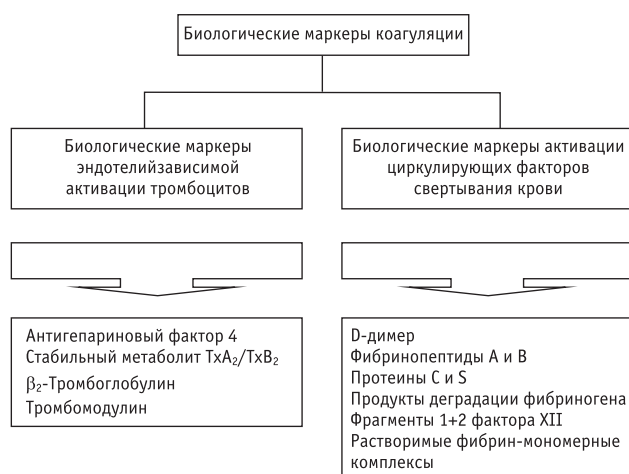
В большинстве случаев острая ТЭЛА сопровождается гипотензией и/или длительным периодом нестабильной гемодинамики/шоком, которые наряду с другими показателями индекса тяжести учитываются при отборе кандидатов для проведения тромболитической терапии [12, 15]. В случае, когда пациент с вероятной ТЭЛА является гемодинамически стабильным, оценка выраженности симптомов по своей точности уступает косвенным признакам. В качестве последних обычно используются данные, полученные в ходе проведения эхокардиографических или вентрикулографических/мультidetекторных томографических исследований, свидетельствующие о повышении систолического давления в системе легочной артерии на фоне развивающейся острой правожелудочковой сердечной недостаточности (СН), а также сведения о величине обструкции мелких ветвей легочной

артерии и повышении легочного артериального сопротивления [4, 16, 17, 21].

Кроме того серьезное диагностическое и прогностическое значение придается наличию коморбидных состояний и факторам риска, таким как ранее перенесенная тромбоэмболия легочной артерии, манифестный или асимптомный тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбофилические состояния, хронические воспалительные и онкологические заболевания и т.п. [19, 27]. Для таких пациентов использование биомаркеров, включающих D-димер, фибриноген, циркулирующий ингибитор активатора плазминогена, фактор Виллебранда, С-РП, ИЛ-6, в комбинации с клиническими проявлениями и результатами процедур визуализации позволяет не только провести отбор кандидатов для последующей тромболитической терапии и повысить точность стратификации в группу риска возникновения неблагоприятных клинических исходов, но и прогнозировать характер «ответа» на инициальное лечение и возможный выбор превенционного вмешательства [6, 28, 30].

К биологическим маркерам гиперкоагуляции относят D-димер, фрагменты протромбина 1+2, комплекс тромбин-антитромбин, фактор Виллебранда, циркулирующий ингибитор активатора плазминогена, уровень которых повышается при различных заболеваниях и часто рассматривается в контексте высокого риска тромбоэмболических событий, в том числе и фатальных [10, 23, 28]. На рисунке приведены основные биологические маркеры гиперкоагуляции, традиционно используемые при

В этом случае чаще всего в автоматических анализаторах применяется метод VIDAS [5]. Он представляет собой модификацию ELISA, отличающийся от последней



Плазменное содержание D-димера обычно повышается вследствие любых процессов, приводящих к избыточному образованию фибрина, таких как тромбоз глубоких вен нижних конечностей и таза, ТЭЛА, инфекционные и онкологические заболевания, оперативные вмеша-

Чувствительность, специфичность и предсказующая ценность элевации плазменного содержания D-димера у пациентов с ТЭЛА при использовании методов ELISA и латексной микроагглютинации (модифицировано из работы J.E. Schrecengost et al. [32])

Показатель	Метод измерения			
	ELISA		Латексная микроагглютинация	
	М	95% ДИ	М	95% ДИ
Чувствительность, %	92	79–97	88	74–95
Специфичность, %	36	31–40	34	30–39
Негативная прогностическая ценность, %	97	93–99	96	91–98
Позитивная прогностическая ценность, %	14	10–18	13	10–18

6

Таблиця 2

Сопоставление чувствительности, специфичности, прогностической ценности элевации D-димера в крови больных в целях исключения тромбоза при использовании тест-систем различных производителей (модифицировано из работы G.-J. Geersing et al. [7])

Тест-система	Точка разделения, мкг/л	Чувствительность, %		Специфичность, %		Отношение правдоподобия для отрицательного результата теста		Прогностическая ценность отрицательного результата теста, %		AUC	
		М	95% ДИ	М	95% ДИ	М	95% ДИ	М	95% ДИ	М	95% ДИ
VIDAS	500	0,99	0,96–1,0	0,42	0,37–0,46	0,03	0,01–0,24	99,5	98–100	0,89	0,82–0,97
PATHFAST	570	0,98	0,94–1,0	0,39	0,35–0,44	0,06	0,02–0,29	99,2	98–100	0,89	0,81–0,97
TRIAGE	196	0,97	0,93–1,0	0,48	0,44–0,53	0,06	0,03–0,23	99,2	98–100	0,88	0,80–0,97
CARDIAC	500	0,94	0,88–0,99	0,62	0,58–0,67	0,10	0,07–0,25	98,6	97–100	0,88	0,80–0,96
Clearview Simplify	80	0,91	0,85–0,98	0,64	0,60–0,69	0,14	0,09–0,29	98,1	97–100	–	–

тельства, аутоиммунные кризы, ранние стадии коагулопатии потребления, антифосфолипидный синдром, острая/хроническая сердечная или почечная недостаточность, кардиоренальный синдром, инфаркт миокарда/ОКС, не лакунарные мозговой инсульт, беременность, фибрилляция/трепетание предсердий, паренхиматозные заболевания печени, а также пожилой и старческий возраст [3, 10, 14, 22, 25].

В настоящее время установлено, что избыточный уровень D-димера тесно и позитивно ассоциируется с высоким риском наступления любых кардиоваскулярных и тромбоэмболических событий, в том числе и смертельных [8, 10, 20, 36].

Большинство исследователей отмечают существование относительно слабой корреляции между плазменным уровнем D-димера и МНО (международное нормализованное отношение), однако использование обоих маркеров дает возможность существенно повысить прогностическую ценность в отношении оценки риска наступления тромбоэмболических событий [13, 23, 29].

В когорте больных с ФП уровень D-димера может быть использован не только с целью идентификации вероятности наступления тромбоэмболических осложнений, в том числе кардиоэмболического инсульта и ТЭЛА, но и как индикатор эффективности превентивной антикоагуляционной терапии [23, 36]. Ранее повышение содержания D-димера в крови выше точки разделения (cut-off point), соответствующей 60 нг/мл, использовалось в качестве инструмента для идентификации внутрисердечного тромбоза в когорте больных с ФП (специфичность – 75%; позитивная и негативная прогностическая ценность – 33 и 98% соответственно) [35].

Увеличение точки разделения до 115 нг/мл не привело к соответствующему повышению показателей специфичности, позитивной и негативной прогностической ценности (специфичность – 75%; позитивная и негативная прогностическая ценность – 22 и 97% соответственно) [9]. Тем не менее независимо от наличия сопутствующей СН или перенесенного мозгового ишемического инсульта уровень D-димера ≥ 115 нг/мл рассматривался как мощ-

ный инструмент для оценки риска возникновения внутрисердечного тромбоза (ОР 8,87; 95% ДИ 4,67–17,9; $p < 0,0001$). Вместе с тем прогностическая ценность элевации D-димера выше указанных значений в отношении риска ТЭЛА являлась недостаточной.

Оказалось, что точка разделения плазменной концентрации D-димера, соответствующая 150 нг/мл, может использоваться для более точной стратификации пациентов в группы высокого и относительно низкого риска наступления тромбоэмболических осложнений, в том числе и ТЭЛА [23]. Так, у пациентов с ФП с плазменным содержанием D-димера более 150 нг/мл независимо от характера проводимой терапии, приема антикоагулянтов и формы нарушения ритма риск возникновения ТЭЛА достоверно выше, чем у пациентов с уровнем D-димера ниже 150 нг/мл [23]. В то же время остается не вполне ясным, снижается ли риск тромбоэмболических осложнений до популяционного уровня в случае, когда плазменное содержание D-димера длительно сохраняется на уровне ниже 150 нг/мл [37, 40]. Необходимо отметить, что в когорте больных с ФП, несмотря на проведение адекватной гипокоагулянтной терапии, риск фатального/нефатального кардиоэмболического инсульта и ТЭЛА сохраняется на уровне 22% в год и 18% в год соответственно [2].

Интересно, что для пациентов с ИМ средняя величина плазменной концентрации D-димера обычно не превышает уровень здоровых лиц ($2,1 \pm 3,7$ г/мл и менее 5 г/мл соответственно), что позволяет использовать этот тест с целью идентификации больных с ТЭЛА или расслаивающей аневризмой аорты в ранний постинфарктный период. Так, по данным K. Sakamoto et al. [28], у пациентов с документированной острой ТЭЛА средняя величина плазменной концентрации D-димера составляла $28,5 \pm 23,6$ г/мл, а в когорте лиц с расслаивающей аневризмой аорты последний был еще выше ($32,9 \pm 66,7$ г/мл). Авторы исследования отметили, что чувствительность и специфичность элевации D-димера в крови больных с острым ИМ, используемой для идентификации острой ТЭЛА/расслаивающей аневризмы аорты, составляют 68 и 90% соот-

ветственно. Учитывая полученные данные, исследователи пришли к заключению о том, что в случае измерения циркулирующего уровня Д-димера, превышающего 5 г/мл у пациентов с острым ИМ, рационально выполнять компьютерную томографию с контрастированием или спиральную компьютерную томографию вместо коронароангиографии в целях исключения ТЭЛА/расслаивающей аневризмы аорты. Вместе с тем указанные данные необходимо дополнительно проверить в исследованиях с большей статистической мощностью [18].

Для повышения прогностической ценности элевации плазменного уровня Д-димера многие исследователи пытались использовать ставшую уже традиционной мультимаркерную стратегию, оценивая дополнительно еще один или более биологических, функциональных или клинических признаков [25, 34]. Так, A. Singanayagam et al. [34] установили, что в когорте умерших пациентов с острой ТЭЛА содержание Д-димера в крови было достоверно выше, чем у выживших пациентов (2947 и 1464 нг/мл соответственно; $p=0,02$). При этом более чем половина всех умерших больных являлись TnT-позитивными и имели более высокий индекс тяжести ТЭЛА (109 и 83 ед. соответственно; $p<0,0001$). Авторы исследования пришли к заключению о том, что использование двух биомаркеров дополнительно к шкале тяжести ТЭЛА позволяет повысить точность оценки 30-дневного прогноза, тогда как использование только одного из них не отличается высокой надежностью и позитивной прогностической ценностью.

Таким образом, несмотря на то, что элевации плазменного уровня Д-димера является достаточно надежным маркером гиперкоагуляции, интерпретация последнего у пациентов с различной кардиоваскулярной патологией требует дополнительного учета клинических данных и результатов инструментальных исследований. Изолированная оценка динамики содержания Д-димера в крови лиц, подозрительных в отношении высокого риска манифестации ТЭЛА, не рекомендована без учета сведений об их гемодинамической стабильности, выраженности дисфункции правого желудочка и данных визуализирующих процедур.

Список литературы

1. Becattini C., Agnelli G., Vedovati M.C., Pruszczyk P., Casazza F., Grifoni S., Salvi A., Bianchi M., Douma R., Konstantinides S., Lankeit M., Duranti M. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism: diagnosis and risk stratification in a single test. *Eur. Heart J.* 2011 Apr 18. [Epub ahead of print]
2. Bernhardt P., Schmidt H., Hammerstingl C., Luderitz B., Omran H. Patients with atrial fibrillation and dense spontaneous echo contrast at high risk: a prospective and serial follow-up over 12 months with transesophageal echocardiography and cerebral magnetic resonance imaging // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45: 1807-1812.
3. Braun S., Beyer-Westendorf J., Platzek I., Höffken G., Halank M. Acute pulmonary embolism. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2010; 135(37):1803-1814.
4. Cosmi B., Nijkeuter M., Valentino M., Huisman M.V., Barozzi L., Palareti G. Residual emboli on lung perfusion scan or multidetector computed tomography after a first episode of acute pulmonary embolism. *Intern Emerg Med.* 2011 Apr 3. [Epub ahead of print]
5. de Moerloose P., Desmarais S., Bounameaux H., Reber G., Perrier A., Dupuy G. et al. Contribution of a new, rapid, individual and quantitative automated D-dimer ELISA to exclude pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.* 1996; 75: 11-13.
6. Ederhy S., Cohen A. Optimising stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7: 2079-2094.
7. Geersing G.-J., Toll D.B., Janssen K.J.M., Oudega R., Blikman M.J.C., Wijland R., de Vooght K.M.K., Hoes A.W., Moons K.G.M. Diagnostic Accuracy and User-Friendliness of 5 Point-of-Care D-Dimer Tests for the Exclusion of Deep Vein Thrombosis. *Clin. Chem.* 2010; 56 (11): 1758-1766.
8. Gutte H. Neuroendocrine activation and diagnostics in pulmonary embolism: Translational studies. *Dan. Med. Bull.* 2011; 58(3): B4258.
9. Habara S., Dote K., Kato M., Sasaki S., Goto K., Takemoto H., Hasegawa D., Matsuda O. Prediction of left atrial appendage thrombi in nonvalvular atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 2217-2222.
10. Inoue H., Nozawa T., Okumura K., Lee J.D., Shimizu A., Yano K. Prothrombotic activity is increased in patients with nonvalvular atrial fibrillation and risk factors for embolism. *Chest* 2004; 126: 687-692.
11. Jo Y., Anzai T., Ueno K., Kaneko H., Kohno T., Sugano Y., Maekawa Y., Yoshikawa T., Shimizu H., Yozu R., Ogawa S. Re-elevation of D-dimer as a predictor of re-dissection and venous thromboembolism after Stanford type B acute aortic dissection. *Heart Vessels.* 2010; 25(6): 509-514.
12. Jung J.I., Kim K.J., Ahn M.I., Kim H.R., Park H.J., Jung S., Lim H.W., Park S.H. Detection of pulmonary embolism using 64-slice multidetector-row computed tomography: accuracy and reproducibility on different image reconstruction parameters. *Acta Radiol.* 2011; 52(4): 417-421.
13. Kashuk J.L., Moore E.E., Johnson J.L., Biffl W.L., Burlew C.C., Barnett C., Sauaia A. Progressive postinjury thrombocytosis is associated with thromboembolic complications. *Surgery.* 2010; 148(4): 667-674.
14. Kelly J., Rudd A., Lewis R.R., Hunt B.J. Plasma d-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch. Int. Med.* 2002; 162: 747-756.
15. Ketelsen D., Fenchel M., Thomas C., Buchgeister M., Boehringer N., Tsiplikas I., Kaempf M., Claussen C.D., Heuschmid M. Estimation of radiation exposure of retrospective gated and prospective triggered 128-slice triple-rule-out CT angiography. *Acta Radiol.* 2011 Mar 9. [Epub ahead of print].
16. Kirsten D. The diagnosis and treatment of acute pulmonary embolism: Remember transthoracic ultrasonography. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2011; 108(9): 142-143.

17. Klok F.A., Surie S., Kempf T., Eikenboom J., van Straalen J.P., van Kralingen K.W., van Dijk A.P., Vliegen H.W., Bresser P., Wollert K.C., Huisman M.V. A simple non-invasive diagnostic algorithm for ruling out chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Thromb. Res.* 2011 Mar 28. [Epub ahead of print]
18. Kukla P., Długopolski R., Krupa E., Furtak R., Mirek-Bryniarska E., Szełemej R., Jastrzębski M., Nowak J., Kulak L., Hybel J., Wrabec K., Kawecka-Jaszcz K., Bryniarski L. How often pulmonary embolism mimics acute coronary syndrome? *Kardiol. Pol.* 2011; 69(3): 235-240.
19. Lensing A.W., Prandoni P., Brandjes D., Huisman P.M., Vigo M., Tomasella G. et al. Detection of deep-vein thrombosis by real-time B-mode ultrasonography. *N. Engl. J. Med.* 1989; 320: 342-345.
20. Mahe I., Drouet L., Simoneau G., Minh-Muzeaux S., Caulin C., Bergmann J.F. D-dimer can predict survival in patients with chronic atrial fibrillation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2004; 15: 413-417.
21. Martí D., Gómez V., Escobar C., Wagner C., Zamarro C., Sánchez D., Sam A., Briongos S., Gaudó J., Sueiro A., Jiménez D. Incidence of symptomatic and asymptomatic chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arch Bronconeumol.* 2010; 46(12): 628-633.
22. Miniati M., Monti S. Prognostic significance of deep vein thrombosis in acute pulmonary embolism. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182(6): 855.
23. Nozawa T., Inoue H., Hirai T., Iwasa A., Okumura K., Lee J.D., Shimizu A., Hayano M., Yano K. D-dimer level influences thromboembolic events in patients with atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol.* 2006; 109: 59-65.
24. Oger E., Leroyer C., Bressollette L., Nonent M., Le Moigne E., Bizais Y. et al. Evaluation of a new, rapid, and quantitative D-dimer test in patients with suspected pulmonary embolism. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 65-70.
25. Ohigashi H., Haraguchi G., Yoshikawa S., Sasaki T., Kimura S., Inagaki H., Hachiya H., Hirao K., Isobe M. Comparison of biomarkers for predicting disease severity and long-term respiratory prognosis in patients with acute pulmonary embolism. *Int. Heart J.* 2010; 51(6):416-420.
26. Pittet J.L., De Moerloose P., Reber G., Durand C., Villard C., Piga N. et al. VIDAS D-dimer: fast quantitative ELISA for measuring D-dimer in plasma. *Clin Chem* 1996; 42: 410-415.
27. Remy-Jardin M., Remy J., Deschildre F., Artaud D., Beregi J.P., Hossein-Foucher C. et al. Diagnosis of pulmonary embolism with spiral CT: comparison with pulmonary angiography and scintigraphy. *Radiology.* 1996; 200: 699-706.
28. Sakamoto K., Yamamoto Y., Okamatsu H., Okabe M. D-dimer is helpful for differentiating acute aortic dissection and acute pulmonary embolism from acute myocardial infarction. *Hellenic J. Cardiol.* 2011; 52(2): 123-127.
29. Salaun P.Y., Couturaud F., LE Duc-Pennec A., Lacut K., LE Roux P.Y., Guillo P., Pennec P.Y., Cornily J.C., Leroyer C., LE Gal G. Non-invasive diagnosis of pulmonary embolism. *Chest.* 2010 Aug 19. [Epub ahead of print]
30. Schellhaass A., Walther A., Konstantinides S., Böttiger B.W. The diagnosis and treatment of acute pulmonary embolism. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2010; 107(34-35): 589-595.
31. Schober O., Pavenstädt H.J., Weckesser M. The diagnosis and treatment of acute pulmonary embolism. Don't forget scintigraphy in pulmonary embolism. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2011; 108(9):142.
32. Schrecengost J.E., LeGallo R.D., Boyd J.C., Moons K.G.M., Gonias S.L., Rose C.E. Jr., Bruns D.E. Comparison of Diagnostic Accuracies in Outpatients and Hospitalized Patients of D-Dimer Testing for the Evaluation of Suspected Pulmonary Embolism. *Clinical Chem.* 2003; 49 (9): 1483-1490.
33. Schutgens R.E., Esseboom E.U., Haas F.J., Nieuwenhuis H.K., Biesma D.H. Usefulness of a semiquantitative D-dimer test for the exclusion of deep venous thrombosis in outpatients. *Am. J. Med.* 2002; 112: 617-621.
34. Singanayagam A., Scally C., Al-Khairalla M.Z., Leitch L., Hill L.E., Chalmers J.D., Hill A.T. Are biomarkers additive to pulmonary embolism severity index for severity assessment in normotensive patients with acute pulmonary embolism? *QJM.* 2011; 104(2): 125-131.
35. Somloi M., Tomcsanyi J., Nagy E., Bodo I., Bezzegh A. D-dimer determination as a screening tool to exclude atrial thrombi in atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 2003; 92: 85-87.
36. Stein P.D., Sostman H.D., Dalen J.E., Bailey D.L., Bajc M., Goldhaber S.Z., Goodman L.R., Gottschalk A., Hull R.D., Matta F., Pistolesi M., Tapon V.F., Weg J.G., Wells P.S., Woodard P.K.; Consensus Group. Controversies in diagnosis of pulmonary embolism. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2011; 17(2): 140-149.
37. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation. II. Echocardiographic features of patients at risk. *Ann. Intern. Med.* 1992; 116: 6-12.
38. van der Graaf F., van den Borne H., van der Kolk M., de Wild P.J., Janssen G.W., van Uum S.H. Exclusion of deep venous thrombosis with D-dimer testing – comparison of 13 D-dimer methods in 99 outpatients suspected of deep venous thrombosis using venography as reference standard. *Thromb. Haemost.* 2000; 83: 191-198.
39. Wicki J., Perneger T.V., Junod A.F., Bounameaux H., Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward. *Arch Intern Med* 2001; 161: 92-97.
40. Zabalgoitia M., Halperin J.L., Pearce L.A., Blackshear J.L., Asinger R.W., Hart R.G. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators. J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 31: 1622-1626.

Діагностичне та прогностичне значення елевачії циркулюючого D-димеру в пацієнтів із тромбоемболією легеневої артерії

В.А. Візір, О.Є. Березін

РЕЗЮМЕ. В статті розглянуто сучасні уявлення про D-димер як маркер гіперкоагуляції у хворих із тромбоемболією легеневої артерії. Обговорено перспективи моніторингу рівня D-димеру в крові пацієнтів із високим ризиком виникнення тромбоемболічних ускладнень. Наведено дані про перспективи використання мультимаркерної діагностики з метою підвищення специфічності та прогностичної цінності D-димеру.

Ключові слова: *тромбоемболія легеневої артерії, маркери гіперкоагуляції, D-димер, чутливість, специфічність, прогностична цінність.*

Diagnostic and prognostic significance of elevation of circulating D-dimer in the patients with pulmonary embolism

V.A. Vizir, A.E. Berezin

SUMMARY. The current ideas about the place and role of D-dimer as the marker of hypercoagulation in the patients with pulmonary embolism have been discussed. The prospects for blood plasma D-dimer level monitoring in the patients with a high risk for thromboembolic complications are discussed. The perspectives for the use of multi-markers diagnostics for elevating specificity and predictive value of D-dimer are outlined.

Key words: *pulmonary embolism, hypercoagulation markers, D-dimer, sensitivity, specificity, positive predictive value.*

Адрес для переписки:

Вадим Анатолиевич Визир

Запорожский государственный медицинский университет

69074, Запорожье, просп. Маяковского, 26

НОВИНИ

На сердце влияет как «потеря», так и «обретение» спортивной формы

Наблюдая 3148 здоровых взрослых людей, американские ученые установили, что те из них, кто не то чтобы улучшал, но хотя бы поддерживал физическую форму, были в меньшей степени склонны к артериальной гипертензии, повышению уровня холестерина и прочим известным факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Точно так же ССЗ меньше грозили тем, кто поддерживал нормальный вес, а не полнел с годами. Все это вполне логично и знакомо. Новое же в этом исследовании то, что каждый фактор (поддержание веса и сохранение физической формы) имеет важное значение для

сердца по отдельности. Если вы хоть немного занимаетесь спортом – вы уже набираете меньше лишнего веса, если же вы ничего не делаете в плане физической нагрузки, но хотя бы не полнеете – это тоже хорошо. В начале исследования 3148 участникам было в среднем чуть больше сорока лет. За 6 лет наблюдений у них повысилось артериальное давление и уровень холестерина, развился метаболический синдром. Но у людей, которые все это время поддерживали или улучшили свою физическую форму, риск повышения АД и уровня холестерина был на 26–30% ниже, а риск метаболического синдрома – на 42–52% ниже, чем у тех, кто забросил спорт. Аналогичная картина имела место в отношении лишнего веса: с

увеличением жировых отложений на 1%, вероятность приобрести факторы риска ССЗ повышалась на 3–8%. Но при этом люди, набравшие вес и сохранявшие спортивную форму, оставались более здоровыми, чем те, кто полнел и не пытался заниматься спортом. Вывод звучит так: «Если вы активный человек, сохраняйте активность, даже если стрелки весов и не думают сдвигаться вниз, – все равно вы действуете на пользу себе и своему сердцу. Если вы здоровы, но ведете сидячий образ жизни, неплохо будет начать делать хоть немного упражнений – подойдут, например, регулярные прогулки быстрым шагом».

*Journal of the American
College of Cardiology*

УДК 616.12-008.46-036.12-085:577.19

Л.Г. Воронков, Т.В. Наземець, А.В. Ляшенко, Т.І. Гавриленко

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

Предиктори відсутності позитивної динаміки рівня циркулюючого амінотермінального фрагмента промозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) впродовж стаціонарного лікування пацієнтів із декомпенсованою хронічною серцевою недостатністю

АНОТАЦІЯ

У 104 пацієнтів віком від 22 до 75 років з клінічно маніфестованою хронічною серцевою недостатністю (ХСН) за допомогою множинної логістичної регресії визначено предиктори відсутності сприятливої динаміки рівня циркулюючого амінотермінального фрагмента промозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) впродовж стаціонарного лікування з приводу декомпенсованої ХСН. Клініко-гемодинамічними предикторами відсутності сприятливої динаміки рівня NT-proBNP впродовж стаціонарного лікування хворих з декомпенсованою ХСН виявились $\Delta\text{ЧСС} \leq 25$ за 1 хв, вихідна $\text{ЧСС} \leq 80$ за 1 хв, шкала оцінки клінічного стану ($\Delta\text{ШОКС}$) ≤ 3 бали, фракція викиду лівого шлуночка $\leq 25\%$, вихідний рівень систолічного легенево-артеріального тиску >65 мм рт. ст., вихідний систолічний артеріальний тиск ≤ 110 мм рт. ст., відсутність прийому бета-адреноблокатора та інгібітора РАС на догоспітальному етапі.

Ключові слова:

хронічна серцева недостатність, декомпенсація, лікування, NT-proBNP, предиктори.

За останні роки визначення в плазмі крові рівня циркулюючого мозкового натрійуретичного пептиду або амінотермінального фрагмента промозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) набуло статусу стандартного підходу для первинної діагностики серцевої недостатності та входить до складу рекомендованих лабораторних досліджень при даному синдромі [1, 4, 13]. Поряд з тим рівень NT-proBNP на момент госпіталізації до стаціонару є потужним прогностичним маркером подальшого виживання пацієнтів та їх повторних госпіталізацій з приводу декомпенсації кровообігу [2, 5, 9, 11].

Останнім часом з'являється все більше даних щодо використання зазначеного методу з метою об'єктивізації

ефективності терапії у хворих із серцевою недостатністю. Враховуючи, що рівень циркулюючого NT-proBNP є високоінформативним маркером вираженості циркуляторних порушень, усунення останніх має сприяти його зниженню і може свідчити про адекватність призначеного лікування [6, 8, 12]. Втім, клінічну ефективність заходів, спрямованих на подолання декомпенсації (активна діуретична терапія, вазодилататори, оптимізація частоти серцевих скорочень – ЧСС), нерідко важко прогнозувати. Враховуючи, що не в усіх випадках за час лікування відбувається істотна редукція рівня NT-proBNP, ми поставили за мету визначити незалежні предиктори відсутності його зниження впродовж стаціонарного лікування хворих з декомпенсованою ХСН.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження включено 104 пацієнта віком від 22 до 75 років з ХСН III–IV функціональних класів за NYHA, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні серцевої недостатності Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска НАМН України» протягом 2009–2010 рр.

Серед досліджених було 75 (72,1%) чоловіків та 29 (27,9%) жінок. Ішемічну хворобу серця (ІХС) у поєднанні з гіпертонічною хворобою діагностовано у 80 (76,9%), ізольовану ІХС – 11 (10,5%) пацієнтів. Пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією (ДКМП) було 13 (12,5%), інфаркт міокарда в минулому перенесли 25 (24%) осіб. Постійну форму фібриляції передсердь (ФП) виявлено у 56 (54%) обстежених, персистуючу ФП на момент включення в дослідження – у 20 (19%); синусовий ритм на момент обстеження зберігався у 28 (27%). Фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) коливалася від 12 до 60% (33% [27; 40]).

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

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 (гіпертрофічна КМП) ураженнями серця, ревматичними хворобами, клапанными вадами серця; онкологічними захворюваннями та інфекційними ураженнями серця; ендокринними захворюваннями (окрім цукрового діабету II типу); гіпо- та гіпертиреозом; хронічною хворобою нирок з рівнем креатиніну >220 ммоль/л; тяжким (IV стадія) ХОЗЛ, а також жінок у період вагітності.

Усім пацієнтам проводили загальноклінічний огляд, виконували загальні аналізи крові та сечі, біохімічне визначення концентрації натрію, калію, креатиніну, білірубіну, глюкози, креатинфосфокінази (КФК), трансаміназ та холестерину, реєстрували електрокардіограму (ЕКГ) у 12 стандартних відведеннях та здійснювали ультразвукове дослідження серця за стандартною методикою.

Стан якості життя оцінювали за величиною суми балів на основі заповнюваної хворим анкети MLHFQ (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire), що прийнята в якості золотого стандарту для хворобоспецифічних анкет при даному синдромі [10].

Оцінку клінічного стану хворого за шкалою оцінки клінічного стану – ШОКС (Марсєв Ю. В., 2000 р.) проводили за сумою балів у перший день госпіталізації та в день виписки зі стаціонару [1]. Різницю між цими двома

показниками (величину зниження) впродовж лікування було позначено у дослідженні як Δ ШОКС.

Рівень NT-proBNP в плазмі крові визначали імуноферментним методом за допомогою стандартних наборів (Biomedica, Словачія) в перший день госпіталізації та в день виписки зі стаціонару. Величину зниження рівня пептиду за зазначений період лікування було позначено як Δ NT-proBNP. Медіана тривалості лікування складала 12 діб [7, 10]. Динаміку рівня NT-proBNP оцінювали за категоріальною змінною з такими категоріями: позитивний ефект – зниження рівня більше 10% від вихідного значення; негативний ефект – відсутність позитивної динаміки (зміна рівня даного біомаркера під час лікування $\pm 10\%$ від вихідної величини) та підвищення концентрації пептиду впродовж лікування декомпенсованої ХСН.

Схема медикаментозного лікування обстежених упродовж перебування в стаціонарі передбачала застосування пероральних діуретиків (як правило, петльових), інгібіторів АПФ у початкових дозах, спіронолактону, у частини хворих – дигоксину, аміодарону та нітропрепаратів. Хворим, які раніше не отримували бета-блокатори, перед випискою зі стаціонару призначали лікування препаратом даної групи в стандартній початковій дозі. Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного продукту «STATISTICA for Windows. Release 6.0».

Для перевірки гіпотез про нормальність розподілу застосовували критерій Шапіро–Уїлка. Також використовували методи описової статистики (для кількісних змінних – n , середнє арифметичне, медіана, мінімальне, максимальне значення, стандартне відхилення; для категоріальних змінних – кількість та частка у відсотках), методи інтервального оцінювання (95% довірчий інтервал). Виконували кластерний аналіз з метою розподілу груп пацієнтів на кластери, які мають максимальну відстань за предикторами, що аналізували. В якості міри відстані між групами було взято χ^2 -квадрат. Для оцінки впливу предикторів на залежну змінну (динаміка рівня NT-proBNP під час лікування) було використано множинну логістичну регресію. В якості рівня значущості для критерія Шапіро–Уїлка прийнято 0,01, а для інших критеріїв – 0,05 [3].

Результати дослідження та їх обговорення

Результати визначення предикторів підвищення рівня NT-proBNP або його незмінності впродовж стаціонарного лікування хворих з декомпенсованою ХСН наведено в таблиці.

У нашому дослідженні редукція ЧСС менше за 25 за 1 хв виявилась найбільш сильним предиктором значущої динаміки рівня NT-proBNP під час лікування. Отже, істотне зниження ЧСС у спокої впродовж лікування декомпенсованої ХСН, судячи з отриманих даних, є більш значущим чинником подолання циркуляторних розладів, ніж доза петльового діуретика, яка в нашому дослідженні не продемонструвала відповідної інформативності щодо зниження даного біомаркера. Іншим вагомим предиктором відсутності сприятливої динаміки рівня NT-proBNP під час лікування виявилась вихідна ЧСС

Таблиця

Показник	Відношення шансів (OR) з 95% довірчим інтервалом (ДИ)	
	OR	P
$\Delta\text{ЧСС} \leq 25$ за 1 хв	3,97 (1,74–9,04)	0,0009
$\text{ЧСС} \leq 80$ за 1 хв	3,75 (1,47–9,73)	0,006
$\Delta\text{ШОКС} \leq 3$ бали	3,13 (1,35–7,3)	0,006
$\text{ФВ ЛШ} \leq 25\%$	3,06 (1,09–7,77)	0,02
$\text{СЛАТ} > 65$ мм рт. ст.	2,50 (1,12–5,55)	0,03
$\text{САТ} \leq 110$ мм рт. ст.	2,48 (1,12–5,48)	0,02
Відсутність прийому бета-адреноблокатора та/або блокатора РАС на догоспітальному етапі	2,32 (1,07–5,02)	0,03

Примітки: СЛАТ – систолічний легенево-артеріальний тиск; САТ – систолічний артеріальний тиск.

нижче 80 за 1 хв. Цей, на перший погляд, парадоксальний факт цілком узгоджується з попереднім результатом і свідчить про важливість відповідного «резерву» редукції ЧСС як чинника стабілізації гемодинаміки у пацієнтів з III–IV ФК за НУНА з явищами декомпенсації кровообігу.

Такі предиктори відсутності сприятливої динаміки рівня NT-proBNP, як значно знижена ($\leq 25\%$) ФВ ЛШ, високий СЛАТ та невисокий рівень САТ, що звичайно асоційовані із найбільш тяжким клінічним станом пацієнтів з декомпенсованою ХСН, свідчать про загально-відомі труднощі у стабілізації гемодинаміки у таких хворих.

Отримані результати наглядно підтверджують високу клінічну доцільність призначення нейрогуморальних антагоністів (блокатори РАС та бета-адреноблокатори) хворим з ХСН, оскільки поряд із зниженням за допомогою цієї стратегії ризику смерті та госпіталізації таких пацієнтів цей підхід, як свідчать отримані дані, здатний покращувати і результативність стаціонарного лікування при декомпенсованій ХСН.

Наведені результати є підставою для акцентування уваги лікарів на певних заходах, спрямованих на підвищення результативності лікування хворих з декомпенсованою ХСН, а саме – контрольованому амбулаторному прийомі комбінації антагоніста РАС та бета-адреноблокатора, належній редукції ЧСС при лікуванні декомпенсації, зниженні тиску в легеневій артерії.

Висновки

1. Клініко-гемодинамічними предикторами відсутності сприятливої динаміки рівня NT-proBNP впродовж стаціонарного лікування хворих з декомпенсованою ХСН є (починаючи з найбільш інформативного): $\Delta\text{ЧСС} \leq 25$ за 1 хв, вихідна $\text{ЧСС} \leq 80$ за 1 хв, $\Delta\text{ШОКС} \leq 3$ бали, $\text{ФВ ЛШ} \leq 25\%$, вихідний рівень $\text{СЛАТ} > 65$ мм рт. ст., вихідний рівень $\text{САТ} \leq 110$ мм рт. ст., відсутність прийому бета-адреноблокатора та/або інгібітора РАС на догоспітальному етапі лікування.

2. При лікуванні пацієнтів з декомпенсованою ХСН вбачаємо доцільним враховувати зазначені чинники.

Список літератури

1. Національні рекомендації ВНТК та ТССН з діагностики та лікування ХСН (третій перегляд) / Ф.Т. Агєєв, Г.П. Арутюнов, М.Г. Глезер, В.Ю. Марєєв // Серцева недостатність. – 2010. – Т. 11, № 1. – С. 52–78.
2. Особливості клініки, змін даних ЕКГ, морфофункціонального стану серця та толерантності до фізичного навантаження у хворих з первинною правшлуночковою серцевою недостатністю внаслідок хронічного перевантаження об'ємом, що верифікована за сироватковим вмістом NT-proBNP / К.М. Амосова, Л.Ф. Конопльова, О.О. Гонза, Ю.В. Руденко, Г.В. Мостбауер // Ліки України. – 2008. – № 6. – С. 48–51.
3. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2002. – С. 305–312.
4. Рекомендації Української асоціації кардіологів з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності у дорослих / Л.Г. Воронков, К.М. Амосова, А.Е. Багрій, Г.В. Дзяк, О.І. Дядик, О.Й. Книшов, В.М. Коваленко // Укр. кардіол. журн. – 2006. – № 4. – С. 114–121.
5. 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.
6. 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.
7. McDonagh T.A. N-proBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies / T.A. McDonagh, S. Holmer, I. Raymond // Eur. J. Heart Fail. – 2004. – Vol. 6. – P. 269–273.
8. 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.
9. 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.
10. Rector T. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire reliability and validity during randomized double blind, placebo-controlled trial pemobenetan / T. Rector, L. Cohn // American Heart J. 1992. – Vol. 124. – P. 1017–1025.
11. 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.
12. 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. 2353–361.
13. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 29. – P. 2389–2442.

Предикторы отсутствия положительной динамики уровня циркулирующего аминотерминального фрагмента промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в процессе стационарного лечения пациентов с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью

Л.Г. Воронков, Т.В. Наземец, А.В. Ляшенко, Т.И. Гавриленко

РЕЗЮМЕ. У 104 пациентов в возрасте от 22 до 75 лет с клинически манифестированной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с помощью множественной логистической регрессии определяли предикторы отсутствия положительной динамики уровня циркулирующего аминотерминального фрагмента промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в процессе стационарного лечения по поводу декомпенсированной ХСН.

Клинико-гемодинамическими предикторами отсутствия положительной динамики уровня NT-proBNP в процессе стационарного лечения больных с декомпенсированной ХСН оказались $\Delta\text{ЧСС} \leq 25$ в 1 мин, исходная $\text{ЧСС} \leq 80$ в 1 мин, $\Delta\text{ШОКС} \leq 3$ баллов, фракция выброса левого желудочка $\leq 25\%$, исходный уровень систолического легочно-артериального давления > 65 мм рт. ст., исходное систолическое артериальное давление ≤ 110 мм рт. ст., отсутствие приема бета-адреноблокатора и ингибитора РАС на догоспитальном этапе.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, декомпенсация, лечение, NT-proBNP, предикторы.

Predictors of the lack of positive dynamic in levels of N-terminal pro B-type natriuretic peptide during in-hospital treatment of patients with decompensated chronic heart failure

L.G. Voronkov, T.V. Nazemets, A.V. Lyashenko, T.I. Gavrilenko

SUMMARY. In the group of 104 patients, age range 22 to 75 years, with chronic heart failure (CHF) we evaluated predictors of the lack of positive dynamic in levels of N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) over a period of in-hospital treatment for decompensated CHF. The basic clinical and hemodynamic predictors of the lack of positive dynamics of NT-proBNP level during study period of treatment were: Δ heart rate > 25 beats/min, basic heart rate ≤ 80 beats/min, Δ rating scale of clinic status (RSCS, ≤ 3 scores), $\text{LVEF} \leq 25\%$, basic levels pulmonary hypertension > 65 mmHg, basic systolic pressure ≤ 110 mmHg, non-taking of beta-adrenobloker and/or renin-angiotensin system inhibitor prior to inclusion into the study.

Key words: chronic heart failure, decompensation, treatment, N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), predictors.

Адреса для листування:

Тетяна Валеріївна Наземець

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

03151, Київ, вул. Народного ополчення, 5

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

С.В. Валуєва

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Особливості внутрішньосерцевої гемодинаміки та клініко-інструментальні предиктори розвитку хронічної серцевої недостатності після перенесеного гострого інфаркту міокарда

АНОТАЦІЯ

Описано особливості показників внутрішньосерцевої гемодинаміки, діастолічної та систолічної функції у пізній постінфарктний (ПІ) період залежно від величини фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка. Встановлено прогностичне значення величини ФВ у розвитку ускладнень у пізній ПІ період упродовж дворічного лікування.

Ключові слова:

пізній постінфарктний період, хронічна серцева недостатність, предиктори, довготривалий прогноз, дворічне лікування.

Загибель частини кардіоміоцитів унаслідок інфаркту міокарда (ІМ) є пусковим фактором структурної і функціональної перебудови лівого шлуночка (ЛШ) у постінфарктний (ПІ) період. Результатами останньої є дилатація, порушення геометрії ЛШ, що призводить до систолічної та діастолічної дисфункції і розвитку хронічної серцевої недостатності (ХСН) [13]. За даними Європейського реєстру EuroHeartSurvey, у 60% таких осіб причиною розвитку серцевої недостатності є перенесений ІМ [12]. Частота госпіталізацій, обумовлених ХСН, за останні 15 років зросла втричі, смертність від ХСН підвищилась на 145% [6, 11].

Мета дослідження – визначити особливості внутрішньосерцевої гемодинаміки у ПІ період залежно від величини фракції викиду (ФВ) та її прогностичне значення впродовж 2-річної терапії.

Матеріали і методи дослідження

У дослідженні брали участь 185 пацієнтів з ІХС, ускладненою ХСН І–ІІА стадії II–III функціонального класу (ФК), із них 146 хворих перенесли Q-ІМ давністю як мінімум 6 міс на момент обстеження. У 20 пацієнтів діагностовано хронічну III анеризму серця. До контрольної групи включено 39 осіб з ІХС без ІМ в анамнезі.

Середній вік пацієнтів склав $50,32 \pm 1,12$ року, тривалість спостереження – $1,82 \pm 1,16$ року.

Один ІМ перенесли 77,40% осіб, декілька – 22,60%. ХСН І стадії визначено у 13,70% пацієнтів, ІІА стадії – у 86,30%; II ФК реєстрували у 49,32% хворих, III ФК – у 50,68%.

ІМ діагностували за загальноприйнятими стандартами. ХСН визначали відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів та Робочої групи із серцевої недостатності Українського наукового товариства кардіологів, функціональний клас ХСН – за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (НУНА) [13].

Ехокардіографічне обстеження проводили в М- та В-режимах з імпульсною міокардіальною доплерографією на апараті SONOACE 6000С фірми «Medison» за рекомендаціями Американського ехокардіографічного товариства [9]. Для зменшення впливу на показники індивідуальної конституції розраховували відповідні індекси.

Ознаками зниженої систолічної функції були $ФВ \leq 45\%$, фракція укорочення (FS) $\leq 28\%$. Виділено два варіанти ХСН: із систолічною дисфункцією ЛШ при $ФВ < 45\%$ та із збереженою систолічною функцією ЛШ при $ФВ \geq 45\%$ [13].

Обстеження проводили до лікування та через 3, 6, 12 і 24 міс.

Усі хворі приймали аторвастатин (20 мг/добу), ацетилсаліцилову кислоту (100 мг/добу), клопидогрел (75 мг/добу), бісопролол (2,5–5 мг/добу) та периндоприл (2,5–5 мг/добу). У разі потреби їм призначали нітрати і діуретики.

В якості первинних кінцевих точок розглядали: смерть від різних причин, серцево-судинну смерть, раптову серцеву смерть, розвиток гострого ІМ, а у пацієнтів без ІМ – формування аневризми ЛШ. Вторинними кінцевими точками були: виникнення повторного ІМ, прогресування ХСН, кількість госпіталізацій з приводу дестабілізації стану.

В обстеження не включали хворих з нестабільними формами стенокардії, складними порушеннями ритму і провідності, ревматичною та ендокринною патологією. Усі хворі були проінформовані щодо участі в дослідженні.

Отримані дані оброблені за допомогою програм Microsoft Excel і «SAS 9.1 for Windows 2000». Для оцінки достовірності різниці середніх величин застосовували критерій Стюдента, для виявлення впливу фактора на розвиток ускладнень вираховували відносний ризик. З метою визначення предикторів явищ, які аналізували, використовували однофакторний аналіз: для безперервних змінних – t-test, для категорійних – χ^2 і аналіз виживаності. За допомогою Fisher's Exact Test проводили порівняння категорійних величин для малих вибірок. Для оцінки виживаності використовували χ^2 та Kaplan–Meier product-limit test. З метою порівняння виживаності в групах застосовували критерії Log-rank, Wilcoxon, -2Log(LR).

Результати дослідження та їх обговорення

У ІІІ період кількість хворих із систолічною дисфункцією зросла в 2,32 разу порівняно з пацієнтами без ІМ і складала 75% за наявності аневризми ЛШ. Аналізуючи типи систолічної функції через 24 міс, у ІІІ період ФВ<45% виявляли у 12,31% осіб. У хворих з аневризмою серця поширеність систолічної дисфункції мала тенденцію до збільшення і через 2 роки становила 91,67%. У пацієнтів з ІХС без ІМ останню не виявляли. Отримані результати підтвердили дані D.J. Grieve [10].

За збереженої систолічної функції ЛШ в осіб із ІІІ кардіосклерозом визначали достовірне збільшення індексів лінійних та об'ємних показників ЛШ в систолу та діастолу, лівого передсердя ($p<0,001$), зменшення товщини стінок ЛШ ($p<0,001$) та неістотне збільшення кінцево-сistolічного напруження (КСН) порівняно з показниками у пацієнтів з ІХС без ІМ (рис. 1). У цих хворих виявляли достовірне збільшення пікової швидкості раннього діастолічного наповнення ЛШ (Е), зменшення пікової швидкості пізнього наповнення ЛШ (А), часу уповільнення кровотоку раннього діастолічного потоку (Tdec), зростання відношення Е/А ($p<0,001$).

Таким чином, у хворих із збереженою систолічною функцією виявлено тенденцію до збільшення вираженості дилатаційних процесів, які компенсувалися гіпертрофією стінок ЛШ. Внаслідок цього міокардіальне

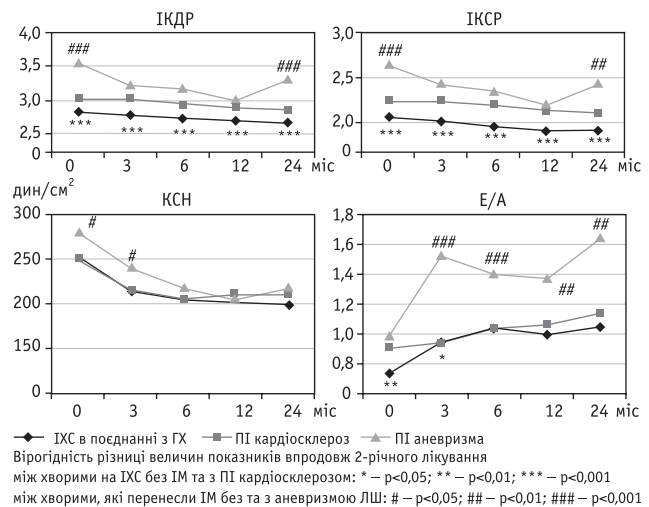


Рис. 1. Динаміка показників міокардіальної функції при ФВ більше 45% в обстежених різних груп упродовж 2-річного лікування

напруження зростало не істотно, що свідчило про адаптивний характер процесів ремоделювання у таких хворих [2, 8].

В обстежених із збереженою ФВ терапія протягом 3 міс сприяла достовірному зменшенню товщини стінок ЛШ ($p<0,05$) та КСН ($p<0,001$). Через півроку з лінійних показників зменшились індекс кінцево-діастолічного розміру (ІКДР) та індекс правого шлуночка (ІПШ), з об'ємних – індекси кінцево-діастолічного та кінцево-сistolічного об'ємів (ІКДО та ІКСО) ($p<0,05$), що сприяло істотному зниженню КСН ($p<0,001$). ФВ та FS лише мали тенденцію до зростання (див. рис. 1). Через рік усі структурно-геометричні показники істотно зменшились ($p<0,001$). ФВ та FS зросли несуттєво, а за наявності ІМ – достовірно ($p<0,05$). Протягом наступного року показники міокардіальної функції мали позитивну динаміку, однак істотно не змінювались порівняно з результатами, отриманими через 12 міс. Це свідчить, що лікування хворих із ФВ>45% протягом 24 міс зумовило регрес ремоделювання, зменшення КСН та покращання систолічної функції [2, 7]. Отримані дані підтверджено результатами досліджень CIBIS-II, COPERNICUS, SENIORS, CONSENSUS, V-HE FT II, SOLVD [1, 11], згідно з якими інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) і блокатори ангіотензинових рецепторів (БАР) завдяки нейрогуморальній і кардіопротекторній дії ефективно покращують систолічну функцію ЛШ і виживаність пацієнтів з ХСН.

У хворих як основної, так і контрольної групи із систолічною дисфункцією порожнини серця товщина стінок істотно не відрізнялась незалежно від наявності ІМ в анамнезі (рис. 2). Формування аневризми серця супроводжувалось вираженою дилатацією камер і потоншенням стінок ЛШ ($p<0,001$). У всіх хворих КСН наростала, що вказувало на дезадаптивний характер ремоделювання [2, 4, 7]. Відсутність істотних відмінностей у функціональних показниках (КСН, ФВ, FS) свідчила про втрату значення етіологічного чинника на перебіг захворювань при ФВ<45%.

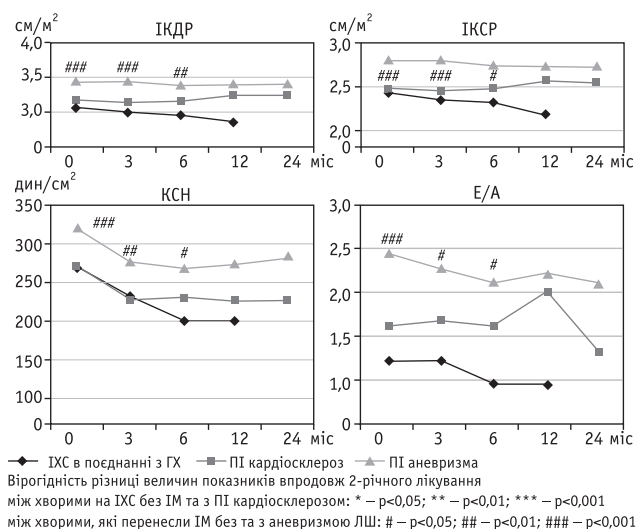


Рис. 2. Динаміка показників внутрішньосерцевої гемодинаміки при ФВ менше 45% в обстежених різних груп упродовж 2-річного лікування

При систолічній дисфункції впродовж 2-річного лікування структурно-геометричні показники істотно не змінювались. Через півроку товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу (ТМШПд) та товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу (ТЗСЛШд) достовірно зменшились ($p<0,05$), що супроводжувалось достовірним зниженням КСН на 16,08% ($p<0,001$) вже через 3 міс лікування, в подальшому показник залишився на досягнутих рівнях. Отримані дані вказують, що лікування протягом 24 міс здатно сповільнити прогресування дезадаптивного ремоделювання, а отже прогресування ХСН у таких хворих [4, 5].

Серед пацієнтів, які перенесли ІМ із систолічною дисфункцією, повторний ІМ розвинувся у 10,0% осіб, при ФВ>45% – у 15,15% (відносний ризик (ВР)=1,52; $p>0,05$; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,69-1,04). Виникнення ІМ у хворих із ФВ<45% пояснюється хронічною недостатністю кровопостачання, яка посилювала субендокардіальну ішемію [3, 4]. PI аневіризма серця розвинулась лише у 6,65% хворих із систолічною дисфункцією, що узгоджується з даними [4]. ХСН прогресувала у 12,12% обстежених із збереженою насосною функцією ЛШ, при систолічній дисфункції ризик зріс і склав 31,67% (ВР=2,14; $p<0,05$; 95% ДІ 0,98–2,04).

У пізній III період наявність ФВ>45% супроводжувалась виникненням 3,03% випадків смерті, при ФВ<45% ризик зріс і склав 11,67% (ВР=3,27; $p<0,05$; 95% ДІ

0,74–2,86). У дослідженні V-HeFT-I [13] 5-річна летальність хворих з ФВ<45% склала 19%, за збереженої систолічної функції – 8%. У дослідженні SAVE [11] 2-річна летальність хворих із систолічною дисфункцією склала 18,5% в основній групі, в MERIT-HF – 7,4% [10], у CIBIS II – 8,8% [13].

Отже, у пізній III період систолічна дисфункція була передумовою хронічної PI аневіризми, прогресування ХСН та летального наслідку. Повторний ІМ частіше виникав за збереженої систолічної функції ЛШ.

Оцінка 2-річного розвитку хронічної PI аневіризми за наявності чи відсутності предиктора вивчена за допомогою χ^2 та Kaplan–Meier product-limit test (таблиця), який включав критерії Log-rank, Wilcoxon, -2Log(LR), та оцінена шляхом побудови гомогенних кривих формування аневіризми серця в III період.

Отже, систолічна дисфункція була предиктором формування аневіризми серця, прогресування ХСН та 2-річної летальності. Розвиток повторного ІМ достовірно не залежав від систолічної функції ЛШ.

Висновки

1. Розвиток систолічної дисфункції супроводжується вираженою дилатацією камер, наростанням міокардіального напруження, що вказує на дезадаптивний характер ремоделювання незалежно від наявності ІМ в анамнезі. У хворих із збереженою систолічною функцією збільшення вираженості дилатаційних процесів компенсувалось гіпертрофією стінок ЛШ, що свідчило про адаптивний характер процесів ремоделювання.

2. У пацієнтів, які перенесли ІМ, через 24 міс ФВ>45% зменшилась майже в чотири рази, а за наявності аневіризми серця – зросла до 81,82%.

3. У пацієнтів з ІХС незалежно від наявності ІМ в анамнезі та розвитку аневіризми із ФВ<45% упродовж лікування структурно-функціональні показники істотно не змінювались, що свідчило про сповільнення прогресування ХСН у таких хворих.

4. У пацієнтів з ІХС без ІМ та з PI кардіосклерозом із ФВ>45% терапія протягом 24 міс зумовила регрес ремоделювання, зменшення міокардіального напруження та покращання систолічної функції ЛШ.

5. У пізній III період на тлі гіпертонічної хвороби систолічна дисфункція була предиктором формування аневіризми серця, прогресування ХСН та 2-річної летальності. Розвиток повторного ІМ достовірно не залежав від систолічної функції ЛШ.

Таблиця

Оцінка 2-річного розвитку ускладнень у хворих в III період залежно від величини ФВ

ФВ>45%/ФВ<45%				
Показник	Chi-Square	Log-Rank	Wilcoxon	-2Log(LR)
Хронічна аневіризма ЛШ	0,06	0,08	0,08	0,04
Розвиток повторного ІМ	0,25	0,25	0,24	0,22
Прогресування ХСН	0,03	0,04	0,05	0,03
2-річна летальність	0,8	0,07	0,07	0,03

Список літератури

1. Предикторы качества жизни у больных с хронической сердечной недостаточностью III функционального класса по NYHA [Текст] / Л.Г. Воронков, Л.П. Парашенюк, Г.В. Яновский и др. // Серце і судини. – 2009. – № 1. – С. 81–83.
2. Денисюк В.І. Особливості внутрішньосерцевої гемодинаміки в пізньому постінфарктному періоді в поєднанні з гіпертонічною хворобою, можливості її корекції під впливом стандартної 24-місячної терапії [Текст] / В.І. Денисюк, С.В. Валуєва // Кровообіг та гемостаз. – 2007. – № 3. – С. 48–53.
3. Денисюк В.І. Результати тривалого (24 міс) спостереження та віддалений прогноз у хворих з постінфарктним кардіосклерозом в поєднанні з гіпертонічною хворобою [Текст] / В.І. Денисюк, С.В. Валуєва // Кровообіг та гемостаз. – 2007. – № 4. – С. 51–53.
4. Долженко М.Н. Аневризма левого желудочка: неужели все так безнадежно? [Текст] / М.Н. Долженко, С.А. Руденко, С.В. Поташев // Мистецтво лікування. – 2006. – № 7. – С. 9–13.
5. Жарінов О.Й. Фармакологічні критерії застосування β-адреноблокаторів при серцево-судинних захворюваннях [Текст] / О.Й. Жарінов // Раціональна фармакотерапія. – 2008. – № 2. – С. 5–11.
6. Пархоменко А.Н. Шкала оценки риска неблагоприятных отдаленных последствий инфаркта миокарда [Текст] / А.Н. Пархоменко, О.С. Гурьева, О.И. Иркин // Серце і судини. – 2008. – № 4. – С. 23–30.
7. Цеденова Е.А. Выбор метода диагностики для оценки степени риска сердечно-сосудистых осложнений и летальности у больных с Q-образующим инфарктом миокарда [Текст] / Е.А. Цеденова, Н.А. Волков, А.Ю. Лебедева // Рос. кардиол. журн. – 2007. – № 4 (66). – С. 83–90.
8. Abraham W. T. Switching between beta blockers in heart failure patients: rationale and practical considerations [Текст] / W.T. Abraham // Congest Heart Fail. – 2003. – Vol. 9. – P. 251–258.
9. Hare J.L. Performance of conventional echocardiographic parameters and myocardial measurements in the sequential evaluation of left ventricular function [Текст] / J.L. Hare, J.K. Brown, T.H. Marwick // Am. J. Cardiol. – 2008. – Vol. 101. – P. 706–711.
10. Lloyd-Jones D.M. Cardiovascular risk prediction: basic concepts, current status, and future directions [Текст] / D.M. Lloyd-Jones // Circulation. – 2010. – Vol. 121. – P. 1768–1777.
11. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model [Текст] / D.S. Lee, P.C. Austin, J.L. Rouleau et al. // JAMA. – 2003. – Vol. 290. – P. 2581–2587.
12. Six-month outcomes in a multinational registry of patients hospitalized with an acute coronary syndrome (the Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]) [Текст] / R.J. Goldberg, K. Currie, K. White et al. // Amer. J. Cardiol. – 2004. – Vol. 93. – P. 288–293.
13. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. [Текст] / S.A. Hunt, W.T. Abraham, M.H. Chin et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 53. – P. 1–90.

Особенности внутрисердечной гемодинамики и клинико-инструментальные предикторы развития хронической сердечной недостаточности после перенесенного острого инфаркта миокарда

С.В. Валуєва

РЕЗЮМЕ. Описаны особенности показателей внутрисердечной гемодинамики, диастолической и систолической функции в поздний постинфарктный (ПИ) период в зависимости от величины фракции выброса (ФВ) левого желудочка. Установлено прогностическое значение величины ФВ в развитии осложнений позднего ПИ периода на протяжении двухлетнего лечения.

Ключевые слова: поздний постинфарктный период, хроническая сердечная недостаточность, предикторы, длительный прогноз, двухлетнее лечение.

Intra-cardiac hemodynamic and clinical-instrumental predictors of chronic heart failure after acute myocardial infarction

S.V. Valueva

SUMMARY. The specificities of intra-cardiac hemodynamic, diastolic and systolic functions at late post-infarction period relative left ventricle ejection fraction indices are described. Prognostic significance of the size of left ventricle ejection fraction as main predictor of remote post-infarction complications under two-year treatment with perindopril and bisoprolol has been established.

Key words: post-infarction period, chronic heart failure, predictors, long-term outcome, two year treatment.

Адреса для листування:

Світлана Валеріївна Валуєва

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова
21050, Вінниця, вул. Саксаганського, 11, кв. 67

УДК 616.12-008.46-036.12-037

Л.Г. Воронков¹, О.О. Луцак¹, П.М. Бабич¹, А.В. Ляшенко¹, М.В. Бичко²¹ Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска НАМН України», Київ² Ужгородський національний університет

Предиктори покращання якості життя у хворих з декомпенсованою хронічною серцевою недостатністю

АНОТАЦІЯ

Покращання якості життя (ЯЖ) відповідно до динаміки показника загальної суми балів анкети MLHFQ у процесі стаціонарного лікування хворих з декомпенсованою хронічною серцевою недостатністю (ХСН) прямо пов'язане із вихідними величинами порожнини серця (кінцево-діастолічного і кінцево-систолічного об'єму та кінцево-діастолічного і кінцево-систолічного розміру), а також показниками маси міокарда лівого шлуночка (ЛШ), маси тіла пацієнта на момент госпіталізації та вираженістю депресивних розладів. Виявлено негативний кореляційний зв'язок між зменшенням суми балів анкети MLHFQ за період подолання циркуляторних розладів у пацієнтів із ХСН, з одного боку, та величиною фракції викиду ЛШ, віком пацієнтів і показником їхньої побутової фізичної активності (індекс Дюка) – з іншого. Предикторами покращання ЯЖ у процесі лікування хворих з декомпенсованою ХСН є відсутність цукрового діабету, наявність постійної форми фібриляції передсердь, виражений (>11 балів за шкалою Бека) ступінь депресивних розладів, вік менше 68 років, індекс маси тіла на момент госпіталізації >30,8 кг/м² та рівень холестерину в плазмі крові >4,4 ммоль/л.

Ключові слова:

хронічна серцева недостатність, якість життя, анкетування.

Лікування хворих з декомпенсованою хронічною серцевою недостатністю (ХСН) є досить складним завданням, зважаючи на високий ризик клінічних ускладнень у них та необхідність досягнень таких основних терапевтичних цілей, як поліпшення подальшого клінічного прогнозу і, особливо, покращання якості життя (ЯЖ). ЯЖ при ХСН є ключовою суб'єктивною складовою захворювання, що виходить на перший план на тлі невизначеного (а нерідко такого, що навмисно витісняється пацієнтом із свідомості) власного індивідуального прогнозу виживаності. В процесі лікування пацієнтів з важкою ХСН корисним вбачається визначення клінічних чинників, пов'язаних із можливістю поліпшення їхньої ЯЖ. Попри те, що встановлено зв'язок ЯЖ з клініко-функціональним [1, 7] та психологічним [1, 4, 10] станом пацієнтів з ХСН, практично не з'ясовано, від яких клінічних характеристик може залежати поліпшення їхньої ЯЖ у процесі стандартного лікування циркуляторних розладів.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження було включено 191 пацієнта (143 (74,8%) чоловіків та 48 (25,1%) жінок) віком від 18 до

75 років із ХСН III–IV ФК за NYHA, яких було госпіталізовано з приводу декомпенсації кровообігу. Під час стаціонарного лікування у більшості пацієнтів ХСН перейшла в більш високий II або стабільний III ФК.

Ішемічну хворобу серця (ІХС) у поєднанні з гіпертонічною хворобою (ГХ) виявлено у 159 (83,2%) осіб, ізолювану ІХС – у 19 (9,9%), дилатаційну кардіоміопатію (ДКМП) – у 13 (6,8%), інфаркт міокарда (ІМ) в минулому перенесли 46 (24%) пацієнтів. На момент обстеження постійну форму фібриляції передсердь (ФП) спостерігали в 113 (59%) хворих, персистувальну ФП – у 14 (7,3%), синусовий ритм зберігався у 64 (33,5%) пацієнтів. Клінічний діагноз встановлювали відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів [8] на основі даних анамнезу, результатів фізикального і лабораторно-інструментального обстеження: загальноклінічних аналізів, електрокардіограми (ЕКГ), ехокардіографії, рентгенографії органів грудної клітки. Діагноз ІХС встановлювали згідно із загальноприйнятими клінічними критеріями (стенокардія та/або документований перенесений інфаркт ІМ та/або відповідні дані коронарографії, попередньої велоергометрії), діагноз ДКМП – за

критеріями ВООЗ після виключення інших причин дисфункції серця [6].

В дослідження не включали осіб старших за 75 років, з гострими формами ІХС, гострим порушенням мозкового кровообігу, із залишковими явищами гострого порушення мозкового кровообігу, ревматичними хворобами, клапанними вадами серця; облітеруючим атеросклерозом артерій нижніх кінцівок; онкологічними та хронічними інфекційними захворюваннями; з 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, хронічним холециститом в стадії загострення; інсулінозалежним цукровим діабетом; клінічно вираженою патологією опорно-рухового апарату; гематологічними захворюваннями, а також пацієнтів, які відмовились від анкетування.

Усім пацієнтам проводили загальноклінічний огляд, загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічне визначення концентрації натрію, калію, креатиніну, білірубину, глюкози, креатинфосфокінази, трансаміназ, холестерину. Виконували рутинну ЕКГ у 12 відведеннях і ультразвукове дослідження серця за стандартною методикою [3]. Схема медикаментозного лікування обстежених упродовж перебування в стаціонарі передбачала застосування пероральних діуретиків (головним чином петльових), інгібіторів АПФ у початкових дозах, у частини хворих – дигоксину, кордарону, нітропрепаратів та спіронолактону. Хворим, які раніше не отримували бета-блокатори, перед випискою зі стаціонару призначали препарат даної групи в стандартній початковій дозі. Стан ЯЖ оцінювали за величиною отриманої суми балів, а саме бального індексу ЯЖ (БІЯЖ), на основі даних хворобоспецифічної анкети MLHFQ, прийнятою в якості золотого стандарту для хворобоспецифічних анкет при даному синдромі [2, 11], яку хворі заповнювали в момент госпіталізації та під час виписки. Для оцінки побутової фізичної спроможності пацієнтів з ХСН III–IV ФК за NYHA використовували анкету університету Дюка (The Duke Activity Status Index – DASI) [9], а з метою виявлення та орієнтовної оцінки ступеня депресивних розладів – шкалу депресії Бека [12].

Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного продукту «STATISTICA» for Windows. Release 6.0. [5]. Перевірку нормальності розподілу здійснювали за допомогою критерію Шапіра–Уїлка за рівня значущості 0,01. Як правило, після лікування БІЯЖ зменшувався (тобто, ЯЖ поліпшувалася). Різниця суми балів до та після лікування позначена як ΔЯЖ. Медіана даного показника склала 20 балів. З метою пошуку предикторів, які впливають на зміну ЯЖ, змінну «зміна кількості балів за шкалою Мінесоти в процесі лікування» було перетворено в категоріальну з категоріями «зменшення на 20 балів і більше» і «зменшення менш ніж на 20 балів». Пошук предикторів було здійснено за допомогою кластерного аналізу за двома змінними. Першою було прийнято зміну ЯЖ за шкалою Мінесоти, перетворену в категоріальну. У якості другої змінної аналізували всі можливі кількісні

предиктори. Як метрику, яка дозволяла оцінити відстань між кластерами, було взято статистику хі-квадрат Пірсона, скореговану за допомогою поправки Йетса. Для цього покроково визначали граничне значення і виконували перетворення кількісної змінної у категоріальну. Надалі застосовували критерій хі-квадрат Пірсона з поправкою Йетса. Вибір найкращого розподілу даних на два кластери робили за максимальним значенням статистики хі-квадрат з урахуванням експертної оцінки отриманих результатів. Крім того, обчислювали значення p з метою оцінки істотності відмінностей між кластерами та відношення шансів з 95% довірчим інтервалом (ДІ) як пряме (відношення шансів у підгрупі з кращою ЯЖ до шансів у підгрупі з гіршою ЯЖ – ВШ1), так і взаємно обернене – ВШ2. ВШ1 обчислювали як відношення шансів пацієнта зі значеннями менше граничного значення до шансів зі значеннями більше граничного значення досягти більшого покращання ЯЖ в порівнянні з меншим її покращанням. ВШ2 обчислювали як відношення шансів пацієнта зі значеннями більше граничного значення до шансів пацієнта зі значеннями менше граничного значення досягти більшого покращання ЯЖ в порівнянні з меншим її покращанням. Кореляційний аналіз здійснювали за методом рангової кореляції Спірмена.

Мета дослідження – виявлення показників клініко-інструментальних досліджень, а також шкал депресії та побутової активності, асоційованих з покращанням ЯЖ пацієнтів із декомпенсованою ХСН, у процесі стаціонарного лікування.

Результати дослідження та їх обговорення

Дані кореляційного аналізу засвідчили, що слабкий, але статистично достовірний прямий кореляційний зв'язок зі зменшенням загальної суми балів за анкетною MLHFQ продемонстрував такі вихідні показники, як індекс маси тіла (ІМТ), кінцево-діастолічний об'єм (КДО), кінцево-систолічний об'єм (КСО), кінцево-діастолічний розмір (КДР), кінцево-систолічний розмір (КСР), маса міокарда (ММ) і сума балів за шкалою депресії Бека (табл. 1). Слабкий, але статистично вірогідний обернено кореляційний зв'язок із зменшенням загальної суми балів за MLHFQ виявили вік пацієнтів, величина фракції викиду (ФВ) ЛШ та індекс фізичної спроможності Дюка (табл. 2).

Значущими предикторами покращання ЯЖ при лікуванні хворих із декомпенсованою ХСН виявилися: відсутність цукрового діабету, наявність постійної форми ФП, сума балів за шкалою Бека >11, що відповідає середньому та важкому ступеню депресивних розладів, вік <68 років, ІМТ>30,8 кг/м², рівень загального холестерину в плазмі крові >4,4 ммоль/л.

Наведені результати в цілому свідчать про те, що в процесі стаціонарного лікування ЯЖ більшою мірою поліпшується у тих пацієнтів з декомпенсованою ХСН, у яких на момент госпіталізації були потенційно гірші гемодинамічні характеристики: більші показники КДО, КСО, нижча ФВ ЛШ, наявність постійної, як правило, тахісистолічної форми ФП, а також більша маса тіла (зде-

Таблиця 1
Статистично значущі коефіцієнти кореляції між зміною БІЯЖ у процесі стаціонарного лікування і показниками клініко-інструментальних досліджень, сумою балів за шкалою депресії Бека та індексом Дюка у 191 пацієнта із ХСН

Показник	ΔБІЯЖ	
	r	p
Вік, років	-0,13	0,05
Маса тіла, кг	0,21	<0,001
ІМТ, кг/м ²	0,14	0,04
КСР, см	0,18	<0,001
КДР, см	0,17	0,01
КСО, мл	0,14	0,04
КДО, мл	0,14	0,05
ФВ ЛШ, %	-0,13	0,05
ММ ЛШ	0,13	0,05
Шкала депресії Бека, сума балів	0,15	0,03
Індекс фізичної спроможності Дюка, сума балів	-0,17	0,01

Таблиця 2
Предиктори покращання ЯЖ у пацієнтів із ХСН

Показник	Відношення шансів (OR) з 95% ДІ	p
Відсутність цукрового діабету	6,01 (1,28–28,10)	0,03
Наявність постійної ФП	4,48 (1,29–15,48)	0,02
Сума балів за шкалою Бека >11	2,39 (1,28–4,46)	0,009
Вік <68 років	2,38 (1,30–4,35)	0,007
ІМТ >30,86 кг/м ²	2,28 (1,29–4,03)	0,006
Рівень загального холестерину в плазмі крові >4,4 ммоль/л	2,21 (1,24–3,93)	0,01

більшого за рахунок затримки рідини), гірша побутова фізична спроможність, а також більший ступінь депресивних проявів. Стандартне лікування гемодинамічної декомпенсації у відносно короткий (стаціонарний) термін саме в цих пацієнтів обумовлює істотніші позитивні зміни у суб'єктивному сприйнятті свого стану. Водночас очікуваним є і краще суб'єктивне сприйняття результатів свого лікування пацієнтами більш молодшого віку. Потребує подальшої інтерпретації роль цукрового діабету в динаміці ЯЖ під час лікування пацієнтів з декомпенсованою ХСН та відповідна роль вихідного рівня холестерину в плазмі крові.

Висновки

1. Покращання ЯЖ (за динамікою показника загальної суми балів анкети MLHFQ) у процесі стаціонарного лікування хворих з декомпенсованою ХСН прямо пов'язане із вихідними величинами порожнини серця (КДО, КСО, КДР, КСР) та ММ ЛШ, масою тіла пацієнта на момент госпіталізації та вираженістю депресивних розладів.

2. Виявлено негативний кореляційний зв'язок між зменшенням суми балів анкети MLHFQ за період подолання циркуляторних розладів у пацієнтів з ХСН, з одного боку, та величиною ФВ ЛШ, віком пацієнтів і показником їхньої побутової фізичної активності (індекс Дюка) – з іншого.

3. Предикторами покращання ЯЖ у процесі лікування хворих із декомпенсованою ХСН є відсутність цукрового діабету, наявність постійної форми ФП, виражений (>11 балів за шкалою Бека) ступінь депресивних розладів, вік менше 68 років, ІМТ на момент госпіталізації >30,8 кг/м² і рівень холестерину в плазмі крові >4,4 ммоль/л.

Список літератури

1. Воронков Л.Г. Предиктори якості життя хворих із хронічною серцевою недостатністю III функціонального класу за NYHA / Л.Г. Воронков, Л.П. Парашенюк // Серцева недостатність. – 2010. – № 2. – С. 12–16.
2. Гиляревский С.Р. Изучение качества жизни больных с хронической сердечной недостаточностью: современное состояние проблемы / С.Р. Гиляревский, В.А. Орлов, Н.Г. Бенделиани // Рос. кардиол. журн. – 2001. – № 3. – С. 58–72.
3. Денисюк В.И. Клиническая фоно- и эхокардиография / В.И. Денисюк, В.П. Иванов. – Винница: Логос, 2001. – 206 с.
4. Недошивин А.О. Исследование качества жизни и психологического статуса больных с хронической сердечной недостаточностью / А.О. Недошивин, А.Е. Кутузова, Н.Н. Петрова // Сердечная недостаточность. – 2000. – № 4. – С. 1–7.
5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
6. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / За ред. В.М. Коваленка. – К.: Асоціація кардіологів України, 2008. – 121 с.
7. Heart failure and health related quality of life / R. Coelho, S. Ramos, J. Prata [et al.] // Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health. – 2005. – Vol. 1. – P. 19.
8. 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.
9. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (the Duke Activity Status Index) / M. Hlatky, R. Boineau, M. Higginbotham [et al.] // Am. J. Cardiol. – 1989. – Vol. 64. – P. 651.
10. Quality of life and depressive symptoms in heart failure patients and their partners: the impact of role and gender / M.L. Luttik, I. Lesman-Leegte, T. Jaarsma [et al.] // J. Card. Failure. – 2009. – Vol. 15. – P. 580–585.
11. 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.
12. 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.

Предикторы улучшения качества жизни у пациентов с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью

Л.Г. Воронков, Е.А. Луцак, П.Н. Бабич, А.В. Ляшенко, М.В. Бычко

РЕЗЮМЕ. Улучшение качества жизни (КЖ) в соответствии с динамикой показателя общей суммы баллов анкеты MLHFQ в процессе стационарного лечения больных с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) напрямую связано с исходными величинами полостей сердца (конечно-диастолического и конечно-систолического объема и конечно-диастолического и конечно-систолического размера), а также показателями массы миокарда левого желудочка (ЛЖ), массы тела пациента на момент госпитализации и выраженностью депрессивных расстройств. Также выявлена отрицательная корреляционная связь между уменьшением суммы баллов анкеты MLHFQ за период устранения циркуляторных расстройств у пациентов с ХСН, с одной стороны, и величиной фракции выброса ЛЖ, возрастом пациентов и показателем их бытовой физической активности (индекс Дюка) – с другой. Предикторами улучшения КЖ в процессе лечения больных с декомпенсированной ХСН являются отсутствие сахарного диабета, наличие постоянной формы фибрилляции предсердий, выраженная (>11 баллов по шкале Бека) степень депрессивных расстройств, возраст менее 68 лет, индекс массы тела на момент госпитализации >30,8 кг/м² и уровень холестерина в плазме крови >4,4 ммоль/л.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, качество жизни, анкетирование.

Predictors of life quality improvement in patients with decompensated congestive heart failure

L.G. Voronkov, O.O. Lutsak, P.M. Babych, A.V. Lyashenko, M.V. Bychko

SUMMARY. Improvement of life quality (LQ) according to the index of overall sum of MLHFQ questionnaire over the period of in-hospital treatment of patients with decompensated chronic heart failure (CHF) is directly connected with starting measurements of left ventricle chamber (EDV, ESV, EDD, ESD) as well as LV mass values and depression severity upon admission. During investigation we also observed a negative correlation between decrease of summary grade of MLHFQ during management of circulation disturbances in the patients with CHF, on the one side, and EF value, patient's age, daily physical activity (Duke index), on the other. The predictors of life quality improvement during treatment of patients with CHF include: absence of diabetes mellitus, presence of persistent atrial fibrillation, marked depressivity (>11 points according to Beck's scale), age under 68 years, body mass index >30.8 kg/m² during hospitalization and serum total cholesterol > 4.4 mmol/L.

Key words: congestive heart failure, quality of life, questionnaire.

Адреса для листування:

Леонід Георгійович Воронков

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

03151, Київ, вул. Народного ополчення, 5

УДК 616.12-005.4-06:616.153.455.01]-07

О.Я. Королук, О.М. Радченко, Л.О. Горбач, М.О. Горбач

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Особливості діагностики вперше виявленої гіперглікемії у пацієнтів з ішемічною хворобою серця

АНОТАЦІЯ

При ішемічній хворобі серця (ІХС) гіперглікемія може бути наслідком стресу, однак частіше зумовлена порушеннями вуглеводного обміну, які несприятливо впливають на перебіг, підвищують смертність, а відтак потребують ранньої діагностики, адекватного лікування і профілактики. З метою визначення діагностичної цінності глікемії натще та рівня HbA_{1c} порівняно з показниками за даними перорального глюкозотолерантного тесту (ПГТТ) обстежено 116 пацієнтів з ІХС і підвищеним рівнем глюкози у плазмі крові $\geq 5,6$ ммоль/л. Метаболічний синдром діагностовано у 67% осіб з нормальною регуляцією обміну глюкози і у 100% хворих з предіабетом (ПД) і цукровим діабетом (ЦД). Оскільки діагностична ефективність глікемії натще та HbA_{1c} не перевищує 60% для ЦД і 50% для ПД, пріоритетним методом діагностики є ПГТТ. Діабетичні рівні глікемії при госпіталізації в осіб без явного ЦД асоціюються з гіршим метаболічним профілем та несприятливішим перебігом ІХС. Враховуючи важливе прогностичне значення і високу специфічність, вміст HbA_{1c} доцільно визначати в усіх хворих з ознаками метаболічного синдрому.

Ключові слова:

ішемічна хвороба серця, цукровий діабет, предіабет, HbA_{1c}

У пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) гіперглікемія найчастіше зумовлена транзиторною гіперпродукцією контрінсулярних гормонів у відповідь на стрес внаслідок дестабілізації ІХС або вперше виявлених порушень вуглеводного обміну: цукрового діабету (ЦД) і предіабету (ПД). ЦД є відомим несприятливим чинником, оскільки підвищує смертність та частоту ускладнень. Вважається, що усі форми діабету проходять стадію ПД [2], в якій розрізняють порушення глікемії натще (ПГН) і порушення толерантності до глюкози (ПГТГ). Поширеність серцево-судинних захворювань і асоційована з ними летальність пацієнтів з ПД є значно вищою, ніж така осіб з нормальною регуляцією обміну глюкози (НРГ) [5]. За даними дослідження DIASPORA порушення вуглеводного обміну виявляють приблизно у третини пацієнтів з ІХС, причому в осіб із вперше діагностованим ПД визначають вищу частоту атеросклеротичного ураження великих судин і вищі рівні маркерів серцево-судинного ризику, зокрема С-реактивного протеїну, матричної металопротеїнази-9 і розчинних внутрішньоклітинних молекул адгезії [11]. Ґрунтуючись на результатах кількох популяційних досліджень, Міжнародний експертний комітет і Американська асоціація діабету запропонували додати до глікемічних діагностичних критеріїв ЦД і ПД значення глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}), вважаючи рівень

$\geq 6,5\%$ діабетичним, а значення в межах 5,7–6,4% – предіабетичними [2].

Мета дослідження – визначити діагностичне значення глікемії натще і рівень HbA_{1c} та оцінити їхню діагностичну цінність порівняно із показниками за даними перорального глюкозотолерантного тесту (ПГТТ) у пацієнтів з ІХС та гіперглікемією.

Матеріали і методи дослідження

Проведено клініко-лабораторне обстеження 116 пацієнтів (51 жінка і 65 чоловіків) віком від 37 до 84 років (середній вік – 62,2 року) з ІХС і документованим підвищенням концентрації глюкози в плазмі крові $\geq 5,6$ ммоль/л. У дослідження не включали осіб із встановленим діагнозом ЦД, супутніми ендокринними і метаболічними хворобами, захворюваннями інших органів і систем у стадії загострення або із значним порушенням їхньої функції, а також осіб, котрі вживають ліки, що впливають на вуглеводний обмін. Групу контролю склали 20 практично здорових волонтерів (10 жінок і 10 чоловіків) віком від 32 до 68 років (середній вік – 46,3 року) без порушень вуглеводного обміну. Вміст HbA_{1c} визначали методом іонообмінної хроматографії (Human, Німеччина), показники ліпідограми: холестерин (ХС), тригліцериди (ТГ), холестерин ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) – за допомогою ензиматичних

методів (Hupay, Німеччина); концентрацію γ -глутаміл-транспептидази (ГГТ) – колориметричного методу (Cormay, Польща). Усім учасникам дослідження проводили стандартний ПГТТ із визначенням рівня глюкози в плазмі крові за допомогою глюкозооксидазного методу («Філісіт-Діагностика», Україна), вмісту інсуліну та С-пептиду в сироватці крові методом твердофазового ензимного імуносорбційного аналізу (DRG Instrumentals GmbH, Німеччина) у 4 точках: натще (G_0 , I_0 , С- p_0), на 30-й, 60-й та 120-й хвилини після навантаження (G_{30} , I_{30} , G_{60} , I_{60} , G_{120} , I_{120} відповідно) з подальшим обчисленням показників секреції (%В, площі під кривими інсуліну і глюкози та їхнє співвідношення, співвідношення С- p_0/I_0 , індекси Wareham, Philips, Stumvoll) і показників чутливості-резистентності до інсуліну (%S, індекси HOMA, Gutt, Cederholm, Matsuda, Avignon, Drivsholm) [1].

Діагностичну цінність глікемії натще і HbA_{1c} визначали за такими показниками: діагностична чутливість ($ДЧ=a/(a+c) \cdot 100\%$), діагностична специфічність ($ДС=d/(d+b) \cdot 100\%$), діагностична ефективність ($ДЕ=[ДЧ+ДС]/2$), прогностична цінність позитивного результату ($ПЦПР=a/(a+b) \cdot 100\%$), прогностична цінність негативного результату ($ПЦНР=d/(c+d) \cdot 100\%$), де а, b, c, d – істинно позитивний, псевдопозитивний, псевдонегативний та істинно негативний результати відповідно. Статистичну обробку проводили за допомогою програми «Statistica for Windows 6.0» (Statsoft, USA). Тип розподілу показників визначали за тестом Шапіро – Уїлкса і, оскільки здебільшого розподіл не відповідав Гаусівському, використовували непараметричні методи. Відносні величини представлено у відсотках, групи порівнювали за допомогою точного тесту Фішера. Кількісні величини представлено як медіану [25-й; 75-й проценти]; для порівняння груп використовували U-критерій Манна–Уїтні. Статистично значущими вважали значення $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

За значеннями G_0 і G_{120} відповідно до критеріїв ВООЗ [14] хворих поділено на такі групи: НРГ (n=24),

ПГН (n=23), ПТГ (n=45) і ЦД (n=24), клінічні характеристики яких представлено в табл. 1.

В усіх пацієнтів з ІХС виявлено АГ і дисліпідемію, у більшості – абдомінальне ожиріння (див. табл. 1), тобто ознаки метаболічного синдрому, який було діагновено у 67% осіб групи НРГ і у 100% хворих груп ПГН, ПТГ і ЦД. Середні значення глікемії на момент госпіталізації були істотно вищими в групі ПТГ порівняно з такими у групах НРГ та ЦД порівняно з рештою груп (рис. 1). У групі НРГ глікемія перевищувала діабетичний рівень у 16% пацієнтів, у групі ПГН – у 9%, у групі ПТГ – у 47%, у групі ЦД – у 92% (див. рис. 1).

У пацієнтів з діабетичними рівнями глікемії на момент госпіталізації, у яких за результатами ПГТТ не виявлено ЦД, були істотно вищі значення HbA_{1c} , креатиніну, G_0 , G_{120} , істотно нижчі показники ранньої секреції інсуліну, сумарної відповіді інсуліну на глюкозу та показники чутливості тканин до інсуліну, а також довша тривалість нападів стенокардії і вища частота ГКС, ніж в осіб з концентрацією глікемії натще < 7 ммоль/л (табл. 2).

На відміну від постійно змінних концентрацій глюкози, HbA_{1c} відображає глікемію за останні 2–3 міс та тісніше корелює з ускладненнями ЦД, аніж рівні глікемії [9, 10]. Визначення вмісту HbA_{1c} не потребує тривалого голодування і більш просте, ніж ПГТТ. Перевагами HbA_{1c} є також менша варіабельність і вища специфічність порівняно з такими за глікемії [3]. Недоліками HbA_{1c} є вища вартість, відсутність стандартизованого методу визначення та невідповідність рівням глікемії при анемії та гемоглобінопатії [7, 13], а також у разі порушення GLUT1-опосередкованого захоплення глюкози еритроцитами [4].

Середні показники HbA_{1c} у групах ПГН, ПТГ і ЦД були істотно вищі, ніж у групі контролю; у групі ПТГ – істотно вищі порівняно з групами НРГ і ПГН; у групі ЦД – максимальні та істотно вищі порівняно з рештою груп (рис. 2).

Однак у більшості обстежених значення HbA_{1c} не перевищували навіть предіабетичного рівня (див. рис. 2): зокрема у групі ЦД у 9 (37,5%) осіб вміст HbA_{1c} не перевищував 5,7%. При порівнянні осіб з рівнем HbA_{1c} вище та нижче 6% виявлено істотно вищі показники

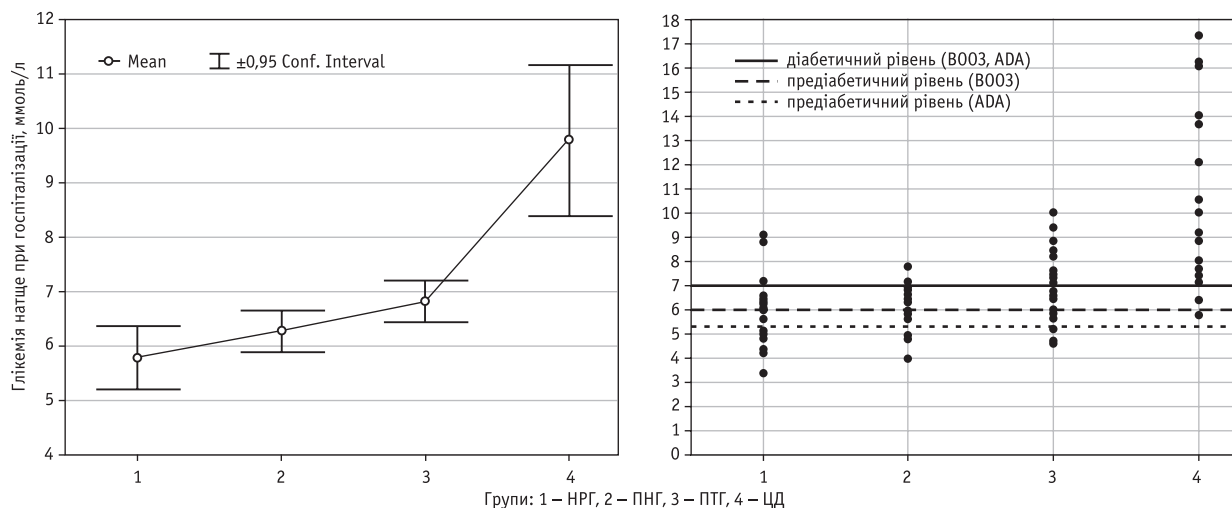


Рис. 1. Значення глікемії натще на момент госпіталізації у пацієнтів з ІХС: середні концентрації (ліворуч) та графіки розсіювання (праворуч)

Таблиця 1

Основні клінічні характеристики пацієнтів з ІХС

Показник	НРГ	ПГН	ПТГ	ЦД
Жінки, п/%	10/42	12/52	17/38	12/50
Вік, жінки чоловіки	70[65;72]① 57[52;64]①	68[63;73]① 56[42;58]①	67[60;72] 65[53;72]③	61[58;65]② 63[52;68]③
¹ АГ, п/%	24/100	23/100	45/100	24/100
² Дисліпідемія, п/%	24/100	23/100	45/100	24/100
³ Ожиріння, п/%	10/42 3/30 7/50③	16/70 5/42① 11/100①	24/53 10/59 14/50③	13/54 5/42 8/67
⁴ АО, п/%	21/88 9/90 12/86	23/100 12/100 11/100	39/87 16/94 23/82	23/96 12/100 11/92
Куріння, п/%	9/38 0/0① 9/64①	8/35 1/8① 7/64①	14/31 1/6① 13/46①	7/29 0/0① 7/58①
Гіподинамія, п/%	11/46 4/40 7/50	9/39 4/33 5/45	23/ 51 10/59 13/46	14/58 7/58 7/58
ГКС, п/%	16/67 7/70 9/64	14/61 7/58 7/64	35/78 15/88 20/71	15/63 6/50④ 9/75
ПіК, п/%	9/38 4/40 5/36	11/48 5/42 6/55	20/44 4/24① 16/57①	6/25 0/0①, ②, ③ 6/50①
ЗПА, п/%	3/13 2/20 1/7	4/17 2/17 2/18	19/42② 8/47 11/39	6/25 1/8 5/42
ЦВХ, п/%	5/21 4/40 1/7	6/26 4/33 2/18	14/31 11/65① 3/11①	11/46 6/50 5/42
ЦД у членів родини, п/%	4/17 1/10 3/21	7/30 5/42 2/18	22/49② 8/47 14/50	13/54② 4/33 9/75②, ③

Примітки: 1. АГ – артеріальна гіпертензія; АО – абдомінальне ожиріння; ГКС – гострий коронарний синдром; ПіК – післяінфарктний кардіосклероз; ЗПА – захворювання периферійних артерій; ЦВХ – цереброваскулярні хвороби.

2. ¹Встановлювали за рівня систолічного АТ≥140 і/чи діастолічного АТ≥90 мм рт. ст. або у разі прийому гіпотензивних препаратів; ²Відхилення будь-якого показника ліпідогамі за межі оптимальних значень, рекомендованих ЄТК (2003); ³Значення індексу маси тіла ≥30 кг/м²; ⁴Визначали за окружністю талії відповідно до критеріїв метаболічного синдрому IDF (2005).

3. ① – істотна гендерна різниця в межах вказаної групи; ②, ③, ④, ⑤ – істотна різниця порівняно з групами НРГ, ПГН, ПТГ і ЦД відповідно.

глікемії на момент госпіталізації, G_{0-120} , I_0 , НОМА-IR, коефіцієнта атерогенності, частоти серцевих скорочень, а також істотно нижчі концентрації С-р₀, ХС ЛПВЩ, гіршу чутливість до інсуліну та довшу тривалість нападів стенокардії в осіб з рівнем $HbA_{1c} > 6\%$ (табл. 3).

Отримані результати співпадають з даними низки досліджень, які свідчать, що в осіб з вищими концентраціями HbA_{1c} , які, однак, не перевищують діабетичних рівнів, існує підвищений ризик серцево-судинних хвороб [6, 8]. За значенням $HbA_{1c} > 6\%$ визначають осіб з підвищеним ризиком не тільки ЦД, але й серцево-судинних захворювань і смерті [12].

Порівняно з ПГТТ глікемія натще має високу чутливість, але низьку специфічність; HbA_{1c} – нижчу чутливість, але високу специфічність, причому одночасне вико-

ристання показників глікемії натще і рівня HbA_{1c} суттєво не підвищує діагностичної ефективності (табл. 4).

Висновки

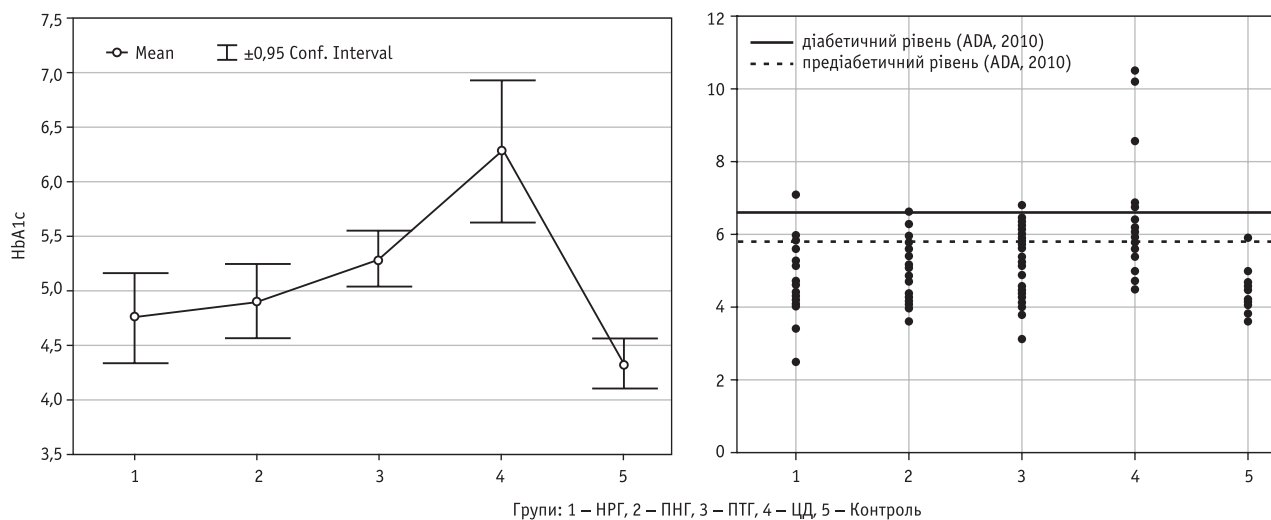
1. Для оцінки метаболічного статусу пацієнтів з ІХС із перше виявленою гіперглікемією пріоритетним методом є ПГТТ, а не визначення рівня глікемії натще чи HbA_{1c} , оскільки навіть за їхнього одночасного використання діагностична ефективність не перевищує 60% для ЦД та 50% для ПД.

2. У хворих з діабетичними рівнями глікемії натще на момент госпіталізації істотно частіше виявляють ПТГ і ЦД. В осіб без явного ЦД з глікемією на момент госпіталізації вище 7 ммоль/л відзначають істотно гірший метаболічний профіль та більш несприятливий перебіг ІХС.

Таблиця 2

Глікемія <7 ммоль/л порівняно з >7 ммоль/л у хворих з НРГ і ПД

Показник, одиниці	<7 ммоль/л	>7 ммоль/л	p
HbA _{1c} , %	4,9 [4,3; 5,6]	5,5 [4,4; 6,2]	0,049
Креатинін, мкмоль/л	72,0 [64,0; 80,0]	78,5 [74,5; 85,0]	0,006
Глюкоза 0', ммоль/л	5,3 [4,5; 6,1]	6,2 [5,3; 6,8]	0,005
Глюкоза 120', ммоль/л	6,8 [6,1; 8,4]	9,6 [7,5; 10,8]	<0,0001
Індекс Wareham	5,7 [2,8; 9,7]	2,7 [1,6; 6,0]	0,030
Індекс Philips	122 [63; 277]	71 [30; 151]	0,049
ППКІ/ППКГ	8,7 [5,9; 11,4]	6,1 [3,7; 10,5]	0,030
Індекс Gutt	3,3 [2,9; 4,2]	2,9 [2,5; 3,8]	0,030
Індекс Cederholm	45,3 [40,3; 55,7]	38,5 [31,5; 53,7]	0,041
Індекс Drivsholm	2,07 [1,59; 3,04]	2,98 [1,71; 4,81]	0,028
Добова кількість нападів	3 [1,0; 5,0]	5 [3,5; 6,0]	0,010
ГКС, н/%	40/63%	25/89%	0,012

Рис. 2. Значення HbA_{1c} у пацієнтів з ІХС та групи контролю: середні концентрації (ліворуч) та графіки розсіювання (праворуч)

3. Враховуючи високу специфічність HbA_{1c}, істотно гірші показники вуглеводного і ліпідного обміну та більш несприятливий перебіг ІХС при рівні HbA_{1c}>6%, вміст HbA_{1c} слід визначати в усіх пацієнтів з ІХС, особливо за наявності ознак метаболічного синдрому.

Список літератури

1. Королюк О. Особливості інсулінової регуляції у хворих на ішемічну хворобу серця з порушеннями обміну глюкози / О. Королюк, О. Радченко, В. Коваль [та ін.] // Сімейна медицина. – 2010. – № 4. – С. 61–70.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus // Diabetes Care. – 2010. – Vol. 33, suppl. 1. – S. 62–69.
3. Bennett C.M. HbA(1c) as a screening tool for detection of type 2 diabetes: a systematic review / C.M. Bennett, M. Guo, S.C. Dharmage // Diabet. Med. – 2007. – Vol. 24. – P. 333–343.
4. Cohen R. Discordance between HbA_{1c} and fructosamine: evidence for a glycosylation gap and its relation to diabetic nephropathy / R. Cohen, Y. Holmes, T.C. Chenier, C.H. Joiner // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26. – P. 163–167.
5. Ford E.S. Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence / E.S. Ford, G. Zhao, C. Li // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 55. – P. 1310–1317.
6. Gerstein H. The hemoglobin A1c level as a progressive risk factor for cardio-vascular death, hospitalization for heart failure, or death in patients with chronic heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program / H. Gerstein, K. Swedberg,

Таблиця 3

Прогностичне значення рівня HbA_{1c}<6% порівняно з HbA_{1c}>6% у пацієнтів з ІХС

Показник, одиниці	HbA _{1c} <6%	HbA _{1c} >6%	p
Початкова глікемія, ммоль/л	6,5 [5,6; 7,3]	7,6 [6,4; 8,8]	0,001
Глюкоза 0', ммоль/л	5,2 [4,4; 6,2]	6,8 [6,1; 8,8]	<0,0001
Глюкоза 30', ммоль/л	7,7 [6,2; 9,2]	10,2 [7,8; 11,4]	0,0004
Глюкоза 60', ммоль/л	8,4 [6,2; 10,8]	12,0 [9,5; 13,6]	0,0009
Глюкоза 120', ммоль/л	6,8 [5,6; 9,2]	10,8 [8,4; 12,8]	<0,0001
Інсулін 0', мкОд/мл	13,2 [9,2; 16,5]	19,3 [12,3; 37,0]	0,003
С-пептид 0', нг/мл	2,24 [1,14; 5,37]	1,18 [0,6; 2,19]	0,034
Індекс Shuster	0,20 [0,09; 0,4]	0,05 [0,05; 0,06]	0,019
%S	53,2 [41,3; 73,0]	36,4 [21,3; 49,9]	0,002
Індекс HOMA-IR	3,66 [2,44; 4,86]	6,67 [4,58; 9,04]	0,0006
Індекс Gutt	3,20 [2,78; 4,05]	2,56 [2,17; 3,13]	0,0014
Індекс Cederholm	43,1 [34,5; 54,7]	30,8 [27,7; 40,8]	0,0039
Індекс Matsuda	3,36 [2,47; 4,37]	1,95 [1,49; 2,86]	0,0014
Індекс Avignon	1,19 [0,88; 2,20]	0,63 [0,50; 0,94]	0,0002
ХС-ЛВЩ, ммоль/л	1,16 [0,96; 1,5]	0,92 [0,88; 1,03]	0,001
Коефіцієнт атерогенності	3,67 [2,68; 4,93]	4,31 [3,36; 5,85]	0,009
ЧСС, за 1 хв	77 [65; 91]	88 [75; 100]	0,031
Тривалість нападів, хв	15 [10; 30]	15 [20; 30]	0,020

Таблиця 4

Діагностична цінність глікемії натще, рівня HbA_{1c} та їхньої комбінації порівняно з ПГТТ

Показник, одиниці	Глікемія		HbA _{1c}		Глікемія і HbA _{1c}	
	ЦД	ПД	ЦД	ПД	ЦД	ПД
Чутливість, %	78,3	78,3	43,9	20,5	79,1	79,1
Специфічність, %	42,6	21,3	82,1	78,6	38,8	20,4
Діагностична ефективність, %	60,5	49,8	63	50	58,95	49,75
ПЦПР, %	66,7	59,3	78,3	75	63,9	57,6
ПЦНР, %	57,1	40	24,7	23,9	57,6	41,7

- J. Carlsson [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2008. – Vol. 168. – P. 1699–1704.
7. Jeffcoate S. Diabetes control and complications: the role of glycated haemoglobin, 25 years on / Jeffcoate S. // Diabet. Med. – 2004. – Vol. 21. – P. 657–665.
 8. Khaw K. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk / K. Khaw, N. Wareham, S. Bingham [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2004. – Vol. 141. – P. 413–420.
 9. Sabanayagam C. Relationship between glycated haemoglobin and microvascular complications: is there a natural cut-off point for the diagnosis of diabetes? / C. Sabanayagam, G. Liew, E.S. Tai [et al.] // Diabetologia. – 2009. – Vol. 52. – P. 1279–1289.
 10. Saudek C.D. A new look at screening and diagnosing diabetes mellitus / C.D. Saudek, W.H. Herman, D.B. Sacks [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 93. – P. 2447–2453.
 11. Schöndorf T. Increased prevalence of cardiovascular disease and risk biomarkers in patients with unknown type 2 diabetes visiting cardiology specialists: results from the DIASPORA study / T. Schöndorf, G. Lubben, E. Karagiannis [et al.] // Diabetes and Vascular Disease Research. – 2010. – Vol. 7 (2). – P. 145–150.
 12. Selvin E. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults / E. Selvin, M.W. Steffes, H. Zhu [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 362. – P. 800–811.

13. Tran H.A. Case study: potential pitfalls of using hemoglobin A_{1c} as the sole measure of glycemic control // H.A. Tran, D. Silva, N. Petrovsky // Clinical Diabetes. – 2004. – Vol. 22, No 3. – P. 141–143.
14. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation Geneva: World Health Organization. – 2006. – 46 p.

Особенности диагностики впервые выявленной гипергликемии у пациентов с ишемической болезнью сердца

О.Я. Королюк, О.М. Радченко, Л.О. Горбач, М.О. Горбач

РЕЗЮМЕ. При ишемической болезни сердца (ИБС) гипергликемия может быть следствием стресса, однако чаще обусловлена нарушениями углеводного обмена, которые неблагоприятно влияют на течение, повышают смертность, в связи с чем требуют ранней диагностики, лечения и профилактики. В целях сравнения диагностической ценности гликемии натощак и уровня HbA_{1c} с показателями по данным перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) обследованы 116 пациентов с ИБС и повышенным уровнем глюкозы в плазме крови $\geq 5,6$ ммоль/л. Метаболический синдром диагностирован у 67% пациентов с нормальной регуляцией обмена глюкозы и у 100% больных с предиабетом (ПД) и сахарным диабетом (СД). Поскольку диагностическая эффективность гликемии натощак и HbA_{1c} не превышает 60% для СД и 50% для ПД, приоритетным методом диагностики является ПГТТ. Диабетические уровни гликемии при госпитализации у больных без явного СД ассоциировались с более неблагоприятным метаболическим профилем и течением ИБС. В связи с важным прогностическим значением и высокой специфичностью определение уровня HbA_{1c} рекомендовано всем больным с метаболическим синдромом.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, диабет, предиабет, HbA_{1c}.

Diagnostic approach to patients with ischemic heart disease and newly detected hyperglycemia

O.Y. Korolyuk, O.M. Radchenko, L.O. Horbach, M.O. Horbach

SUMMARY. Although in ischemic heart disease (IHD) hyperglycemia may be stress-induced, much more frequently it is caused by impaired carbohydrate metabolism that increases mortality and may have unfavorable influence on the course of the disease, thereby requiring early diagnosis, treatment and prophylaxis. The aim of present study was to elucidate diagnostic value of fasting plasma glucose and HbA_{1c} levels, in the comparison with oral glucose tolerance test (OGTT). With this purpose, 116 patients with IHD and elevated plasma glucose levels ≥ 5.6 mmol/l were examined. Metabolic syndrome was diagnosed in 67% of persons with normal glucose regulation and in 100% of patients with diabetes mellitus and prediabetes. OGTT should have a priority in the diagnosis, because diagnostic efficacy of fasting plasma glucose and HbA_{1c} did not exceed 60% for diabetes and 50% for prediabetes. Persons without overt diabetes and admission glycemia above diabetic level had worse metabolic profiles and more unfavorable course of IHD. In view of high specificity and important prognostic value, evaluation of HbA_{1c} can be advisable for all patients with metabolic syndrome.

Key words: ischemic heart disease, diabetes, prediabetes, HbA_{1c}.

Адреса для листування:

Ольга Ярославівна Королюк

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

79053, Львів, вул. Володимира Великого, 85/55

УДК 616.127-005.-4-036.11-071

В.К. Ташук, Т.О. Ілащук, І.І. Ілащук, Н.А. Турубарова-Леунова*Буковинський державний медичний університет, Чернівці*

Реєстр гострого інфаркту міокарда, ускладненого гострою лівошлуночковою недостатністю: клініко-інструментальні маркери оцінки перебігу

АНОТАЦІЯ

З метою створення реєстру гострого інфаркту міокарда (ІМ), ускладненого гострою лівошлуночковою недостатністю, та для вивчення основних детермінант розвитку і виходу гострого Q-ІМ обстежено 368 пацієнтів з відповідним діагнозом. Виділено ряд чинників ризику летального виходу: стадія гострої лівошлуночкової недостатності, підвищений рівень прозапальних маркерів, порушення ліпідного спектра крові.

Ключові слова:

реєстр, гострий інфаркт міокарда, гостра серцева недостатність, чинники ризику.

Впродовж останніх десятиріч чільне місце в структурі смертності населення посідають захворювання органів кровообігу [3]. В Україні спостерігається зростання захворюваності та поширеності найбільш соціально значущих хвороб системи кровообігу – атеросклерозу, артеріальної гіпертензії (АГ) та ішемічної хвороби серця (ІХС). Відзначено високий рівень первинної інвалідизації внаслідок перенесення даних захворювань та висока смертність хворих працездатного віку і, як наслідок, зменшення тривалості життя. Щорічно від серцево-судинних хвороб (ССХ) світ втрачає понад 14 млн населення. Найбільших втрат зазнає населення розвинених країн Європи, де на ССХ припадає майже 50% причин смерті дорослого населення. Згідно з матеріалами доповіді робочої групи Європейського товариства кардіологів, значне підвищення смертності та захворюваності ССХ спостерігають в країнах Центральної та Східної Європи [5]. Зокрема, в Україні зареєстровано найвищі серед 30 країн Європи показники ССХ у чоловіків і жінок, а також один із найвищих показників смертності від ІХС. Причому найістотніше (у 3–7 разів) перевищення зазначених показників в Україні, порівняно з більшістю європейських країн, спостерігають в осіб молодого віку [2]. За даними Американської асоціації серця, смертність від ССХ чоловіків віком від 37 до 47 років в Україні є чи не найвищою в світі [3, 10].

На підставі даних літератури можна зробити висновок про те, що протягом останніх років намітилася стійка тенденція до «омолодження» інфаркту міокарда (ІМ). У

віці до 40 років його діагностують з частотою 0,1–0,6 на 1000 чоловіків та 0,03–0,04 на 1000 жінок, що становить 2–7% випадків ІМ, які реєструють до 65 років [1]. У деяких розвинених країнах на цю вікову групу припадає 4–8% від загальної структури захворюваності [7]. Привертає увагу той факт, що останнім часом серед пацієнтів з ІХС збільшилася кількість молодих жінок [11, 12].

Окрім того, визначення прогнозу впродовж першого року після ІМ й надалі залишається однією з найактуальніших проблем кардіології [6]. Віддалений прогноз у пацієнтів з гострим ІМ (ГІМ) багато в чому визначає характер перебігу захворювання в перші години та дні, тому дуже важливим є прогнозування подальшого перебігу захворювання та ймовірності розвитку тих чи інших ускладнень у гострий період ІМ [1]. Відомо, що ІМ – захворювання багатофакторне, з мультиваріантним перебігом: у одних пацієнтів відзначають його сприятливий перебіг, без серйозних ускладнень та нетривалої непрацездатності. В той же час у інших пацієнтів ІМ супроводжується розвитком важкої коронарної та серцевої недостатності, стійкою втратою працездатності, летальним виходом [3, 6].

Отже, особливої актуальності сьогодні набуває продовження пошуку чинників ризику розвитку ІМ, що дасть змогу поліпшити його профілактику.

Мета роботи – створення реєстру ГІМ у малих містах України, вивчення найближчих та віддалених виходів ГІМ, ускладненого гострою лівошлуночковою недостатністю (ГЛШН), визначення клініко-інструментальних

маркерів оцінки перебігу його госпітального і позагоспітального періоду та об'єктивізація співвідношення прота протизапальних цитокінів – інтерлейкіну-1-альфа (ІЛ-1- α), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), інтерлейкіну-10 (ІЛ-10), туморнекротичного фактора (ТНФ), неоптерину (Нп), тропоніну-І (ТнІ), С-реактивного протеїну (СРП), ехокардіографічних (ехоКГ) показників (загальна фракція викиду – ЗФВ), проведення математичного моделювання і визначення їх взаємообумовленості.

Матеріали і методи дослідження

В рамках створення реєстру гострого ІМ Північної Буковини обстежено 368 хворих з ГІМ, ускладненим ГЛШН, які були госпіталізовані у блок кардіореанімації Чернівецького обласного кардіологічного диспансеру. За даними комплексного клініко-інструментального обстеження (детальний збір скарг, анамнезу, ретельне об'єктивне обстеження, електрокардіограма (ЕКГ) в динаміці, лабораторні дослідження та ехоКГ) трансмуральний ГІМ було діагностовано в 141 (38,32%), великовогнищевий ГІМ – у 166 (45,11%) і дрібновогнищевий ГІМ – у 61 (16,57%) хворого. Серед 368 пацієнтів за весь період спостереження померли 123 (33,42%) особи, зокрема 94 (25,54%) – упродовж 28 діб перебування в стаціонарі, а 29 (7,88%) – протягом року спостереження.

Основну (І) групу склали особи віком від 25 до 45 років, групу порівняння (ІІ) – хворі, старші за 45 років. У дослідженні використовували анкету-опитувач, що дало змогу провести детальний аналіз імовірних чинників ризику розвитку ІМ. Зокрема, враховували такі показники, як куріння, побутові умови, хвороби, що передували ІМ, сімейний анамнез щодо ССХ, супутня патологія. Окрім того, визначали ступінь ГСН за Killip та показники ліпідного профілю кожного пацієнта.

Результати дослідження та їх обговорення

Отримані результати дають підстави стверджувати, що переважна кількість пацієнтів І групи (140, або 75,3%) до розвитку ІМ не скаржилися на порушення з боку серцево-судинної системи. Клінічні ознаки стенокардії відзначали тільки у 46 (24,7%) хворих, в той час як у ІІ групі – у 98 (82,4%; $p < 0,001$). Аналогічні дані наводять також інші дослідники, які вказують, що прояви ІХС до розвитку ІМ в осіб молодого віку спостерігаються відносно рідко [10]. За даними деяких авторів [12], незначний коронарний атеросклероз або інтактні коронарні артерії виявлено у 27% хворих віком до 40 років з ІМ, тоді як у хворих віком понад 40 років – лише у 5%.

Під час аналізу частоти таких загальновизнаних чинників ризику розвитку ІМ, як АГ, гіподинамія, ожиріння, куріння і цукровий діабет (ЦД), виявлено, що АГ діагностовано лише у 30,1% пацієнтів І групи, гіподинамію – у 18,8%, ожиріння – у 16,1%, ЦД – у 5,7%. Курили 75,3% осіб. У той же час у ІІ групі ці показники були достовірно вищі: відповідно 67,2; 50,4; 58,8 і 17,6% ($p < 0,001$). Курили 33,6% осіб.

Згідно з даними деяких дослідників [5], головним чинником ризику розвитку ІМ в осіб молодого віку є

зміни в геномі. Досліджуючи спадкову схильність до наведеної патології, ми отримали такі дані: захворювання серцево-судинної системи (ІМ, інсульт) виявлено в сімейному анамнезі у 52,2% пацієнтів І групи і у 21% – ІІ ($p < 0,01$).

Аналіз вмісту ліпідів у пацієнтів обох груп (рисунок) показав, що рівень загального холестерину (ХС) в плазмі крові був достовірно вищим ($235,23 \pm 22,82$ мг/дл) у пацієнтів ІІ групи у порівнянні з таким у пацієнтів І ($187,91 \pm 12,97$ мг/дл; $p < 0,05$). Вміст тригліцеридів був дещо вищим ($228,36 \pm 46,42$ мг/дл) у пацієнтів ІІ групи порівняно з таким в осіб І ($182,85 \pm 24,06$ мг/дл; $p > 0,2$), хоча дані достовірно не розрізнялися. При аналізі змін складу фракцій ліпопротеїнів в плазмі крові обстежених виявлено, що вміст ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) був знижений в обох групах та складав $45,87 \pm 10,19$ та $38,45 \pm 8,67$ мг/дл ($p > 0,5$) в осіб І та ІІ груп відповідно. Вміст ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) був достовірно вищим у пацієнтів ІІ групи ($167,72 \pm 18,39$ мг/дл) у порівнянні з таким у хворих І ($122,73 \pm 14,11$ мг/дл; $p < 0,05$) та перевищував нормативні значення в обох групах.

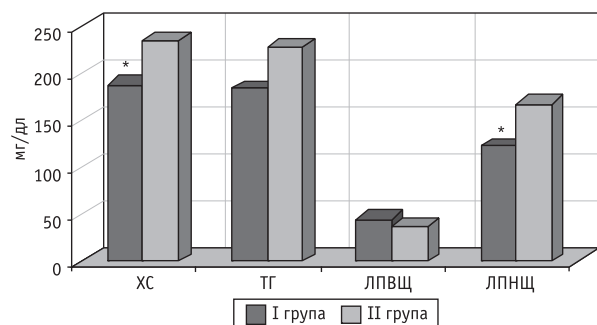


Рисунок. Вміст ліпідів у плазмі крові у пацієнтів І та ІІ груп

Таким чином, у пацієнтів обох груп спостерігали підвищення рівня загального ХС, ТГ та дисліпопротеїнемію, що проявлялася зниженням рівня ЛПВЩ та підвищенням – ЛПНЩ. Вміст загального ХС та ЛПНЩ був достовірно вищим у пацієнтів ІІ групи, що свідчить про суттєвіше порушення ліпідного обміну в осіб старшого віку. Рівень ТГ був дещо вищим у пацієнтів ІІ групи, хоча дані достовірно не розрізнялися. Отримані нами результати знаходять підтвердження в роботах інших дослідників [14], які зазначають, що гіперхолестеринемія є чинником ризику виникнення ІМ.

Наступним етапом дослідження став аналіз основних клінічних характеристик пацієнтів, які увійшли до групи госпітальної летальності. Так, середня тривалість госпітального періоду у пацієнтів, які померли в стаціонарі, склала $4,9 \pm 2,3$ днів. Аналіз ЕКГ-змін показав, що у переважної частини цих хворих (76,59%) зареєстровано ГІМ передньої локалізації і лише у 23,41% – задньої. Гендерний та віковий аналіз групи госпітальної летальності показав, що серед померлих переважали чоловіки (72,34% проти 27,66% жінок), середній вік яких становив $67,24 \pm 1,92$ року. Відомо, що вік чинить суттєвий вплив на короткотривалий прогноз у пацієнтів, які перенесли ГІМ [10].

З метою створення прогностичних моделей ГІМ, перебіг якого ускладнився ГЛШН, в межах створення реєстру ГІМ малих міст України всіх пацієнтів було розділено на дві групи: 1-шу склали пацієнти зі сприятливим виходом ГІМ, а 2-гу – хворі з летальним виходом.

Загальну характеристику пацієнтів обох груп наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Загальна характеристика пацієнтів з ГІМ та ГЛШН

Ознака	Госпітальний вихід, % пацієнтів		p
	Сприятливий (1-ша група) 245	Летальний (2-га група) 123	
Всього, абс. число			–
Вік, років	57,66±1,74	66,87±1,88	<0,01
Чоловіки, %	42,04	69,92	<0,001
ГІМ в анамнезі, %	39,18	79,60	<0,001
Killip≥2 класу, %	13,87	70,73	<0,001
АГ в анамнезі, %	57,96	63,41	<0,01
ЦД в анамнезі, %	11,84	19,51	<0,01
Куріння, %	37,55	43,90	<0,01
Ожиріння, %	17,55	29,27	<0,01
Обтяжена спадковість, %	36,73	39,02	>0,1
Вживання алкоголю, %	6,53	8,13	>0,2

Звертає на себе увагу той факт, що померлі хворі були в середньому на 9 років старшими від пацієнтів зі сприятливим виходом захворювання. Серед них переважали чоловіки ($p<0,001$). Окрім того, серед пацієнтів 2-ї групи значно частіше реєстрували повторний ГІМ (79,6% проти 39,19% у 1-ї групи; $p<0,001$). Ознаки ГЛШН 2–4 класу за Т. Killip з достовірно більшою частотою реєстрували серед пацієнтів 2-ї групи ($p<0,001$). АГ та ЦД в анамнезі також з достовірно більшою частотою виявляли серед пацієнтів 2-ї групи ($p<0,01$). Аналіз поширеності чинників ризику серед пацієнтів обох груп показав достовірне переважання активного куріння ($p<0,01$) та ожиріння ($p<0,001$) також серед пацієнтів 2-ї групи.

Результати однофакторного регресійного аналізу свідчать про те, що ризик летального виходу підвищувався з віком: на кожні 5 років після 50-річного віку припадало його підвищення в 1,5 разу (табл. 2). Також ризик летального виходу підвищувався в 2 рази з кожним збільшенням класу ГЛШН за Killip, в 1,02 разу при збільшенні ЧСС надходження на 10 за 1 хв після 60 за 1 хв, в 1,3 разу в пацієнтів з ЦД, в 1,15 разу за наявності ожиріння, в 3 рази у пацієнтів з хронічною СН, в 1,2 разу при реєстрації в 1-шу–2-гу добу після госпіталізації, ЗФВ менше 40% та в 4,5 разу при передній локалізації ІМ.

На наступному етапі дослідження ми проаналізували співвідношення вмісту про- та протизапальних цитокінів у пацієнтів з ГІМ, ускладненим ГЛШН, залежно від

Таблиця 2

Предиктори летального виходу в пацієнтів з ГІМ, ускладненим ГЛШН (результати однофакторного регресійного аналізу)

Ознака	Відношення шансів (95% ДІ)
Вік, + 5 років (після 50-річного віку)	1,5 (1,4; 1,8)
Killip, + 1 клас	2,0 (1,2; 2,9)
ЧСС, + 10 за 1 хв (>60 за 1 хв)	1,02 (1,01; 1,03)
ЦД в анамнезі	1,3 (1,2; 1,4)
Ожиріння	1,15 (0,48; 2,76)
ХСН в анамнезі	3,0 (1,4; 6,6)
ЗФВ≤40%	1,2 (1,1; 1,3)
Передня локалізація ГІМ	4,5 (2,2; 9,4)

виходу захворювання. Аналіз рівня ІЛ-1-α вказав на достовірне його переважання у пацієнтів 2-ї групи ($48,94\pm7,05$ проти $22,43\pm3,41$ пг/мл (1-ша група); $p<0,01$). Рівень ІЛ-6 також був значно вищим у пацієнтів 2-ї групи ($51,63\pm7,86$ проти $16,84\pm3,94$ пг/мл; $p<0,01$), а рівень протизапального цитокіна ІЛ-10 – дещо нижчим у пацієнтів 2-ї групи порівняно з таким у хворих 1-ї ($2,45\pm0,51$ проти $4,03\pm0,73$ пг/мл; $p>0,05$).

Погруповий аналіз рівня ТНФ та Іл-6 свідчить про достовірне переважання обох цих показників у пацієнтів 2-ї групи у порівнянні з таким у хворих 1-ї: $63,41\pm3,78$ проти $43,1\pm2,62$ пг/мл для ТНФ ($p<0,01$) та $24,28\pm4,32$ проти $15,08\pm1,76$ нмоль/л для Іл-6 ($p<0,05$).

Факт патогенетичного взаємозв'язку СН та підвищеної експресії цитокінів натепер доведено остаточно [4, 8]. Окрім того, в цілій низці робіт [9, 13] зазначено, що у міру підвищення рівня прозапальних цитокінів у крові значно погіршується прогноз у пацієнтів з ГІМ. Явища застою та гіпоксія периферичних тканин і міокарда, що невпинно наростає, які властиві СН, цілком можуть стати першо-причиною активації імунної системи та призводити до підвищення рівня прозапальних цитокінів [4]. Отже, біомаркери запалення розглядають згідно з концептуальним спільним взаємозв'язком із зазначенням незаперечної негативної ролі підвищення їхнього рівня у пацієнтів усіх груп.

Нами проаналізовано зміни рівня Тр-І та СРП у пацієнтів з ГІМ і ГЛШН залежно від виходу захворювання. Встановлено, що рівень Тр-І був значно вищим у пацієнтів 2-ї групи у порівнянні з таким у хворих 1-ї ($40,06\pm5,13$ проти $27,31\pm3,1$ нг/мл; $p<0,05$), рівень СРП також був достовірно вищим у пацієнтів 2-ї групи ($0,21\pm0,03$ проти $0,13\pm0,02$ мг/л (1-ша група); $p<0,05$).

На наступному етапі ми оцінювали основні параметри ехоКГ, проведеної протягом 1–2-ї доби перебування пацієнтів в стаціонарі, залежно від виходу захворювання. Встановлено, що в цей період ГІМ показники ехоКГ розрізнялись у пацієнтів обох груп таким чином: достовірних відмінностей за показником кінцевого діастолічного розміру (КДР) між групами не виявлено ($p>0,05$), однак

за показниками кінцевого систолічного розміру (КСР) ($p<0,05$), кінцевого діастолічного об'єму (КДО) ($p<0,02$), кінцевого систолічного об'єму (КСО) ($p<0,01$) і ЗФВ ($p<0,01$) хворі 1-ї і 2-ї груп достовірно розрізнялися (табл. 3). У пацієнтів 2-ї групи реєстрували значно нижчу ЗФВ у порівнянні з такою у хворих 1-ї групи ($p<0,01$).

Таблиця 3

Співставлення показників ехоКГ в М-режимі в обстежених обох груп протягом 1–2-ї доби ГІМ, ускладненого ГЛШН

Показник	1-ша група		2-га група		p
	М	m	М	m	
КДР, см	4,29	0,05	4,18	0,03	$>0,05$
КСР, см	3,21	0,03	3,36	0,04	$<0,05$
КДО (Teicholz), мл	85,32	2,92	76,23	2,10	$<0,02$
КСО (Teicholz), мл	47,63	1,13	40,24	1,02	$<0,01$
ЗФВ, %	53,06	1,89	41,15	1,18	$<0,01$

Одним з основних чинників, що впливають на віддалений прогноз у пацієнтів, які перенесли ГІМ, вважається наявність стійкого порушення скоротливої функції ЛШ серця [2]. Деякі дослідники довели, що смертність та ризик виникнення ішемічних ускладнень зворотно пропорційні величині ЗФВ [4]. Отже, встановлене нами достовірне зменшення показника ЗФВ у пацієнтів з несприятливим прогнозом є цілком закономірним та відповідає даним літератури.

Висновки

1. Створення реєстру гострого інфаркту міокарда, ускладненого гострою лівошлуночковою недостатністю, дозволить виділити особливості перебігу даного захворювання в окремому геофізичному регіоні та використати їх для подальшого лікування пацієнтів і прогнозування виникнення несприятливих подій.

2. Розвитку інфаркту міокарда з гострою серцевою недостатністю в осіб до 45 років значно частіше, ніж у старших, передують куріння та спадковість, у той час як стабільна стенокардія, артеріальна гіпертензія, ожиріння, гіподинамія та цукровий діабет зустрічаються значно рідше.

3. У всіх обстежених виявлено зміни ліпідного спектра крові, однак у хворих старшого віку вони носять більш виражений характер.

4. Старший вік пацієнтів, більш високий клас гострої лівошлуночкової недостатності, наявність цукрового діабету та серцевої недостатності в анамнезі, передня локалізація інфаркту міокарда, куріння та ожиріння, загальна фракція викиду менше 40% є незалежними предикторами летального виходу у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда та гострою лівошлуночковою недостатністю.

5. Підвищення рівня прозапальних цитокінів (ІЛ-1- α , ІЛ-6, ТНФ, ІЛ-18, СРП) та Тр-І поряд з погіршенням вихідних даних ехоКГ зумовлюють зростання ймовірності летального виходу в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда, ускладненим гострою лівошлуночковою недостатністю.

Не викликає сумнівів необхідність продовження пошуку нових підходів до діагностики та лікування хворих з ГЛШН та створення реєстрів малих міст усіх регіонів України, що сприятиме зниженню смертності та покращанню прогнозу у хворих з ГІМ.

Список літератури

1. Амосова Е.Н. Лечение инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST. Основные положения рекомендаций Американского кардиологического колледжа и Американской ассоциации кардиологов / Амосова Е.Н., Ткаченко Л.А. // Серце і судини. – 2005. – № 2. – С. 19–26.
2. Борисов И.А. Особенности хирургического лечения больных ишемической болезнью сердца молодого возраста / Борисов И.А., Попов Л.В., Березовцев И.Г., Стоногин А.В., Травин Н.О. // Кардиология. – 2004. – № 1. – С. 21–26.
3. Коваленко В.М. Кардіологія в Україні: вчора, сьогодні і в майбутньому (до 10-річчя Академії медичних наук України) / Коваленко В.М. // Укр. кардіол. журн. – 2003. – № 2. – С. 62–66.
4. Кубенский Г.Е. Оценка изменений уровня цитокинов, сывороточного неоптерина и С-реактивного белка у больных инфарктом миокарда / Кубенский Г.Е., Чернов С.А., Скворцов С.В., Шебанкова В.Н. // Рос. кардиол. журн. – 2005. – № 5. – С. 12–15.
5. Михайлов А.А. Ведение больных, перенесших инфаркт миокарда / Михайлов А.А. // Рус. мед. журн. – 2003. – Т. 11, № 2. – С. 68–73.
6. Пархоменко О.М. Клініко-інструментальні маркери оцінки несприятливого перебігу госпітального періоду гострого інфаркту міокарда / Пархоменко О.М., Гур'єва О.С., Шумаков О.В. // Укр. кардіол. журн. – 2005. – № 6. – С. 10–18.
7. Abraham W.T. Diabetes, hypertension, and renal insufficiency in post-myocardial infarction cardiovascular risk / Abraham W.T. // Rev. Cardiovasc. Med. – 2004. – № 4. – P. 30–36.
8. Armstrong E.J. Inflammatory biomarkers in acute coronary syndromes. Part I: Introduction and cytokines / Armstrong E.J., Morrow D.A., Sabatine M.S. // Circulation. – 2006. – Vol. 113, № 6. – P. e72–e75.
9. Prognostic implications of increased cardiac biomarkers and ST segment depression in non-ST elevation acute coronary syndromes: lessons from the acute coronary syndrome Israeli survey (ACSIS) / Ben-Dor I., Hasdai D., Behar S. et al. // Heart. – 2006. – Vol. 92, № 4. – P. 547–548.
10. Candell Riera J. Risk stratification after acute myocardial infarction / Candell Riera J. // Rev. Esp. Cardiol. – 2003. – Vol. 3, № 56. – P. 303–313.
11. Conti R.A. Comparison between young males and females with acute myocardial infarction / Conti R.A., Solimene M.C., da Luz P.L. // Arq. Bras. Cardiol. – 2004. – № 79 (5). – P. 510–525.
12. DeCara J.M. Noninvasive cardiac testing in women / DeCara J.M. // J. Am. Med. Womens. Assoc. – 2003. – V. 58, № 4. – P. 254–263.

13. Fisman E.Z. Interleukin-6 and the risk of future cardiovascular events in patients with angina pectoris and/or healed myocardial infarction / Fisman E.Z., Benderly M., Esper R.J. // Am. J. Cardiol. – 2006. – Vol. 98, N 1. – P. 14–18.
14. Gerdtham U.G. Predicting survival in cost-effectiveness analyses based on clinical trials / Gerdtham U.G., Zethraeus N. // Int J. Technol Assess Health Care. – 2004. – Vol. 19, № 3. – P. 507–512.

Регистр острого инфаркта миокарда, осложненного острой левожелудочковой недостаточностью: клинико-инструментальные маркеры оценки течения

В.К. Тащук, Т.А. Илашук, И.И. Илашук, Н.А. Турубарова-Леунова

РЕЗЮМЕ. С целью создания регистра острого инфаркта миокарда (ИМ), осложненного острой левожелудочковой недостаточностью, и для изучения основных детерминант развития и исхода острого Q-ИМ обследованы 368 пациентов с соответствующим диагнозом. Выделен ряд факторов риска летального исхода: стадия острой левожелудочковой недостаточности, повышенный уровень провоспалительных маркеров, нарушения липидного спектра крови.

Ключевые слова: *регистр, острый инфаркт миокарда, острая сердечная недостаточность, факторы риска.*

Registry of acute myocardial infarction complicated with acute left ventricle heart failure: clinical and instrumental markers of disease severity

V.K. Tashchuk, T.O. Ilashchuk, I.I. Ilashchuk, N.A. Turubarova-Leunova

SUMMARY. To create the registry of acute myocardial infarction (MI), complicated with acute left ventricle heart failure, and to investigate the main determinants of development and outcome of acute Q-wave MI, we examined 368 patients with above pathology. Several risk factors of lethal outcome were determined, among them: stage of acute left ventricle heart failure, an increased level of pro-inflammation markers, and blood lipid spectrum disorders.

Key words: *registry, acute myocardial infarction, acute heart failure, risk factors.*

Адреса для листування:

Тетяна Олександрівна Ілашук
Буковинський державний медичний університет
58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2

НОВИНИ

Ген предрасположенности к раку BRCA1 влияет на сердечную функцию

Полученные результаты имеют значение и для пациентов с мутациями BRCA1 и BRCA2, ассоциируемые с повышенным риском рака молочной железы и яичников, также означающая более высокий риск проблем с сердцем, пишут доктор Praphulla C. Shukla (St Michael's Hospital, Toronto, ON) и коллеги. Ученые обнаружили, что мыши с мутациями BRCA1/2 имели гораздо более

тяжелые инфаркты миокарда, чем мыши без мутаций, и впоследствии – в три–пять раз выше нормы смерти, в значительной степени из-за развития сердечной недостаточности. Результаты могут объяснить недавние наблюдения, что у носителей мутации BRCA1/2 риск смерти, без связи с онкологическими заболеваниями, повышен, особенно в пожилом возрасте, отмечают ученые. Пациенты, подвергающиеся химиотерапии и имеющие мутации BRCA1 и 2, могут быть более восприимчивыми к кардиотокси-

ческим эффектам такого лечения, чем другие онкологические больные, предполагают ученые. У мышей с мутациями сердечная недостаточность на фоне введения доксорубина развивалась в два раза чаще. Онколог и соавтор доктор Christine Brezden-Masley (St Michael's Hospital) считает, что полученные результаты заставляют думать о специфических режимах химиотерапии у пациентов, носителей мутации BRCA.

<http://www.theheart.org/article/1336075.do>

УДК 616.12-009.72: 615.015.5

В.Ю. Лишневская, Л.А. Бодрецкая, И.С. Коренькова, А.Ю. Галецкий

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

Особенности течения ишемической болезни сердца в пожилом возрасте в зависимости от наличия первичной и вторичной аспиринорезистентности

АННОТАЦИЯ

Проведено исследование факторов, влияющих на развитие вторичной аспиринорезистентности у пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца. С этой целью были проанализированы данные агрегатометрии и истории болезни 1789 пациентов в возрасте 60–89 лет с ИБС, находящихся на длительном наблюдении в ГУ «Институт геронтологии НАМН Украины». Все пациенты длительно и регулярно принимали ацетилсалициловую кислоту (АСК). Сравнительный анализ клинико-демографических показателей у пациентов с различной чувствительностью к АСК показал, что на этапе текущего обследования в группе со вторичной нечувствительностью к АСК достоверно чаще встречались курящие, пациенты с сердечной недостаточностью, больные с сахарным диабетом с уровнем тощаковой глюкозы выше 8 ммоль/л. Также у пациентов этой группы был повышен уровень общего холестерина в плазме крови, достоверно снижены уровень ЛПВП, ФВ ЛЖ, показатели микроциркуляции и функционального состояния эндотелия.

Ключевые слова:

ишемическая болезнь сердца, пожилой возраст, инсулинорезистентность.

В течение нескольких десятилетий ацетилсалициловая кислота (АСК) является золотым стандартом антитромбоцитарной терапии у разных категорий больных за счет доказанной эффективности в первичной и вторичной профилактике тромбозов. Механизм такого действия АСК был открыт в 1975 г. Roth и Majerus, которые объяснили антитромбоцитарный эффект препарата необратимым блокированием циклооксигеназы (ЦОГ) в результате ковалентного связывания АСК с гидроксильной группой остатка серина в конце N-терминала ЦОГ [1, 27]. Широкое применение АСК как антитромбоцитарного препарата началось с 1978 г., после публикации результатов исследования Canadian Cooperative Study Group, в котором было показано, что лечение АСК сопровождается снижением риска транзиторных ишемических атак и повторного инсульта на 31% у женщин и на 48% у мужчин [9, 26, 28].

Первые исследования по изучению эффективности АСК для профилактики острых сосудистых событий (VA, RISC, ISIS-2 и др.) убедительно продемонстрировали способность препарата снижать риск развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) и острой коронарной смерти на 41–70%. Первое такое исследование было проведено в

1970 г. в Великобритании. В исследование были включены 1239 человек в возрасте 65 лет, имевшие в анамнезе ИМ. Они получали АСК в дозе 300 мг/сут на протяжении 6 мес. По результатам исследования смертность между группами, получавшими АСК и плацебо, различалась на 12% в пользу антитромбоцитарного препарата, через 6 мес – на 25% [1–4, 6, 21].

На сегодняшний день результаты многоцентровых исследований свидетельствуют о том, что АСК снижает частоту развития ИМ и случаев смерти у больных со стабильной стенокардией (SAPAT), нестабильной стенокардией и не-Q-ИМ (метаанализ 7 исследований), постинфарктным кардиосклерозом (9 рандомизированных исследований), у пациентов после ангиопластики и аортокоронарного шунтирования (6 исследований), с цереброваскулярной патологией (SALT) [5–7, 9–13].

Наряду с накоплением данных об эффективности АСК в качестве антитромбоцитарного препарата появлялись данные о ее неэффективности. Так, по данным популяционных исследований, из 20 млн американцев, принимавших АСК для профилактики ИМ и инсульта, около 250 тыс. оказались нечувствительными к препарату [17, 23, 25]. При этом у аспиринорезистентных пациентов ре-

гистрировали сердечно-сосудистые события в 3 раза чаще, чем у аспириночувствительных лиц (24% против 10%; ОР 3,12). Данный феномен описан как резистентность к АСК, или аспиринорезистентность, и проявляется сниженным подавлением активности тромбоцитов у пациентов, принимающих данный препарат. Предложено несколько групп механизмов сниженного ингибирования агрегации тромбоцитов у пациентов, принимающих АСК [15, 16, 18].

Кратко перечислим их. Обусловленные функциональным состоянием тромбоцитов: неполное подавление образования тромбосана A_2 ; усиленное образование тромбоцитов, с поступлением в кровоток вновь образованных, не подвергнутых действию АСК; стресс-индуцированная экспрессия ЦОГ-2 в тромбоцитах; возрастающая чувствительность тромбоцитов к АДФ, адреналину, коллагену, тромбину. Наступающие вследствие взаимодействия тромбоцитов с другими клетками крови: эндотелиальные клетки и моноциты способны обеспечить поступление в тромбоцит простагландина H_2 (в обход ЦОГ-1), а также могут синтезировать свой тромбосан A_2 . Вследствие генетических аномалий развития структурных элементов тромбоцитов: рецепторы: гликопротеины $Pb/IIIa$, к коллагену, тромбосану и др.; ферменты: ЦОГ-1, ЦОГ-2, тромбосан A_2 -синтаза и др., а также связанные с другими факторами: курение, гиперхолестеринемия, воспаление, стресс, суточные и сезонные колебания активности тромбоцитов, прием препаратов, влияющих на кинетику ЦОГ и др. [19, 20, 22, 24].

Описанные механизмы играют роль в развитии первичной аспиринорезистентности, однако некоторые из них могут приводить и ко вторичной нечувствительности к препарату на фоне длительного приема [1, 8, 14]. Безусловно, наличие аспиринорезистентности влияет на течение ИБС и развитие осложнений при этом заболевании.

Учитывая вышесказанное, нами были проанализированы факторы, влияющие на развитие вторичной аспиринорезистентности у пациентов пожилого возраста с ИБС.

Материалы и методы исследования

В целях оценки распространенности резистентности к АСК и выявления возможных предикторов ее развития у больных пожилого возраста с ИБС были проанализированы данные агрегатометрии и истории болезни 1789 больных 60–89 лет, находящихся на длительном наблюдении в ГУ «Институт геронтологии НАМН Украины». Все пациенты длительно и регулярно принимали АСК. Отмечали регулярность приема АСК, эффективность препарата по данным агрегатограмм.

У всех наблюдаемых пациентов ежегодно проводили изучение агрегационной активности тромбоцитов на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов 230LA («Биола», Россия) турбидиметрическим методом. Оценивали уровень спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов. В качестве индукторов использовали АДФ в конечной концентрации 5 мкмоль/л и адреналин в конечной концентрации 1 мкмоль/л. На кривых светопропускания определяли степень агрегации тромбоцитов.

Первично резистентными считали пациентов, имеющих повышенный уровень агрегационной активности тромбоцитов (спонтанной – выше 6%, индуцированной – выше 25%) при первичном назначении препарата.

Критерием развития вторичной резистентности считали стойкое повышение уровня спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов (спонтанной – выше 6%, индуцированной – выше 25%) на фоне регулярного приема АСК на очередном этапе обследования.

У всех пациентов с сохранившейся чувствительностью к АСК и с развившейся резистентностью к препарату был проведен анализ клинико-демографических показателей, которые предположительно могли бы иметь значение для развития резистентности к препарату (табл. 1).

Всем больным на протяжении периода наблюдения проводили общеклиническое обследование, включающее сбор анамнеза, общий осмотр, анализ принимаемых препаратов, их эффективность, общие анализы крови, мочи, данные стандартной ЭКГ в 12 отведениях, а также холтеровского мониторирования ЭКГ, эхоКГ. Исследовали также эндотелиальную функцию, биохимические показатели крови (липидограмма, уровень глюкозы в крови, коагулограмма).

Выявление предикторов развития вторичной аспиринорезистентности проводили методом пошагового дискриминантного анализа. Для проведения расчетов и динамического наблюдения за больными была разработана компьютерная база данных с помощью программного обеспечения Excel XP (Microsoft Office, USA) и статистической программы Statistica for Windows v. 8.0 (Statsoft, USA).

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно полученным на этапе анализа данным у 787 пациентов агрегационная активность тромбоцитов на фоне приема АСК оставалась высокой. Ретроспективный анализ историй болезни за 10-летний период (2000–2010 гг.) показал, что у 17% пациентов резистентность к АСК была первичной (выявляли при назначении препарата пациентам, ранее не принимавшим АСК) и у 39% вторичной (через 1 год после приема АСК резистентность проявилась у 12% пациентов, изначально чувствительных к препарату, через 2 – у 21%, через 5 лет приема АСК у 39% пациентов агрегационная активность тромбоцитов оказалась повышенной, рисунок).

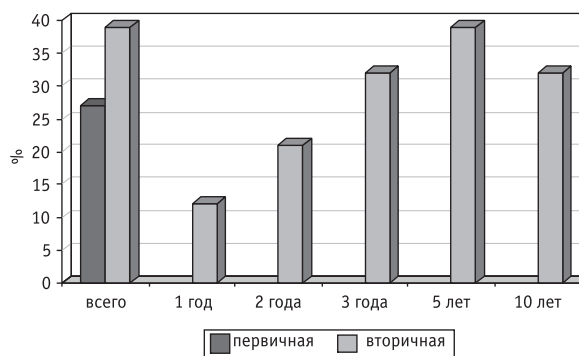


Рисунок. Частота проявления первичной и вторичной резистентности к АСК у больных старше 60 лет с ИБС (данные 10-летнего наблюдения)

Сравнительный анализ клинико-демографических показателей групп пациентов с различной чувствительностью к АСК показал, что на этапе текущего обследования лица с сохраненной чувствительностью к АСК и первичной аспиринорезистентностью по избранным критериям достоверно не различались (см. табл. 1). При этом в группе со вторичной нечувствительностью к АСК достоверно чаще встречались курящие, пациенты с сердечной недостаточностью, с сахарным диабетом с уровнем тощаковой глюкозы более 8 ммоль/л. Также у пациентов этой группы был повышен уровень общего холестерина в плазме крови ($7,4 \pm 0,3$ ммоль/л при показателе у пациентов, чувствительных к АСК, – $5,4 \pm 0,4$ ммоль/л, имеющих первичную резистентность к АСК, – $5,5 \pm 0,2$ ммоль/л), достоверно снижены уровень ЛПВП, ФВЛЖ, показатели микроциркуляции (ПМ) и функционального состояния эндотелия.

Также вторичная аспиринорезистентность ассоциировалась с прогрессированием и дестабилизацией течения ИБС, о чем свидетельствовало изменение клинической картины заболевания (увеличение частоты и продолжительности приступов стенокардии и их эквивалентов), появление либо увеличение выраженности отеков, одышки. При инструментальном обследовании отмеча-

лось значительное увеличение длительности времени суточной ишемии по данным суточного мониторирования ЭКГ (табл. 2) как по сравнению с пациентами, чувствительными к препарату, так и по сравнению с обследованием, проведенным ранее тем же больным на фоне сохраненного эффекта АСК и нормального уровня агрегационной активности тромбоцитов.

Полученные данные позволяют сделать вывод о сопряженности вторичной аспиринорезистентности с особенностями течения ИБС.

Пациенты, первично нечувствительные к АСК (358 обследованных), по данным ретроспективного анализа историй болезни могут быть разделены на две группы:

первая – 67% (240 человек) – пациенты со стабильным течением ИБС, без выраженных клинических проявлений сопутствующей патологии и существенных отклонений лабораторных показателей. По состоянию клинических, лабораторных и демографических показателей эта группа не отличается от группы пациентов, чувствительных к АСК;

вторая – 33% (118 человек) – пациенты с тяжелым течением ИБС, выраженной сердечной недостаточностью, плохо контролируемой артериальной гипертензией

Таблица 1

Клиническая характеристика больных пожилого возраста с ИБС с резистентностью к АСК и сохраненной чувствительностью к препарату

Показатель	Группа пациентов		
	чувствительные к АСК (n=906)	первичная резистентность (n=304)	вторичная резистентность (n=579)
Пол мужчины, % женщины, %	62 38	58 42	68 32
Возраст, лет	69,5 $\pm$ 2,3	72,5 $\pm$ 5,1	73,5 $\pm$ 4,9
Курение (более 10 сигарет в день), %	32	35	41
Диагноз стенокардия I–II ФК, % стенокардия III–IV ФК, %	23 19	28 22	23 56
СН I–IIА, %	41	46	33
СН IIБ–III, %	3	34	67
Гипертоническая болезнь, %	61	67	89
Сахарный диабет (компенсированный), %	36,5	40,1	33,2
Сахарный диабет (некомпенсированный), %	19,8	18,4	32,8
Длительность ишемии, мин/сут	4,3	5,5	21,3
Холестерин, ммоль/л	5,4 $\pm$ 0,4	5,5 $\pm$ 0,2	7,4 $\pm$ 0,3
Триглицериды, ммоль/л	2,6 $\pm$ 0,2	2,3 $\pm$ 0,2	3,7 $\pm$ 0,2
ЛПВП	0,98 $\pm$ 0,3	0,96 $\pm$ 0,1	0,89 $\pm$ 0,2
ПМ, мл/мин/ 100 г	2,3 $\pm$ 0,2	2,5 $\pm$ 0,2	1,2 $\pm$ 0,1
Вязкость 100 с ⁻¹	4,1 $\pm$ 0,2	4,1 $\pm$ 0,1	4,5 $\pm$ 0,2
Эндотелиальная функция, ПМ макс, мл/мин·100 г	4,7 $\pm$ 0,3	4,6 $\pm$ 0,3	4,1 $\pm$ 0,2
ФВ ЛЖ, %	62,5 $\pm$ 4,1	59,3 $\pm$ 4,6	47,2 $\pm$ 3,2

Таблиця 2

Клиническое состояние обследованных больных старше 60 лет с ИБС

Показатель	Группа сравнения		
	Сохранившие чувстви- тельность к АСК (n=108)	С развившейся аспиринорезистентностью (n=42)	
		до развития резистентности	на фоне развившейся резистентности
Количество приступов стенокардии в сутки	1,3±0,2	1,5±0,3	4,9±0,6* [#]
Наличие одышки при стандартной бытовой нагрузке, %	35,2±3,1	34,6±2,6	67,1±4,8* [#]
Длительность суточной ишемии, мин	5,4±0,3	6,5±0,3	34,3±0,9* [#]
Необходимость приема антиангинальных средств, %	10,2±0,6	17,6±1,2	48,5±3,1* [#]

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении групп больных, чувствительных и нечувствительных к АСК; # – $p < 0,05$ при сравнении этапов обследования пациентов с развившейся резистентностью.

и сахарным диабетом. За время наблюдения 37% этих пациентов умерли.

В связи с тем что данное исследование имеет ограничения – невозможность достоверно диагностировать первичную аспиринорезистентность, – можно предположить, что часть пациентов второй группы имели вторичную резистентность к АСК, связанную либо приведшую к дестабилизации клинического течения заболевания, по поводу которого пациенты были госпитализированы в стационар.

Однако это предположение может быть только эмпирическим, поскольку резистентность к АСК является на сегодняшний день доказанным самостоятельным предиктором кардиоваскулярной смерти и клиническое состояние пациентов данной группы может быть следствием длительного некорректированного повышения агрегационной активности тромбоцитов, также, согласно нашим данным, являющейся предиктором развития острых фатальных коронарных событий у пациентов старшего возраста с ИБС.

Выводы

1. Ретроспективный анализ историй болезни 1789 больных 60–89 лет с ИБС показал, что у 12% лиц, изначально чувствительных к АСК, резистентность проявилась через 1 год наблюдения, у 21% – через 2 года. Через 5 лет приема препарата агрегационная активность тромбоцитов оказалась повышенной у 39% пациентов.

2. Сравнительный анализ клинико-демографических показателей групп пациентов с различной чувствительностью к АСК показал, что на этапе текущего обследования в группе со вторичной нечувствительностью к АСК достоверно чаще встречались курящие, пациенты с сердечной недостаточностью, сахарным диабетом с уровнем тощаковой глюкозы выше 8 ммоль/л. Также у пациентов этой группы был повышен уровень общего холестерина в плазме крови, достоверно снижены уровень ЛПВП, ФВ ЛЖ, ПМ и функциональное состояние эндотелия.

3. Вторичная аспиринорезистентность ассоциировалась с прогрессированием и дестабилизацией течения

ИБС, о чем свидетельствовало изменение клинической картины заболевания (увеличение частоты и продолжительности приступов стенокардии и их эквивалентов), появление либо увеличение выраженности отеков, одышки, увеличение длительности времени суточной ишемии по данным суточного мониторингирования ЭКГ.

Список литературы

1. Коркушко О.В. Тромбоциты: физиология, морфология, возрастные и патологические особенности, антитромбоцитарная терапия [Текст] / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневская. – К.: Медкнига, 2011. – 240 с.
2. Лишневская В.Ю. Прогностическая значимость агрегационной активности тромбоцитов для определения продолжительности предстоящей жизни больных ИБС пожилого и старческого возраста [Текст] / В.Ю. Лишневская, М.П. Калмыков // Пробл. старения и долголетия. – 2006. – Т. 15, № 4. – С. 351–357.
3. Лишневская В.Ю. Состояние тромбоцитарного гемостаза у пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца [Текст] / В.Ю. Лишневская, О.В. Коркушко, Л.А. Бодрецкая и др. // Кровообіг та гемостаз. – 2010. – № 4. – С. 22–31.
4. Шумаков В.А. Ацетилсалициловая кислота: низкая доза – высокий эффект [Текст] / В.А. Шумаков // Здоров'я України. – 2011. – № 2 (17). – С. 63–64.
5. A comparison of six major platelet function tests to determine the prevalence of aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease [Текст] / M. Lordkipanidze, C. Pharand, B. Schampaert et al. // Eur. Heart J. – 2007. – № 28. – P. 1702–8.
6. A randomized trial of aspirin and sulfinpyrazone in threatened stroke. The Canadian Cooperative Study Group [Текст] // N. Engl. J. Med. – 1978. – № 13, 299 (2). – P. 53–9.
7. Adherence to aspirin in the prevention of myocardial infarction. The Physicians Health Study [Текст] / R.J. Glynn, J.E. Buring, J.E. Manson et al. // Arch. Intern. Med. 1994;154:2649–57.

8. Age threshold for vascular prophylaxis by aspirin in patients without diabetes [Текст] / U. Bulughapitiya, S. Siyambalapitiya, J. Sithole et al. // Heart. – 2008. – V. 94. – P. 1429–1432.
9. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients [Текст] // BMJ 2002;324:71-86.
10. Aspirin «resistance» and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis [Текст] / G. Krasopoulos, S.J. Brister, W.S. Beattie et al. // BMJ 10.1136.39430.52954.
11. Aspirin resistance and adverse clinical events in patients with coronary artery disease [Текст] / W.H. Chen, X. Cheng, P.Y. Lee et al. // Am. J. Med. – 2007. – 120. – P. 631–635.
12. Association of Laboratory-Defined Aspirin Resistance With a Higher Risk of Recurrent Cardiovascular Events A Systematic Review and Meta-analysis [Текст] / D. Jaapjan, M.Sc. Snoep, M.C. Marcel et al. // Arch. Intern. Med. 2007;167 (15):1593-1599.
13. Association of laboratory-defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis [Текст] / J.D. Snoep, M.M. Hovens, J.C. Bikenboom, et al. // Arch. Intern. Med. 2007;167:1593-9.
14. Biological Assessment of Aspirin Efficacy on Healthy Individuals: Heterogeneous Response or Aspirin Failure? [Текст] / R. Gonzalez-Conejero, J. Rivera, J. Corral et al. // Stroke, February 1, 2005; 36 (2): 276-280.
15. Biondi-Zoccai G. Aspirin resistance in cardiovascular disease [Текст] / G. Biondi-Zoccai, M. Lotrionte // BMJ. – 2008. – 336. – P. 166–167.
16. Buchanan, M.R. Individual variation in the effects of ASA on platelet function: implications for the use of ASA clinically [Текст] / M.R. Buchanan, S.J. Brister // Can. J. Cardiol. 1995;11 (3):221-7.
17. Campbell C.L. Variability in response to aspirin: do we understand the clinical relevance? [Текст] / C.L. Campbell, S.R. Steinhubl // J. Thromb. Haemost. – 2005. – 3: 665-669.
18. Cattaneo M. Laboratory detection of 'aspirin resistance': what test should we use (if any)? European Heart Journal Advance Access originally published online on June 22, 2007 [Текст] / M. Cattaneo // European Heart Journal. – 2007 28 (14):1673-1675.
19. Compliance as a critical consideration in patients who appear to be resistant to aspirin after healing of myocardial infarction [Текст] / K.A. Schwartz, D.E. Schwartz, K. Ghosheh et al. // Amer. J. Cardiol. 2005; 95:973-5.
20. Fan C. Steatogepatitis, spontaneous peroxisome proliferation and liver tumors in mice lacking peroxisomal fatty acyl-CoA-oxidase [Текст] / C. Fan, L. Pan, N. Usuda // J. Biol. Chem. – 1998. – 273. – P. 15639–15645.
21. GISSI – Prevenzione Investigators. Dietary Supplementation with ω -3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI – Prevenzione trial [Текст] // Lancet 1999; 384:447-55.
22. Gorog D.A. Antiplatelet drug 'resistance'. Part 2: laboratory resistance to antiplatelet drugs—fact or artifact? [Текст] / D.A. Gorog, J.M. Sweeny, V. Fuster // Nat. Rev. Cardiol. – 2009. – 6. – P. 365–373.
23. High frequency of aspirin resistance in patients with acute coronary syndrome [Текст] / G.F. Hobikoglu, T. Norgaz, H. Aksu et al. // Tohoku J. Exp. Med. 2005 Sep; 207 (1):59-64.
24. Platelet cyclooxygenase inhibition by low-dose aspirin is not reflected consistently by platelet function assays implications for aspirin «resistance» [Текст] / C. Pettinella, A. Recchiuti, B. Ferrante et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. 53: 667-677.
25. Platelet Response to Low-Dose Enteric-Coated Aspirin in Patients With Stable Cardiovascular Disease [Текст] / A. Maree, R. Curtin, M. Dooley et al. // J. Am. Coll. Cardiol., October 4, 2005; 46 (7): 1258-1263.
26. Platelet tests in the prediction of myocardial infarction and stroke: evidence from the Caerphilly study [Текст] / P.C. Elwood, A. Beswick, J. Pickering et al. // Brit. J. Haematol. 2001;113:514-20 (2001).
27. Roth G.J. The mechanism of the effect of aspirin on human platelets. I. Acetylation of a particulate fraction protein [Текст] / G.J. Roth, P.W. Majerus // J. Clin. Invest. – 1975;56 (3):624-632.
28. Verstuyft C. Personalized medicine and antiplatelet therapy: ready for prime time? [Текст] / C. Verstuyft, T. Simon, R. Kim // Eur. Heart J. – 2009. – 30 (16). – P. 1943–1963.

Особливості перебігу ішемічної хвороби серця у літньому віці залежно від наявності первинної і вторинної аспіринорезистентності

В.Ю. Лішневська, Л.А. Бодрецька, І.С. Коренькова, А.Ю. Галецький

РЕЗЮМЕ. Проведено дослідження чинників, які впливають на розвиток вторинної аспіринорезистентності у пацієнтів похилого віку з ішемічною хворобою серця (ІХС). З цією метою були проаналізовані дані агрегатометрії та історії хвороби 1789 пацієнтів у віці 60–89 років з ІХС, які перебувають на тривалому спостереженні в ДУ «Інститут геронтології НАМН України». Всі пацієнти тривало і регулярно приймали ацетилсаліцилову кислоту (АСК). Порівняльний аналіз клініко-демографіч-

них показників пацієнтів з різною чутливістю до АСК показав, що на етапі поточного обстеження в групі із вторинною нечутливістю до АСК достовірно частіше зустрічалися курці, пацієнти із серцевою недостатністю, хворі на цукровий діабет із рівнем глюкози натще вище 8 ммоль/л. Також у пацієнтів цієї групи був підвищений рівень загального холестерину в плазмі крові, достовірно знижені рівень ЛПВП, ФВ ЛШ, показники мікроциркуляції та функціонального стану ендотелію.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, похилий вік, інсулінорезистентність.

Coronary heart disease in elderly depending on availability primary and secondary aspirin resistance

V.Y. Lishnevskaya, L.A. Bodretskaya, I.S. Korenkova, A.U. Galetsky

SUMMARY. This work aimed to study the factors affecting development of secondary aspirin resistance in elderly patients with coronary heart disease (CHD). For this purpose, we analyzed the data and medical history of aggregatometry in 1789 CHD patients aged 60–89 years, who underwent long-term follow-up at the State Institute of Gerontology NAMS Ukraine. All patients were administered on regular and prolonged basis the acetylsalicylic acid (ACA). As has shown the comparative analysis of clinical and demographic variables in the patients with different sensitivity to aspirin, the groups of patients with secondary insensitivity to aspirin significantly were more frequently the smokers, patients with heart failure, and patients with diabetes whose fasting glucose levels were more than 8 mmol/l. In addition, such patients had elevated levels of total cholesterol in the blood plasma, significantly decreased HDL levels, LVEF, PM, and reduced functioning of the endothelium.

Key words: ischemic heart disease, advanced age, insulin resistance.

Адрес для переписки:

Виктория Юрьевна Лишневская

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

04114, Киев, ул. Вышгородская, 67

НОВИНИ

Богатая магнием пища снижает риск инсульта

Люди, которые едят много пищи, богатой магнием, в частности, листовых овощей, орехов, бобов, реже страдают инсультами – к такому выводу пришли авторы международного исследования, охватывающего 250 тысяч человек. Однако, как подчеркнули исследователи, уровень магния невозможно пополнить за счет пищевых добавок, вещество должно находиться именно в пище. Вместе с коллегами профессор Larsson проанализировала базы данных с результатами исследований за 45 лет в поисках связи между употреблением магния с пищей и заболеваемостью инсультом. В семи ис-

следованиях, опубликованных за последние 14 лет, ученые наблюдали 250 тыс. жителей США, Европы и Азии в среднем в течение 11,5 года. У 6500 из них (3%) за время наблюдения развился инсульт. Между тем, как показал анализ, с каждыми 100 мг магния, употребляемыми в день, риск самого распространенного типа инсульта – ишемического – снижался на 9%. Медиана употребления магния жителями США, включенными в исследование, – 242 мг в сутки, тогда как стандартные рекомендации для мужчин и женщин старше 31 года составляют 420 и 320 мг/сут соответственно. В большинстве исследований допускалось отсечение иных факторов, таких как

наследственная предрасположенность. Но, по словам профессора Larsson, нельзя с уверенностью сказать, объясняются ли полученные результаты другими составляющими рациона участников. И прежде чем ученые смогут сказать, что найдено вещество, защищающее от ишемического инсульта, и это вещество – магний, потребуется немало более глубоких исследований. Как отмечают другие эксперты, пища, богатая магнием, – это часть полезного для здоровья рациона, состоящего из фруктов, овощей и цельнозерновых продуктов. Все эти продукты содержат мало натрия, но много калия и магния.

American Journal of Clinical Nutrition

УДК 616.127.-005.8:616-001.28:369.223.23/24

І.М. Хомазюк, О.М. Настіна

ДУ «Науковий центр радіаційної медицини АМН України», Київ

Добове моніторування електрокардіограми в діагностиці ішемії міокарда в учасників ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи зі стабільною стенокардією

АНОТАЦІЯ

Досліджено зміни показників добового моніторування електрокардіограми (ДМ ЕКГ) в учасників ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи зі стабільною стенокардією. Контрольну групу склали дані пацієнтів, які не зазнали впливу опромінення. Встановлено, що тривалість ішемії міокарда за добу на одного обстеженого суттєво перевищувала показник в контрольній групі. Епізоди ішемії виникали при меншому навантаженні, ніж при велоергометрії у тих самих хворих. Тільки 30% епізодів ішемії були больовими. Встановлено залежність між тривалістю ішемії та кількістю екстрасистол. Лікування препаратом з властивістю міокардіального цитопротектора супроводжувалося достовірними позитивними змінами більшості показників ДМ ЕКГ. Результати обґрунтовують доцільність проведення підтримувального лікування хворих з транзиторною ішемією міокарда і ДМ ЕКГ для контролю його ефективності.

Ключові слова:

добове моніторування електрокардіограми, стабільна стенокардія, учасники ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи, ішемія міокарда.

За роки, що минули після Чорнобильської катастрофи, в учасників ліквідації її наслідків (УЛНЧК) відзначено статистично значуще зростання поширеності та захворюваності на ішемічну хворобу серця (ІХС) як в цілому, так і за окремими її формами. Стенокардія належить до найпоширенішої форми ІХС, яку виявляють серед усіх категорій постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи [7, 8]. В її структурі стабільна стенокардія складає 48,8%, післяінфарктна – 20,2%. Як перша маніфестація ІХС стабільна стенокардія виникає більш ніж у половини УЛНЧК і обумовлює високий ризик інфаркту міокарда (ІМ). Смертність за наявності стенокардії удвічі вища, а тривалість життя в середньому на 8 років менша. Як показали результати Фремінгемського дослідження [17], у чоловіків зі стабільною стенокардією ризик нефатального ІМ і смерті протягом 2 років складає 14,3%. За нашими даними, в структурі причин смерті УЛНЧК ІХС в 2,8 рази перевищувала кількість померлих з причин онкологічних захворювань і в 10 разів – від травм і отруєнь за високого відсотка померлих у працездатному віці і тривалості ІХС до 5 років.

Незважаючи на те, що своєчасна діагностика і лікування стабільної стенокардії є найбільш перспективним шляхом боротьби з її тяжкими наслідками, у великих рандомізованих дослідженнях цю патологію вивчено не так детально, як гострий коронарний синдром та ІМ. Як зазначає Робоча група Європейського товариства кардіологів [16], оптимальна стратегія діагностики і лікування стабільної стенокардії пов'язана із певними труднощами, втім розвиток нових методів обстеження і лікування потребує перегляду і адаптації рекомендацій до нових умов.

Проведення добового моніторування електрокардіограми (ДМ ЕКГ) відкрило нові можливості для діагностики транзиторної ішемії міокарда. На сьогодні ДМ ЕКГ є єдиним методом, що дозволяє документально визначати зміни кінцевої частини шлуночкового комплексу впродовж повсякденної активності пацієнта. Специфічність ДМ ЕКГ, за різними даними, складає 61–77%, чутливість – 65–87%. Більшість дослідників, які займаються вивченням придатності ДМ ЕКГ для діагностики ішемії міокарда, оцінюють його можливості оптимістично [5]. Натепер практично досягнуто консенсусу відносно питання значущості ДМ ЕКГ,

чому сприяло співставлення даних ДМ ЕКГ з результатами коронарографії у пацієнтів з ІХС [6, 9]. Питання технічного удосконалення, здешевлення холтеровського дослідження, підвищення безпеки та тенденцію до його пріоритетного застосування обговорювались на XIV Конгресі Міжнародного товариства холтеровського моніторингу і неінвазивної електрокардіографії – ISHNE (м. Москва, 2011 р.). Клінічний досвід застосування ДМ ЕКГ в УЛНЧК невеликий, але отримані результати свідчать про перспективність його проведення у даного контингенту [2, 3].

За допомогою ДМ ЕКГ можна виявляти безсимптомні епізоди ішемії міокарда і, таким чином, прогнозувати ризик виникнення небезпечних ситуацій. Вивчення особливостей показників ДМ ЕКГ в УЛНЧК з явними симптомами, високим ризиком ішемії міокарда та екстрасистолічної аритмії доцільно проводити не лише для оптимізації діагностичного процесу, а й для оцінки ефективності лікування.

Мета дослідження – визначити закономірності і клінічне значення змін показників ДМ ЕКГ в УЛНЧК зі стабільною стенокардією.

Матеріали і методи дослідження

В дослідження включено 232 чоловіки зі стабільною стенокардією, виявленою згідно з рекомендаціями Європейського кардіологічного товариства (2006 р.) з діагностики і лікування стабільної стенокардії [16]. Всі вони перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні кардіології ДУ «НЦРМ АМН України» у 2009–2010 рр.

Критеріями включення в дослідження були позитивний велоергометричний (ВЕМ) тест і стабільна стенокардія не вище III ФК. В дослідження не включали хворих з фібриляцією і тріпотінням передсердь, ІМ в анамнезі, некоронарогенною патологією, що могла бути причиною депресії сегмента ST та хронічною серцевою недостатністю вище II ФК за класифікацією NYHA.

Із загального числа хворих 182 УЛНЧК включено в 1-шу групу, інші 50 чоловіків, які не брали участі в ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи, увійшли до 2-ї (контрольної) групи. Характеристику учасників дослідження представлено в табл. 1.

Під час лікування хворі згідно з останніми рекомендаціями Європейського кардіологічного товариства [16] отримували: ацетилсаліцилову кислоту або клопидогрел, бета-адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, статини, триметазидин, нітрати за потреби.

Обстеження хворих, що включало крім загальноприйнятих клінічних і лабораторних досліджень, електрокардіографію в 12 відведеннях, ВЕМ і ДМ ЕКГ виконували перед включенням в дослідження і повторювали через 4 тиж лікування.

ВЕМ проводили за допомогою велоергометра і полікардіографа «Біосет-6000» з використанням методики переривчастого ступінчасто-зростаючого навантаження при швидкості педалювання 60 об/хв. У вихідному стані і під час тесту на 2-й і 4-й хвилині та після кожного етапу навантаження протягом 1-ї хвилини реєстрували ЕКГ у 12 загальноприйнятих відведеннях, вимірювали АТ.

Таблиця 1

Характеристика хворих зі стабільною стенокардією

Показник, М±m	1-ша група (n=182)		2-га група (n=50)	
	I-II ФК (n=148)	III ФК (n=34)	I-II ФК (n=41)	III ФК (n=9)
Вік, років	59,3±0,6	60,8±1,3	59,0±1,2	58,9±2,0
Тривалість стенокардії, років	9,2±0,6	11,0±1,4	8,8±1,6	10,2±2,0
ЧСС за 1 хв	66,5±0,9	65,5±2,2	65,4±1,7	69,4±4,0
САТ	136,3±2,2	136,4±8,0	134,2±7,3	131,9±9,1
Дістолічний артеріальний тиск (ДАТ), мм рт. ст.	82,9±1,1	79,4±4,1	84,6±3,6	84,4±3,2
Рівень загального холестерину, ммоль/л	5,7±0,1	5,8±0,3	5,6±0,3	5,4±0,3
Індекс маси тіла, кг/м ²	27,9±0,4	27,8±0,7	28,0±0,9	29,4±3,5
ВЕМ: порогове навантаження, Вт	82,8±3,0	41,6±4,1*	84,9±9,4	40,2±6,6*
Об'єм виконаної роботи, кДж	45,5±2,6	11,3±2,8*	46,6±6,1	10,1±3,5*
ЧСС порогова, за 1 хв	118,1±3,6	102,5±8,9*	120,2±3,5	100,4±3,0*
САТ пороговий, мм рт. ст.	199,6±4,1	197,5±9,2	202,2±5,8	198,1±6,2
ДАТ пороговий, мм рт. ст.	98,4±2,6	102,9±5,8	100,1±2,5	109,3±3,1
Подвійний добуток, ум. од.	240,8±10,4	201,7±15,5*	243,1±10	204,8±10*
Відношення подвійного добутку до порогового навантаження, ум. од.	2,87±0,1	4,86±0,2*	2,87±0,4	5,41±0,6*
ДЗО, сЗв	19,3±2,1	17,6±2,7	–	–

Примітка: * – різниця з даними у хворих з I-II ФК ($p < 0,05$).

Впродовж обстеження моніторували ЕКГ у відведеннях V_2 і V_5 . За результатами оцінювали порогову потужність фізичного навантаження (W_p), об'єм і тривалість виконаної роботи, причину припинення навантаження, пороговий АТ і ЧСС. Розраховували подвійний добуток (ПД), хронотропний (ЧССп–ЧССвих), інотропний резерв серця (САТп–САТвих) та коефіцієнт ПД/ W_p .

ДМ ЕКГ проводили із застосуванням холтерівської системи моніторингу CardioSoft Holter Ambulatory ECG Sistem, Version 1.20 (США). Оцінювали середню кількість епізодів ішемії за добу, епізоди больової, безбольової ішемії міокарда (ББІМ), їхню тривалість і глибину зміщення сегмента *ST*. Діагностично значущою вважали депресію сегмента *ST* горизонтальної або косинусної форми глибиною 1 мм і більше на відстані 0,08 с від точки ф тривалістю епізоду більше 1 хв, інтервалу між епізодами не менше 1 хв, за умови, що сегмент *ST* повертався до ізоїнії [16]. Визначали частоту і кількість шлуночкових (ШЕ) та надшлуночкових екстрасистол (НШЕ), епізодів надшлуночкової тахікардії на одного обстеженого і за добу. ДМ ЕКГ проводили в умовах режиму медичного закладу і супроводжували веденням щоденника, у якому хворі вказували свою активність, час і причини появи болю в серці чи інших змін, час їх зникнення, необхідність застосування нітратів чи інших ліків.

На підставі результатів обстеження сформовано базу даних в системі Microsoft Excel. Статистичну обробку проведено за допомогою пакета інтегрованих програм.

Результати дослідження та їх обговорення

За даними ДМ ЕКГ в УЛНЧК зі стабільною стенокардією і позитивним ВЕМ тестом епізоди депресії сегмента *ST* різної глибини і тривалості реєстрували протягом доби – як під час денної активності, так і впродовж нічного сну. Кількість епізодів і тривалість ішемії суттєво зростали у хворих зі стенокардією ІІІ ФК порівняно з такими у пацієнтів з І–ІІ ФК. Характеристика транзитор-

ної ішемії міокарда в УЛНЧК зі стабільною стенокардією представлена в табл. 2.

За цими даними, кількість епізодів ішемії на одного хворого за добу в 1-й групі була достовірно вищою, ніж у 2-й, на 2,8 (49,1%) і 1,7 (23,3%) відповідного ФК. Тривалість ішемії на одного хворого за добу в 1-й групі при І–ІІ ФК склала 66,6 13 хв, при ІІІ ФК зросла до 121,7±22,8 хв і перевищила дані у пацієнтів 2-ї групи на 20,7 хв. Середня тривалість одного епізоду ішемії глибиною 1–1,5 мм при І–ІІ ФК становила 8,8±1,7 хв, глибиною >1,5 мм – 17±9,8 хв. Середня тривалість одного епізоду ішемії глибиною >1,5 мм переважала у 1-й групі з ІІІ ФК більш ніж удвічі дані при І–ІІ ФК і перевищувала показники у хворих 2-ї групи на 15,5 хв. Тривалість ішемії глибиною >1,5 мм відносно загальної була більше 50%, різниця з контролем склала 10,5%.

В УЛНЧК зі стабільною стенокардією лише близько 30% епізодів ішемії супроводжувались болем, інші були безбольовими і без інших суб'єктивних проявів стенокардії. Тривалість ББІМ на одного хворого за добу при стенокардії ІІІ ФК була на 23 хв більша ($p<0,05$). В УЛНЧК середня тривалість одного епізоду ББІМ на 30,5 хв була більшою при ІІІ ФК і на 22,7 хв перевищувала відповідний контроль. Максимум транзиторних епізодів, в тому числі ББІМ, реєстрували вранці (о 9.00–10.00) і ввечері (о 20.00). Цей ритм схожий з циркадністю ІМ і раптової коронарної смерті, що свідчить про прогностичне значення ББІМ. Існують дані, що ББІМ тривалістю більше 60 хв підвищує ризик гострого ІМ, і такі хворі частіше потребують хірургічного втручання [9].

Більшість епізодів ішемії міокарда, що супроводжувалась і не супроводжувалась нападами болю, при ДМ ЕКГ виникала при низькому фізичному навантаженні, а ББІМ – в спокої і під час сну. За даними ДМ ЕКГ реєстрували 3/4 депресій сегмента *ST* за меншої ЧСС порівняно із даними у тих самих хворих під час ВЕМ. Це обумовлено тим, що ДМ ЕКГ дає змогу реєструвати епізоди ішемії під час

Таблиця 2

Характеристика транзиторної ішемії міокарда в УЛНЧК зі стабільною стенокардією

Показник, $M \pm m$	Стенокардія, ФК			
	1-ша група (n=182)		2-га група (n=50)	
	I-II (n=148)	III (n=34)	I-II (n=41)	III (n=9)
Кількість епізодів ішемії на одного хворого за добу	5,7±1,2°	7,3±3,3	2,9±0,7	5,6±1,3
Тривалість ішемії на одного хворого за добу, хв	66,6±13,0	121,7±22,8*	64,5±9,8	112±22,3
Середня тривалість одного епізоду ішемії, хв	16,5±7,4	36,4±6,8*	19,0±5,4	26,4±16,4
Середня тривалість одного епізоду ішемії глибиною 1–1,5 мм, хв	8,8±1,7	2,3±1,0*	4,7±1,6	19,7±7,6
Середня тривалість одного епізоду ішемії глибиною >1,5 мм, хв	17,0±9,8	39,5±6,0*	17,1±5,7	24,0±3,1
Тривалість ішемії глибиною >1,5 мм відносно до загальної, %	47,0±7,2	63,3±13,9	58,7±11,9	52,8±22,5
Тривалість безбольової ішемії на одного хворого за добу, хв	53,8±6,0	76,8±10,1*	59,4±14,8	72,0±25,6
Кількість епізодів безбольової ішемії на одного хворого	4,7±1,1	2,1±0,7*	2,4±0,7	4,2±0,9
Середня тривалість одного епізоду безбольової ішемії, хв	21,1±3,8	51,6±14,4*	24,4±7,4	28,9±14,4

Примітки: * – різниця з даними у хворих з І–ІІ ФК ($p<0,05$); ° – з відповідним контролем ($p<0,05$).

виконання різних видів роботи, а не тільки динамічної, як при ВЕМ. Попри подібність реакцій на динамічне і статичне навантаження, між ними існують суттєві відмінності. Динамічна робота характеризується ритмічним чергуванням скорочення і розслаблення м'язів нижніх кінцівок з участю багатьох м'язових груп, супроводжується дилатацією судин в активних групах м'язів і призводить до зменшення загального периферичного опору [1, 15]. Зростання хвилинного об'єму крові відбувається без надмірного підвищення САТ і зниження або незмінності ДАТ більш економним шляхом. При статичному навантаженні хронотропна реакція виражена менше, ніж при динамічному, ДАТ значно підвищується [11]. У пацієнтів з хворобами системи кровообігу відсутність зниження ДАТ і надмірне підвищення САТ вважають [4] відображенням ремоделювання судин і втрати здатності адекватно відповідати на симпатoadреналові імпульси. При ІХС на рівні повсякденної діяльності статичні навантаження, навіть менш інтенсивні, можуть призвести до стенокардії, транзиторної ішемії та порушень ритму серця.

Результати досліджень довели, що ББІМ є достатньо частим явищем в УЛНЧК зі стабільною стенокардією. В загальній популяції транзиторну ББІМ виявляли у 40–60% хворих зі стабільною та у 60–80% – з нестабільною стенокардією. Особливо часто ББІМ виникає при хронічній серцевій недостатності і аритміях ішемічного генезу [18]. Вважають, що механізми больової і ББІМ подібні, єдиною їх відмінністю є біль. Припущення, що при ББІМ пошкоджується менший об'єм міокарда, не знайшло підтвердження [14]. Питання, чому в одних випадках ішемія міокарда супроводжується болем, а в інших біль відсутній, досі залишається дискусійним. Припускають, що відсутність болю при ішемії може бути обумовлена порушенням чутливості міокардіальних нервових закінчень внаслідок перенесеного ІМ або

токсичного впливу. Обговорюють значущість аденозину, який виділяється під час ішемії міокарда і є головним стимулятором больових рецепторів. Встановлено також, що для осіб з ББІМ характерним є зниження чутливості до болю. З'явилась інформація, що ББІМ обумовлена генетичними чинниками [12]. В генезі ББІМ при стенокардії, асоційованій з артеріальною гіпертензією (АГ), встановлено активацію ренін-альдостерон-ангіотензинової системи. При ББІМ виявлено дисбаланс автономної нервової системи із підвищенням активності симпатичної нервової системи і вираженим зниженням вагусного впливу. Отримано дані про залежність між АТ і ризиком ББІМ при ІХС з АГ. Високий ризик встановлено за САТ > 140 мм рт. ст. і ДАТ > 90 мм рт. ст.

Часта реєстрація ББІМ дозволяє стверджувати, що оцінка транзиторної ішемії за клінічним критерієм болю може призвести до недооцінки дійсної частоти епізодів ішемії. Якою б не була причина депресії сегмента ST, такі хворі потребують спостереження. В осіб без документованої ІХС поява індукованої стрес-тестами ББІМ, що асоціюється з АГ, підвищує ризик гострих коронарних подій в 2,3–4,7 разу, в курців – у 3–5,9 разу, в осіб з гіперхолестеринемією – в 1,9–3,8 разу [13, 14, 19]. За даними епідеміологічних досліджень [9] у 10% пацієнтів з ІХС коронарні артерії залишаються незмінними або малозмінними.

За результатами ДМ ЕКГ встановлено, що більше ніж у половини УЛНЧК зі стабільною стенокардією діагностовано порушення ритму серця (табл. 3), при ЕКГ в спокої – 4,9%, ВЕМ – 3,1%.

Найтипівішими були ШЕ, НШЕ та пароксизми надшлуночкової тахікардії. Співставлення основних характеристик екстрасистолічної аритмії з тривалістю загальної ішемії міокарда за добу показало, що більшість з них достовірно зростала у разі збільшення тривалості ішемії. Різниця у частоті порушень ритму серця за середньої

Таблиця 3

Зв'язок екстрасистолічної аритмії з епізодами ішемії міокарда

Показник	Загальна тривалість ішемії за добу				
		<100 середня (66,6±12,1) хв	>100 середня (121,7±24) хв	Різниця, хв	р
Середня кількість екстрасистол на одного обстеженого, М±m	1	227,7±87,7	635,7±166	408,0	<0,05
	2	306,8±80,1	573,0±133	266,2	<0,05
Середня кількість за 1 год, М±m	1	10,7±4,2	26,6±6,4	15,9	<0,05
	2	13,5±3,4	25,2±7,1	11,7	<0,05
Середня кількість на 1000 комплексів, М±m	1	2,6±1,0	7,5±1,9	4,9	>0,05
	2	4,2±1,0	7,1±3,0	2,9	>0,05
Частота парних та групових, %	1	13,5	26,5	13,0	<0,05
	2	41,2	61,1	19,9	<0,05
Кількість на одного обстеженого, М±m	1	1,2±0,3	10,7±4,0	9,5	>0,05
	2	10,7±3,3	8,1±2,2	2,6	<0,05
Частота надшлуночкової тахікардії, %		23,0	32,3	9,3	>0,05

Примітки: 1 – ШЕ; 2 – НШЕ.

тривалості ішемії ($121,7 \pm 24$ хв) підвищилася на 34,9% відносно тривалості ($66,6 \pm 12,1$ хв), середня кількість ШЕ – на 408, НШЕ – 266,2 на одного обстеженого. Подовження тривалості ішемії на 10 хв за добу відповідало збільшенню ШЕ на 80, НШЕ – 53 на одного обстеженого. Приріст максимальної кількості ШЕ за 1 год склав 50,3, їхньої середньої кількості – 15,9, НШЕ – 11,7. На 1000 ЕКГ-комплексів у середньому збільшувалась кількість ШЕ (на 4,9) і НШЕ (на 2,9). Зросла також частота парних та групових ШЕ (на 13%) та НШЕ (на 19,9%).

Серед жителів Білорусі, постраждалих внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС, ішемічні ШЕ за даними ДМ ЕКГ встановлено у 47,2%, НШЕ – у 46,2% [2]. В УЛНЧК, які проживають в Росії, порушення ритму серця за даними ДМ ЕКГ виявлено у 58% обстежених [3]. Наявність парних та групових НШЕ і ШЕ другої градації і більше автори оцінюють як показник негативного клінічного перебігу ІХС. Ішемічні порушення ритму серця виявлено у 29,5% хворих загальної популяції зі стабільною стенокардією [10], більш ніж у половини з них це були порушення ритму серця, які реєстрували тільки під час ішемії, у інших – за її відсутності. У хворих загальної популяції зі стабільною стенокардією [5] більш високу тривалість добової ішемії при екстрасистолічній аритмії встановлено у віці 60–79 років.

Враховуючи, що порушення ритму серця, які асоціюються з епізодами ішемії міокарда, виникають не при кожному нападі стенокардії, ДМ ЕКГ можна вважати більш чутливим методом їхньої діагностики, ніж навантажувальне тестування. Частота ішемічних порушень ритму серця достовірно зростає при більш тяжких формах стенокардії, що пов'язано з розвитком тривалішої ішемії міокарда. Встановлено, що чутливість ДМ ЕКГ у визначенні ішемічних порушень ритму серця складає 98,5% проти 53,8% при ВЕМ [10].

Аналіз результатів досліджень в динаміці лікування показав достовірні позитивні зміни показників ДМ ЕКГ, що характеризують транзиторну ішемію міокарда (табл. 4). В УЛНЧК зі стабільною стенокардією тривалість ішемії міокарда на одного хворого за добу достовірно скоротилася на 37,4 хв (47,8%), кількість епізодів іше-

мії на одного хворого зменшилась на 1,4 (23,3%), середня тривалість одного епізоду – на 7,7 хв (37,2%). Різниця між тривалістю епізодів ішемії глибиною $>1,5$ мм склала 6,6 хв (29,3%). Більш ніж удвічі зменшилась тривалість ББІМ на одного хворого за добу, середня тривалість одного епізоду ББІМ – на 15,6 хв (59,8%).

Зміни ішемічних порушень ритму серця в динаміці лікування представлені в табл. 5.

Відповідно із скороченням майже вдвічі тривалості ішемії міокарда достовірно знижувалась частота ШЕ (на 9,9%), НШЕ (9,9%) і надшлуночкової тахікардії (12,6%). Середня кількість ШЕ на одного обстеженого зменшилась на 121,8 (33,3%), НШЕ – на 162,4 (45,8%). Максимальна кількість ШЕ за 1 год знизилась на 9,2 (18%), середня кількість на 1000 комплексів ЕКГ ШЕ – на 2,3 (44,2%), НШЕ – на 1,8 (38,8%). Суттєво знизилась частота парних та групових ШЕ (на 6,0%), НШЕ (на 29,6%) та зменшилась їхня кількість на одного обстеженого – відповідно на 75,5 і 73,5%.

Покращання показників ДМ ЕКГ асоціювалось зі зниженням частоти нападів стенокардії на 82,3% ($p < 0,05$), прийому нітрогліцерину на 81,8% ($p < 0,05$), базальної ЧСС на 8,9 за 1 хв ($p < 0,05$), зростанням порогової потужності на 10,8 Вт, об'єму виконаного навантаження на 7,3 кДж, тривалості навантаження на 60–90 с.

Висновки

1. За даними ДМ ЕКГ в УЛНЧК зі стабільною стенокардією епізоди ішемії міокарда реєстрували протягом доби, вдень і вночі з їхньою максимальною кількістю о 9.00–10.00 і 20.00. Встановлено, що епізоди ішемії виникали при повсякденній діяльності, коли ЧСС була явно нижчою, ніж за даними ВЕМ.

2. В УЛНЧК середня тривалість ішемії міокарда на одного хворого за добу в 1,2 разу перевищувала таку в осіб контрольної групи, тривалість одного епізоду ішемії – в 1,4 разу, переважали епізоди ішемії міокарда глибиною $>1,5$ мм. Встановлено залежність між тривалістю ішемії і ФК стабільної стенокардії.

3. Епізоди ББІМ складали майже 70% від загальної ішемії міокарда і виникали за різних умов повсякденної активності пацієнтів. Частота реєстрації епізодів ББІМ

Таблиця 4

Показники ДМ ЕКГ в динаміці лікування

Показник, $M \pm m$	УЛНЧК з ІХС, $n=182$			
	Вихідні дані	Через 4 тиж	Різниця	p
Тривалість ішемії на одного хворого за добу, хв	$78,3 \pm 16,6$	$40,9 \pm 6,5$	37,4	$<0,05$
Кількість епізодів ішемії на одного хворого за добу	$6,0 \pm 1,1$	$4,6 \pm 1,6$	1,4	$>0,05$
Середня тривалість одного епізоду ішемії, хв	$20,7 \pm 3,3$	$13,0 \pm 3,6$	7,7	$<0,05$
Середня тривалість одного епізоду ішемії глибиною $>1,5$ мм, хв	$22,5 \pm 7,2$	$15,9 \pm 3,5$	6,6	$>0,05$
Тривалість безбольової ішемії на одного хворого за добу, хв	$58,4 \pm 5,6$	$23,9 \pm 8,7$	34,5	$<0,05$
Тривалість безбольової ішемії відносно до загальної, %	$64,1 \pm 6,2$	$43,0 \pm 4,3$	21,1	$<0,05$
Кількість епізодів безбольової ішемії на одного хворого	$4,1 \pm 0,9$	$3,6 \pm 1,6$	0,5	$>0,05$
Середня тривалість одного епізоду безбольової ішемії, хв	$26,1 \pm 6,1$	$10,5 \pm 1,9$	15,6	$<0,05$

Таблиця 5

Зміни ішемічних порушень ритму серця в динаміці лікування

Показник		УЛНЧК з ІХС, n=182			
		Вихідні дані	Через 4 тиж	Різниця	p
Екстрасистолі: частота >100 за добу, %	1	24,2	14,3	9,9	<0,05
	2	25,3	15,4	9,9	<0,05
Середня кількість на одного обстеженого, M±m	1	365,5±14,0	243,7±23,5	121,8	<0,05
	2	354,7±48,7	192,3±27,8	162,4	<0,05
Середня кількість за 1 год, M±m	1	16,0±4,0	11,9±3,7	4,1	>0,05
	2	15,6±3,8	11,2±3,9	4,4	>0,05
Середня кількість на 1000 комплексів, M±m	1	5,2±0,9	2,9±0,9	2,3	<0,05
	2	4,7±1,2	2,9±0,9	1,8	<0,05
Частота парних та групових, %	1	15,9	9,9	6	<0,05
	2	45,0	15,4	29,6	<0,05
Кількість на одного обстеженого, M±m	1	9,8±2,4	2,4±0,9	7,4	<0,05
	2	9,8±1,4	2,6±0,9	7,2	<0,05
Частота надшлуночкової тахікардії, %		24,7	12,1	12,6	<0,05

Примітки: 1 – ШЕ; 2 – НШЕ.

дає підстави стверджувати, що діагностика транзиторної ішемії міокарда за клінічним критерієм болю може призводити до недооцінки дійсної частоти епізодів транзиторної ішемії.

4. Транзиторна ішемія міокарда у більшості УЛНЧК асоціювалась з порушеннями ритму серця. Частота і кількість ШЕ на одного обстеженого за добу, годину, на 1000 комплексів, парних і групових екстрасистол достовірно зростала більш ніж удвічі, надшлуночкових порушень ритму серця – в 1,6–1,8 разу. Встановлено достовірну залежність між порушеннями ритму серця і тривалістю та глибиною депресії сегмента ST.

5. Достовірне зменшення в динаміці лікування тривалості епізодів больової і ББІМ, частоти і кількості екстрасистол за добу і на 1000 ЕКГ-комплексів, у тому числі парних і групових екстрасистол, частоти нападів стенокардії, прийому нітрогліцерину, підвищення толерантності до фізичного навантаження обґрунтовують доцільність проведення тривалого підтримувального лікування хворих з епізодами транзиторної ішемії міокарда і застосування ДМ ЕКГ для контролю його ефективності.

Список літератури

- Амосов Н.М. Физическая активность и сердце [Текст] / Н.М. Амосов, Я.А. Бендет. – К.: Здоровья, 1989. – 214 с.
- Власова-Розанская Е.В. Особенности течения ишемической болезни сердца у пострадавших в результате аварии на Чернобыльской АЭС [Текст] / Е.В. Власова-Розанская // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2009. – № 1. – С. 82–89.
- Возможности холтеровского мониторирования в оценке выраженности кардиомиопатии смешанного генеза (дисгормональной, дисметаболической) у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС [Текст] / Е.С. Черникова, И.И. Заболотных, Р.К. Кантемирова, А.Ю. Фомина // Вестн. аритмологии. – 2004. – № 35. – С. 75–76.
- Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь и ассоциированные болезни системы кровообращения: основы патогенеза, диагностика и выбор лечения [Текст] / Е.Е. Гогин, Г.Е. Гогин. – М.: Ньюдиамед, 2006. – 254 с.
- Коркушко О.В. Предикторы частой суправентрикулярной экстрасистолы у больных старше 60 лет с ишемической болезнью сердца (результаты 3-летнего наблюдения) [Текст] / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневская, Л.А. Бодрецкая // Укр. кардіол. журн. – 2010. – № 4. – С. 26–35.
- Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование (3-е изд.) [Текст] / Л.М. Макаров. – М.: Медпрактика, 2011. – 456 с.
- Медичні наслідки аварії на Чорнобильській атомній електростанції [Текст]: наук. моногр. / За ред. О.Ф. Возіанова, В.Г. Бебешко, Д.А. Базики. – К.: ДІА, 2007. – С. 224–249.
- Непухлинна захворюваність дорослого населення, евакуйованого з 30-км зони ЧАЕС: динаміка, вплив малих доз іонізуючого випромінювання (епідеміологічні дослідження) [Текст] / О.Я. Пирогова, В.О. Бузунов, В.А. Цуприков, Т.Є. Домашевська // Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. – 2010. – Вип. 15. – С. 100–113.
- Рябыкина Г.В. Холтеровское и бифункциональное мониторирование ЭКГ и артериального давления [Текст] / Г.В. Рябыкина, А.В. Соболев. – М.: Медпрактика, 2010. – 319 с.
- Тихоненко В.М. Нарушения ритма и проводимости во время эпизодов ишемии миокарда у больных стенокардией [Текст] // Вестн. аритмологии. – 2002. – № 21. – С. 27–32.
- Хомазюк И.Н. Толерантность к изометрическим нагрузкам у больных гипертонической болезнью

- [Text] / И.Н. Хомазюк, Л.И. Гончаренко // Гипертоническая болезнь, атеросклероз, коронарная недостаточность. – 1989. – Вып. 21. – С. 62–67.
12. Angiotensin-converting enzyme gene and exercise-induced silent myocardial ischemia in type 2 diabetes mellitus [Text] / G. Xing, X. Zeng, Y. Wang, L. Zhao // Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi. – 2005. – Vol. 22, № 2. – P. 206–208.
 13. Biagini E. Longterm outcome in patients with silent versus symptomatic ischaemia during dobutamine stress echocardiography [Text] / E. Biagini, A.F. Schinkel, J.J. Bax [et al.] // Heart. – 2005. – Vol. 91, № 6. – P. 737–742.
 14. Cohn P.F. Silent myocardial ischemia [Text] / P.F. Cohn, K.M. Fox // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 1263–1277.
 15. Fletcher G.F. Exercise and coronary risk factor modification in the management of atherosclerosis [Text] / G.F. Fletcher // Heart and Lung. – Vol. 10, N 5. – P. 811–813.
 16. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary [Text] / K. Fox, M. Garcia, D. Ardissino [et al.] // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27. – P. 1341–1381.
 17. Long-term trends in myocardial infarction incidence and case fatality in the National Heart, Lung, and Blood Institute's Framingham Heart study [Text] / N.I. Parikh [et al.] // Circulation. – 2009. – Vol. 119. – P. 1203–1210.
 18. Prevalence of angiographic coronary artery disease in patients hospitalized for acute diastolic heart failure without clinical and electrocardiographic evidence of myocardial ischemia on admission [Text] / S. Arques, P. Ambrosi, R. Gelisse [et al.] // Amer. J. Cardiology. – 2004. – Vol. 94, № 1. – P. 133–135.
 19. Silent myocardial ischemia in asymptomatic patients with multiple coronary risk factors [Text] / S. Ilić, M.D. Ilić, D. Petrović [et al.] // Medicine and Biology. – 2004. – Vol. 11, N 3. – P. 107–112.

Суточное мониторирование электрокардиограммы в диагностике ишемии миокарда у участников ликвидации последствий Чернобыльской катастрофы со стабильной стенокардией

И.Н. Хомазюк, Е.М. Настина

РЕЗЮМЕ. Исследованы изменения показателей суточного мониторирования электрокардиограммы (СМ ЭКГ) у участников ликвидации последствий Чернобыльской катастрофы со стабильной стенокардией. Контроль составили данные пациентов, не подвергавшихся облучению. Установлено, что продолжительность ишемии миокарда за сутки на одного обследованного существенно превышала показатель в контрольной группе. Эпизоды ишемии возникали при меньшей нагрузке, чем при велоэргометрии у тех же больных. Только 30% эпизодов ишемии были болевыми. Установлена зависимость между длительностью ишемии и количеством экстрасистол. Лечение препаратом со свойством миокардиального цитопротектора сопровождалось достоверными позитивными изменениями большинства показателей СМ ЭКГ. Результаты обосновывают целесообразность поддерживающего лечения больных с транзиторной ишемией миокарда и СМ ЭКГ для контроля его эффективности.

Ключевые слова: суточное мониторирование электрокардиограммы, участники ликвидации последствий Чернобыльской катастрофы, стабильная стенокардия, ишемия миокарда.

24-hour electrocardiogram monitoring in diagnosis of myocardial ischemia in the Chernobyl disaster clean-up workers with stable angina pectoris

I.N. Khomazjuk, E.M. Nastina

SUMMARY. This work provided data on changes of 24-hour electrocardiogram (ECG) monitoring in the Chernobyl disaster clean-up workers suffering from stable angina pectoris. Non-irradiated patients with stable angina made the control group. The 24-hour myocardial ischemia recorded in single individual exceeded similar control readings. In the course of 24-hour ECG monitoring episodes of ischemia occurred at lower exercising values than at bicycle ergometry in the same patients. Only 30% of ischemic episodes were painful. Correlations were established between ischemia duration and the number of extrasystoles. Treatment with the drug possessing myocardial cytoprotector action was accompanied with significant positive changes in most parameters of 24-hour ECG monitoring. The obtained results justify the advisability of maintaining treatment of patients with transient myocardial ischemia and point to the usefulness of 24-hour ECG monitoring for treatment efficacy control.

Key words: daily electrocardiogram monitoring, Chernobyl disaster clean-up workers, stable angina, myocardial ischemia.

Адреса для листування:

Олена Михайлівна Настіна

ДУ «Науковий центр радіаційної медицини НАМН України»,

Інститут клінічної радіології

03115, Київ, просп. Перемоги, 119/121

УДК 616.136/.137-007-274:616.13/.16-018.74

Ю.О. Синяченко, А.А. Штутин, О.В. Синяченко, Т.В. Аникеева

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Эндотелиальная дисфункция сосудов при атеросклерозе артерий и связь с адсорбционными свойствами крови

АННОТАЦИЯ

Атеросклероз артериальных сосудов сопровождается достоверным повышением в крови уровней эндотелина-1, тромбоксана-А₂, фактора некроза опухоли α , нитритов, циклического гуанозинмонофосфата на фоне уменьшения параметров простаглицина и критерия «вазодилатации/вазоконстрикции», что связано с полом больных, нарушениями возбудимости миокарда и электрической проводимости сердца, изменениями систолической функции левого желудочка, эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой сосудистой реактивности, с характером поражения отдельных сосудов. Подобные нарушения влияют на степень окклюзии аорты, сонных, подвздошных, бедренных, подколенных и берцовых артерий, а также интегральные адсорбционные свойства крови, причем параметры равновесного поверхностного натяжения сыворотки крови отражают у таких больных тяжесть эндотелиальной дисфункции сосудов.

Ключевые слова:

сосуды, атеросклероз, эндотелий, кровь, адсорбционные свойства.

Известно, что атеросклеротическое поражение артерий всегда взаимосвязано с эндотелиальной дисфункцией сосудов (ЭДС) в виде своеобразного дисбаланса между вазоконстрикторными и вазодилататорными системами [7, 15]. В последние годы проблема ЭДС в патогенезе атеросклеротических сосудистых заболеваний приобретает особую актуальность [6], а нарушения функции эндотелия являются первым шагом в процессе атерогенеза, часто предшествующим возникновению структурных изменений в сосудистой стенке [1].

Главной детерминантой вазомоторного ответа при атеросклерозе считается ремоделирование сосудистой стенки вследствие функциональных изменений эндотелия [12], причем наибольшую нагрузку эндотелиоциты испытывают в постстенотической зоне, где отмечаются самые выраженные физико-химические изменения крови [8]. Вязкоэластичность сыворотки крови влияет на состояние эндотелиального сосудистого гликокаликса [14], а у больных с атеросклерозом сосудов конечностей нарушения вискозных и упругих свойств крови сочетаются с изменениями эластичных (упругих) свойств артериальной стенки [5]. Существуют связи жесткости сосудов с параметрами межфазной адсорбционной активности крови, в частности, с равновесным поверхностным натяжением [13]. Необходимо отметить, что экспериментальные исследования на новозеландских кролях показали существенное возрастание частоты развития артериальных окклюзий и аневризм

в случаях возникновения нарушений вязкоэластичных адсорбционных свойств крови [9].

Клинико-патогенетическая значимость ЭДС у больных с разными степенями атеросклеротической окклюзии аорты, сонных и магистральных (периферических) артерий практически не изучена, а сопоставления с адсорбционными характеристиками сыворотки крови (динамическое поверхностное натяжение, белково-липидный сурфактантный показатель межфазной активности, вязкоэластичность, релаксация) не проводились. Это стало целью и задачами данного исследования.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 93 больных в возрасте $61 \pm 0,8$ года с атеросклеротическим поражением аорты, сонных и периферических артерий. Среди этих пациентов было 74% мужчин и 26% женщин. У всех обследованных диагностирована ишемическая болезнь сердца. На предыдущих этапах у 10% от числа наблюдаемых пациентов выполнено аортокоронарное шунтирование, у 13% – стентирование венечных артерий сердца; I, II и III функциональные классы хронической сердечной недостаточности установлены соответственно у 36, 52 и 13% обследованных. Артериальная гипертензия констатирована у 71% пациентов, гиперлипидемия выявлена у 82% (у 42% обследованных – ПА тип, у 45% – ПВ, у 4% – ПП, у 9% – IV).

Атеросклеротическое поражение аорты диагностировано у 50% больных, левой общей сонной артерии (ЛОСА) – у 68%, правой (ПОСЛ) – у 61%, левой внутренней сонной артерии (ЛВСА) – у 48%, правой (ПВСА) – у 41%, подключичных артерий – у 11%, позвоночных и подколennых – у 14%, подвздошных – у 24%, бедренных – у 32%, берцовых – у 43%. Проксимальная локализация атеросклеротического процесса (до подвздошных сосудов) выявлена у 42% больных, смешанная (проксимально-дистальная) – у 58%.

Пациентам выполняли электрокардиографию (аппараты «МІДАК-ЕК1Т», Украина и «Fukuda Denshi Cardimax-FX326», Япония), эхокардиографию («Acuson-Aspen-Siemens», Германия), ангиографию («Angiostar-Plus-Siemens», Германия) и ультразвуковое исследование сосудов («Aplia-XG-Toshiba», Япония). Иммуноферментным методом в плазме крови изучали уровни эндотелина-1 (ET1), тромбосана-A2 (TxA2), простагландина-I2 или простациклина (Pgi2), интерлейкина-1β (IL1β), фактора некроза опухоли α (TNF-α) и циклического гуанозинмонофосфата (GMP), используя ридер «PR2100 Sanofi diagnostic pasteur» (Франция), наборы «ProCep» (Россия), «Amercham pharmacia biotech» (Великобритания) и «IBL» (Германия). Коэффициент реактивности сосудистой стенки (W) как критерий «вазодилатации/вазоконстрикции» определяли по формуле (предварительно переведя все значения в нг/мл):

$$W = \text{Pgi2} : (\text{ET1} : 100 + \text{TxA2}) \times 100\%.$$

Концентрацию нитритов (NO₂) в сыворотке изучали с помощью реактива Грейса (использовали спектрофотометр «СФ-46» (Россия) при длине волны 540 нм). Вычисляли интегральную степень изменений показателей эндотелиальной функции сосудов (ЭФС) у больного (о.е.) по формуле:

$$S = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left[\frac{(M1 - M2)}{q} \right]^2},$$

где S – интегральная степень изменений показателей у больного (о.е.), M1 – показатель у больного, M2 – средний показатель у здоровых, q – среднее квадратическое отклонение у здоровых, n – число критериев.

Для оценки адсорбционных свойств крови (АСК) проводили динамическую межфазную тензиореометрию сыворотки с использованием компьютерных приборов «MPT2-Lauda» (Германия), «ADSA-Toronto» (Италия–Германия–Канада) и «PAT2-Sinterface» (Германия). Изучали поверхностное натяжение при «времени жизни» поверхности, равном 0,01 с (σ_{0,01}), 1 с (σ₁), 100 с (σ₁₀₀), а также равновесное (статическое) поверхностное натяжение при времени →∞ (σ_∞), модуль вязкоэластичности (ε) и время релаксации (τ), подсчитывали соотношение σ_∞/σ_{0,01} (ζ), разницу между σ₁₀₀ и σ_∞ (δ), угол наклона (λ) и фазовый угол тензиореограмм (φ), их соотношение (κ), определяли сурфактантный критерий межфазной активности (ψ).

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного

вариационного, корреляционного, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (лицензионные программы «Microsoft Excel» и «Statistica-Stat-Soft», США). Оценивали средние значения (M), их ошибки (m), среднее квадратическое отклонение (q), коэффициенты корреляции, критерии дисперсии, Стьюдента (t), Уилкоксона–Рао и достоверность статистических показателей (p).

Результаты исследования и их обсуждение

Показатели ЭФС у больных и здоровых представлены в таблице. По сравнению со здоровыми людьми контрольной группы (31 человек) обнаружено достоверное повышение уровня ET1 на 45%, TxA2 в 2,3 раза, TNF-α в 3,2 раза, NO₂ на 14%, GMP на 18% при уменьшении концентрации Pgi2 на 49% и параметра W на 65%. Следовательно, при атеросклерозе артериальных сосудов наблюдается увеличение содержания вазоконстрикторов ET1 и TxA2 на фоне либо повышения в крови уровня вазодилататоров (NO₂, GMP), либо снижения (Pgi2). По данным многофакторного дисперсионного анализа установлено влияние пола больных на интегральное состояние у них ЭФС. Однофакторный анализ показывает достоверную гендерную зависимость параметров W и TNFα. У женщин оказались достоверно выше показатели Pgi2 на 15% и TNF-α на 77%.

Средние показатели S у обследованных больных составляют 1,70±0,07 о.е. Для ET1 S равна 15,7±1,68 о.е., TxA2 – 1,9±0,22 о.е., IL1β – 1,6±0,58 о.е., TNF-α – 1,3±0,23 о.е., NO₂ – 1,1±0,10 о.е., GMP – 1,1±0,12 о.е., Pgi2 – 0,4±0,02 о.е. Измененными считаются показатели S>2 о.е., которые обнаружены у 31% от числа обследованных пациентов. В результате выполненного ANOVA/MANOVA установлен половой диморфизм влияния на интегральное изменение параметров S ЭДС, а ANOVA демонстрирует связь с полом больных S IL1β, TNF-α и GMP. У женщин показатели S TxA2 составляют 1,1±0,22 о.е., Pgi2 – 0,3±0,03 о.е. и TNF-α – 2,3±0,61 о.е., тогда как в группе мужчин первые два параметра ЭФС достоверно увеличиваются соответственно в 2 и в 1,7 раза, а третий в 2,3 раза уменьшается.

На интегральную S влияют функциональный класс хронической сердечной недостаточности, нарушения возбудимости миокарда и электрической проводимости сердца, наличие систолической дисфункции левого желудочка и артериальной гипертензии. Однофакторный дисперсионный анализ демонстрирует влияние на S IL1β возраста больных, нарушений возбудимости и проводимости миокарда, S TNF-α – возраста пациентов, наличия систолической и диастолической функции левого желудочка, S GMP – типа гиперлипидемии.

Показатели NO₂ в сыворотке крови (конечные стойкие продукты метаболизма оксида азота) достоверно прямо коррелируют с параметрами ЭЗВД, а концентрация вазодилататора простациклина позитивно соотносится со значениями ЭНВД и имеет обратную корреляционную связь со вторичными мессенджером оксида азота GMP. Необходимо отметить, что снижение ЭЗВД при атеросклерозе

Таблиця

Показатели ЭФС и АСК у больных и здоровых (M±m)

Показатель		Группа обследованных		Отличия	
		больные (n=93)	здоровые (n=31)	t	p
ЭФС	ET1, пг/мл	5,8±0,17	4,0±0,11	5,96	<0,001
	TxA2, нг/мл	19,1±0,61	7,8±1,53	7,58	<0,001
	PgI2, нг/мл	36,6±0,79	72,1±9,79	6,15	<0,001
	W, %	52,9±2,26	149,5±20,41	7,84	<0,001
	IL1β, пг/мл	91,1±11,56	58,3±0,60	1,63	0,105
	TNF-α, пг/мл	180,3±25,16	56,1±1,59	2,84	0,005
	NO ₂ , мкмоль/л	5,8±0,09	5,1±0,07	4,35	<0,001
	GMP, пмоль/мл	13,1±0,25	11,1±0,23	4,43	<0,001
АСК	σ _{0,01} , мН/м	70,4±0,20	70,8±0,20	1,39	0,167
	σ ₁ , мН/м	66,3±0,19	67,4±0,22	3,57	0,001
	σ ₁₀₀ , мН/м	58,1±0,32	56,3±0,40	3,57	0,001
	σ _∞ , мН/м	47,0±0,58	45,5±0,67	1,56	0,121
	ζ, %	67,0±0,90	64,3±0,89	1,99	0,048
	δ, мН/м	11,0±0,63	10,5±0,65	0,44	0,661
	ψ, у.е.	8,9±0,10	11,2±0,12	13,62	<0,001
	λ, мН/м ⁻¹ с ^{1/2}	21,6±0,44	20,4±0,76	1,41	0,160
	φ, мН/м ⁻¹ с ^{1/2}	138,4±3,81	163,8±10,05	2,81	0,006
	κ, %	26,0±0,46	33,0±0,86	7,83	<0,001
	ε, мН/м	112,9±2,50	129,2±3,05	4,00	<0,001
	τ, с	17,5±1,08	14,4±0,82	1,96	0,053

связывают с уменьшением способности системы оксида азота регулировать сосудистый тонус в условиях патологической стимуляции оксидазотной синтетазой (NOS) [4], а изменения ЭЗВД обнаруживают уже на ранних этапах развития атеросклеротического сосудистого процесса [3]. Опосредованное вазоконстрикторное действие через высокую активность индуцибельной NOS связывают с избыточным синтезом у таких больных IL1β и TNF-α [10]. Уровень вазодилататора GMP снижается согласно нарастанию концентрации в сыворотке крови ET1 [2].

По данным многофакторного дисперсионного анализа не существует достоверного влияния атеросклеротического поражения сонных и периферических артерий на интегральные параметры ЭФС, тогда как наличие аортосклероза влияет на интегральную ЭДС. Со склерозом аорты тесно связаны показатели TNF-α и GMP, с атеросклерозом сонных артерий – NO₂, а с вовлечением в патологический процесс магистральных артериальных бассейнов зависимости показателей ЭФС не обнаруживаются, о чем свидетельствует однофакторный дисперсионный анализ.

Наличие аортосклероза сопровождается достоверным повышением в крови показателей ET1 на 13% и IL1β на 77%, атеросклероза сонных артерий – увеличением в

1,5 раза концентрации TNF-α. Необходимо отметить, что повышение параметров в крови ET1 считается одним из основных маркеров ЭДС, а провоспалительные цитокины IL1β и TNF-α стимулируют пролиферацию эндотелиоцитов и усиливают экспрессию на поверхности эндотелия адгезивных молекул.

По результатам дисперсионного анализа тяжесть атеросклеротического поражения сосудов не влияет на уровень эндотелинемии. Вместе с тем с выраженностью окклюзий ЛОСА и ПОСА связано содержание в крови TNFα, ЛВСА – PgI2, TNF-α и GMP, подключичных артерий – TNF-α, позвоночных – NO₂, подвздошных – TxA2, TNF-α и GMP, бедренных – TxA2, подколенных – TxA2, TNF-α, NO₂ и GMP, берцовых – IL1.

Отсутствуют корреляционные связи между S и R, дисперсионное влияние распространенности атеросклеротического процесса на S отдельных показателей ЭФС, а также различия между параметрами ЭФС у больных с проксимальным и смешанным типами артериосклероза. В отношении участия ЭДС в тяжести развития окклюзий сосудов нами не установлено влияния S на R, а также S на интегральную тяжесть поражения всех изученных артериальных бассейнов. Вместе с тем отмечается зависи-

мость последнего фактора от W . Существует достоверное влияние S только на степень окклюзии бедренных артерий. В этой связи можно сделать следующее заключение, имеющее определенную практическую значимость: показатели $S > 3$ о.е. ($> M + 2q$ больных) являются прогнознегативными в отношении тяжести поражения бедренных сосудов.

На выраженность окклюзий подключичных и позвоночных артерий оказывают слабое воздействие отдельные параметры ЭФС. В свою очередь тяжесть поражения сосудов не связана с уровнями PgI_2 и $TNF-\alpha$. На степень атеросклероза достоверно влияют вазоконстриктор ET_1 и вазодилатор NO_2 , ЛОСА – только NO_2 , ПОСА – $IL1\beta$, ЛВСА – $IL1$ и ET_1 , ПВСА – лишь ET_1 . По данным дисперсионного анализа вазоконстриктор TxA_2 определяет характер стенозирования подвздошных и бедренных артерий, а вазодилатор GMP – подколенных и берцовых. Таким образом, от этих двух показателей ЭФС зависят вовлечение в процесс и дальнейшая степень окклюзии дистальных сосудистых бассейнов.

По сравнению со здоровыми людьми у обследованных больных регистрируется статистически достоверное уменьшение показателей σ_1 , ψ , ϕ , ϵ и τ на фоне повышения σ_{100} и ζ (см. таблицу), что наблюдается (при показателях меньше или больше $M \pm q$ здоровых) соответственно у 39, 93, 2, 53, 41, 34 и 27% от числа обследованных пациентов. Как свидетельствуют данные ANOVA/MANOVA, существует достоверное влияние W (но не S) на интегральные АСК. Отсутствуют корреляционные связи отдельных показателей ЭФС с $\sigma_{0,01}$, σ_{100} , ϕ , κ и ϵ , а достоверные корреляции с параметрами АСК несвойственны ET_1 , W , $TNF\alpha$ и GMP . В свою очередь, уровень TxA_2 отрицательно коррелирует с σ_{∞} , ζ и ψ , концентрация простаглицлина – с λ , содержание $IL1\beta$ обратно соотносится с σ_{∞} , ζ и прямо с τ , показатели нитритемии имеют позитивные корреляционные связи с σ_1 и δ , а негативные – с σ_{∞} и ζ .

Следует подчеркнуть, что NO_2 относятся к низкомолекулярным соединениям, $IL1\beta$ – к среднемолекулярным, TxA_2 и PgI_2 – к высокомолекулярным. У здоровых людей на уровень в крови веществ с малой молекулярной массой (< 500 Д) в первую очередь реагируют показатели динамического поверхностного натяжения в зоне коротких времен существования поверхности ($\sigma_{0,01}$, σ_1), на содержание молекул со средней массой (500–10000 Д) – параметры межфазной активности при длинных временах (σ_{100}), а на концентрацию высокомолекулярных соединений (> 10 кД) – значения равновесного (статического) поверхностного натяжения (σ_{∞}) и вязкоэластичные свойства сыворотки (ϵ) [11], которые в норме оказывают влияние на состояние эндотелия [14].

Равновесное межфазное натяжение тесно связано с интегральным состоянием ЭФС, о чем свидетельствуют однофакторный дисперсионный и корреляционный анализы. Так, существует отчетливое взаимовлияние показателей σ_{∞} и S , а также прямая корреляция между собой этих значений АСК и ЭФС. По результатам наших исследований, параметры $\sigma_{\infty} > 55$ мН/м ($> M + q$ больных)

отражают тяжесть ЭДС у больных с атеросклерозом артерий.

Выводы

1. Атеросклероз артериальных сосудов сопровождается повышением в крови уровней ET_1 , TxA_2 , $TNF\alpha$, NO_2 и GMP на фоне снижения уровней PgI_2 и W .

2. ЭДС связана с полом больных, с нарушениями у них возбудимости миокарда и электрической проводимости сердца, изменениями систолической функции левого желудочка, эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации, с характером атеросклеротического поражения аорты, отдельных сонных и магистральных сосудов.

3. Нарушения ЭФС влияют на степень окклюзии аорты, сонных, подвздошных, бедренных, подколенных и берцовых артерий, а также на интегральные АСК, причем параметры статического поверхностного натяжения сыворотки отражают у таких больных тяжесть ЭДС.

4. В будущем для оценки тяжести атеросклеротических окклюзий артерий, прогнозирования течения патологического процесса и контроля за эффективностью лечебных мероприятий будет полезным изучение эндотелийзависимого критерия реактивности сосудистой стенки и интегральной степени ЭДС, а изменения ЭФС у таких больных могут отражать параметры равновесной межфазной активности сыворотки крови.

Список литературы

1. Денисюк В.І. Атеросклероз згідно з принципами доказової медицини – епідемія XX–XXI ст.: етіологія, патогенез, класифікація та критерії діагностики / В.І. Денисюк, Г.І. Хребтій // Кровообіг та гемостаз. – 2007. – № 4. – С. 53–62.
2. Кравченко И.Г. Дисфункция эндотелия и вазозависимая дилатация у больных с ХСН в динамике лечения лосартаном / И.Г. Кравченко, Т.И. Бондаренко, Н.В. Педан, М.Э. Лысенко // Укр. терапевт. журн. – 2006. – № 4. – С. 41–45.
3. Лизогуб В.Г. Стан ендотеліальної функції у пацієнтів з метаболічним синдромом Х та вплив на неї тримісячної терапії аторвастатином / В.Г. Лизогуб, О.О. Волошина, О.С. Левіщенко, О.М. Бондарчук // Укр. терапевт. журн. – 2006. – № 4. – С. 69–71.
4. Степанов Ю.М. Аргинин в медичинській практиці / Ю.М. Степанов, И.Н. Кононов, А.И. Журбина, А.Ю. Филиппова // Журн. АМН України. – 2004. – Т. 10, № 2. – С. 339–351.
5. Balocco S. Estimation of the viscoelastic properties of vessel walls using a computational model and Doppler ultrasound / S. Balocco, O. Bassett, G. Courbebaisse, E. Boni // Phys. Med. Biol. – 2010. – Vol. 55, N 12. – P. 3557–3575.
6. Biselli P.M. Vascular endothelial growth factor genetic variability and coronary artery disease in Brazilian population / P.M. Biselli, A.R. Guerzoni, M.F. de Godoy, E.C. Pavarino-Bertelli // Heart Vessels. – 2008. – Vol. 23, N 6. – P. 371–375.
7. Davies P.F. Hemodynamic shear stress and the endothelium in cardiovascular pathophysiology /

- P.F. Davies // Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. – 2009. – Vol. 6, N 1. – P. 16–26.
8. Gaerdhagen R. Quantifying turbulent wall shear stress in a stenosed pipe using large eddy simulation / R. Gaerdhagen, J. Lantz, F. Carlsson, M. Karlsson // J. Biomech. Eng. – 2010. – Vol. 132, N 6. – S. 061002.
9. Gkizas S.I. Aldosterone receptor inhibition alters the viscoelastic biomechanical behavior of the aortic wall / S.I. Gkizas, E. Apostolakis, E. Pagoulatou, D. Mavrilas // Exp. Biol. Med. – 2010. – Vol. 235, N 3. – P. 311–316.
10. Ishibashi Y. Activation of inducible NOS in peripheral vessels and outcomes in heart failure patients / Y. Ishibashi, N. Takahashi, A. Tokumaru, K. Karino // J. Card. Fail. – 2008. – Vol. 14, N 9. – P. 724–731.
11. Kazakov V.N. Dynamic surface tensiometry in medicine / V.N. Kazakov, O.V. Sinyachenko, V.B. Fainerman, R. Miller. – Amsterdam: Elsevier, 2000. – 373 p.
12. Lott M.E. Vasoconstrictor responses in the upper and lower limbs to increases in transmural pressure / V.E. Lott, C. Hogeman, M. Herr, M. Bhagat // J. Appl. Physiol. – 2009. – Vol. 106, N 1. – P. 302–310.
13. Martin E.M., Duck F.A., Ellis R.E., Winlove C.P. Ultrasound-induced contraction of the carotid artery in vitro // Ultrasound. Med. Biol. – 2010. – Vol. 36, N 1. – P. 166–172.
14. Nijenhuis N. Viscoelastic response of a model endothelial glycocalyx / N. Nijenhuis, D. Mizuno, J.A. Spaan, C.F. Schmidt // Phys. Biol. – 2009. – Vol. 6, N 2. – S. 025014.
15. Vita J.A. Does endothelial dysfunction contribute to the clinical status of patients with peripheral arterial disease? / J.A. Vita, N.M. Hamburg // Can. J. Cardiol. – 2010. – Vol. 26, suppl. A. – P. 45–50.

Ендотеліальна дисфункція судин при атеросклерозі артерій та зв'язок з адсорбційними властивостями крові

Ю.О. Синяченко, О.А. Штутін, О.В. Синяченко, Т.В. Анікеєва

РЕЗЮМЕ. Атеросклероз артеріальних судин супроводжується достовірним підвищенням в крові рівнів ендотеліну-1, тромбоксану-A2, фактора некрозу пухлин α , нітритів, циклічного гуанозинмонофосфату на тлі зменшення параметрів простагліну і критерію «вазодилатації/вазоконстрикції», що пов'язано зі статтю хворих, порушеннями збудливості міокарда та електричної провідності серця, змінами систолічної функції лівого шлуночка, ендотелійзалежної й ендотелійнезалежної судинної реактивності, з характером ураження окремих судин. Подібні порушення впливають на ступінь оклюзії аорти, сонних, здухвинних, стегнових, підколінних та гомілкових артерій, а також інтегральні адсорбційні властивості крові, причому параметри рівноважного поверхневого натягу сироватки крові відображають в таких хворих тяжкість ендотеліальної дисфункції судин.

Ключові слова: судини, атеросклероз, ендотелій, кров, адсорбційні властивості.

Endothelium vessel dysfunction in atherosclerosis of arteries and affinity with blood adsorption properties

Yu.O. Sinyachenko, A.A. Shtutin, O.V. Sinyachenko, T.V. Anikeeva

SUMMARY. Atherosclerosis of arterial vessels is accompanied by the definite increase in blood the levels of endothelin-1, thromboxane-A2, tumor necrosis factor- α , nitrites, cyclic guanosine monophosphate against background of reduced prostacyclin parameters and «vasodilatation/vasoconstriction» criterion that was linked with patient's gender, abnormalities of myocardium excitability and electrical heart conductivity, changes of left ventricle systolic function, endothelium-dependent and endothelium-independent vascular reactivity and the character of vessel damage. It is noteworthy the parameters of even superficial blood serum spreading reflect severity of endothelium dysfunction of vessels. Such disturbances influence occlusion of the aorta, carotid, iliac, femoral, popliteal and tibial arteries as well as alter integral blood adsorption properties.

Key words: vessels, atherosclerosis, endothelium, blood, adsorption properties.

Адрес для переписки:

Юрій Олегович Синяченко
Донецкий национальный медицинский
университет им. М. Горького
83003, Донецк, просп. Ильича, 16

УДК 615.356:615.327-084-08:577.16:616.831-005

І.І. Андрушко¹, А.П. Король¹, Т.В. Талаєва²¹Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова²ІНЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска НАМН України», м. Київ

Біохімічні порушення в крові, міокарді і судинній стінці в умовах експериментальної гіпергомоцистеїнемії, їхнє патогенетичне значення та можливості фармакологічної корекції

АНОТАЦІЯ

Встановлено, що гіповітамінозна гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) та, особливо, гіповітамінозно-метіонінова ГЦ спричиняють зниження вмісту в крові вазодилаторів – гідрогенсульфіду, азоту оксиду і карбону монооксиду, зниження активності в аорті цистатіонін-гаммаліази та синтази азоту оксиду при зростанні активності NADPH-оксидази. Високий рівень ГЦ в крові індукує розвиток оксидантного стресу, який проявляється зростанням вмісту карбонільних груп білків, малонового діальдегіду, негемового заліза в серці при зниженні активності аконітази, тіоредоксинредуктази і параоксонази. ГГЦ зумовлює підвищення вмісту в серці та аорті гідроксипроліну і глікозаміногліканів. У сироватці крові, серці та аорті щурів з ГГЦ підвищується рівень холестерину та тригліцеридів. В аорті знижується вміст фосфатидилхоліну та підвищується рівень фосфатидилетаноламіну, сфінгомієліну і лізофосфатидилхоліну. Бетаїн та вітамінно-мікроелементний комплекс (ВМК) успішно знижують рівень гомоцистеїну, однак ВМК ефективніше, ніж бетаїн, протидіє формуванню ендотеліальної дисфункції, профіброгенних та проатерогенних змін в судинній стінці.

Ключові слова:

гіпергомоцистеїнемія, ендотеліальна дисфункція, атеро- та фіброгенез, бетаїн, вітамінно-мікроелементний комплекс.

Дослідження останніх років довели причетність високого рівня гомоцистеїну (ГЦ) до розвитку кардіоваскулярних захворювань [15]. Найбільш відомими причинами гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ) є генетичні дефекти ферментів метаболізму ГЦ (зокрема поліморфізм за метилентетрагідрофолатредуктазою, цистатіонін-бета-синтетазію, метіонінсинтазою тощо) та аліментарний чи вроджений дефіцит вітамінів В₆, В₉ і В₁₂ [30]. Механізми проатерогенної дії надлишку ГЦ пов'язують з прямими чи опосередкованими токсичними ефектами щодо ендотелію судин, посиленням тромбогенезу, активацією оксидантного стресу, гальмуванням процесів метилювання (гіпометилювання) білків та нуклеїнових кислот, модифікацією (гомоцистеїнуванням) білків [30]. Однак не визначено, які саме метаболічні процеси в клітинах слугують безпосередніми мішенями для несприятливої дії ГЦ, що ускладнює розробку лікарських засобів для лікування асоційованих з ГГЦ захворювань. В якості гіпогомоцистеїмічних

засобів розглядають бетаїн, креатин, холін, вітаміни В₆, В₉ і В₁₂ та інші речовини, ефективність яких здебільшого оцінювали лише за їхньою здатністю знижувати рівень ГЦ без визначення спроможності усувати порушені при ГГЦ метаболічні процеси.

Мета дослідження – оцінка ефективності бетаїну та вітамінно-мікроелементного комплексу (ВМК) як засобів корекції індукованих ГГЦ процесів атеро- та фіброгенезу, оксидантного стресу, порушень утворення вазоактивних молекул та реакцій метилювання.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено на 60 білих безпородних щурах-самцях масою від 200 до 300 г. Під час експериментів тварини перебували на напівсинтетичному раціоні, збалансованому за всіма нутрієнтами [12], де джерелом білків, вуглеводів та жирів слугували відповідно казеїн, крохмаль та ярд і соняшникова олія, а джерелом

мінеральних речовин та вітамінів – суміші солей і вітамінів. Перед початком експерименту тварин усіх груп на 10 днів переводили на напівсинтетичний раціон для адаптації до нього. Потім щурів поділили на 5 груп. Тварини 1-ї групи протягом 21 доби отримували збалансований напівсинтетичний раціон. Щурів 2-ї групи протягом 21 дня утримували на напівсинтетичному раціоні, з якого були вилучені вітаміни B₆, B₉ і B₁₂ та холін (модель гіповітамінозної ГПЦ). Тварини 3-ї групи отримували протягом 21 дня раціон без вітамінів B₆, B₉ і B₁₂ та холіну, який містив 1% L-метіонін (модель гіповітамінозно-метіонінової ГПЦ). На гіповітамінозно-метіонінової моделі ГПЦ оцінено профілактично-лікувальний вплив бетаїну та ВМК. Для цього частина цих тварин (4-та група) з 15-го дня експерименту отримувала бетаїн в кількості 0,3% від маси дієти [26], що складало близько 300 мг/кг. Тварини 5-ї групи з гіповітамінозно-метіоніновою ГПЦ отримували ВМК, який забезпечував надходження в організм кожної тварини по 0,714 мг вітаміну B₆, 0,143 мг – B₉ та 0,0143 мг – B₁₂ на 1 кг маси тіла щура, цинку – 1 мг/кг, хрому – 7,5 мкг/кг, ванадію – 0,93 мкг/кг. Ці дози в 7–15 разів перевищували добову потребу в зазначених нутрієнтах і забезпечували максимальне зниження рівня ГПЦ без розвитку токсичних чи побічних явищ [1].

Забезпеченість піридоксином оцінювали за ступенем активації аспартатамінотрансферази еритроцитів при додаванні піридоксальфосфату (так званого ПАЛФ-ефекту [5]) та за екскрецією із сечею кінцевого метаболіту вітаміну B₆ – 4-піридоксильної кислоти (4-ПК) [11]. Забезпеченість вітаміном B₁₂ визначали за екскрецією метилмалонової кислоти (ММК), концентрацію якої в сечі оцінювали за допомогою спектрофотометричного методу [14]. Вміст фолієвої кислоти в сироватці крові визначали мікробіологічним методом за допомогою фолатдефіцитного штаму *Lactobacillus casei* ATCC 7469 [11].

Вміст білка, тригліцеридів, холестерину (ХС) та його фракцій в сироватці крові та тканинах визначали з використанням уніфікованих методів [10]. Вміст гідроксипроліну в аорті та лівому шлуночку (ЛШ) визначали за його взаємодією з реактивом Ерліха, використовуючи в якості окисника хлорамін Т [27], вміст глікозаміногліканів визначали карбазоловим методом [31]. Попередньо наважки аорти та ЛШ висушували до постійної маси та деліпідували сумішшю хлороформу з метанолом. В ліпідному екстракті за допомогою уніфікованих методів оцінювали вміст вільного ХС та тригліцеридів [10], а рівень загальних фосфоліпідів та їх фракцій визначали відповідно екстракційно-фотометричним методом [13] і методом тонкошарової хроматографії на силікагелі Л5/4 [8].

В сироватці крові за допомогою імуоферментного методу визначали вміст ГЦ з використанням набору фірми «Axis-Shield» (Великобританія). Рівень гідрогенсульфіду (H₂S) в сироватці крові визначали за адаптованим нами методом утворення тіонінового барвника [7], вміст малонового діальдегіду – за реакцією з тіобарбітуровою кислотою [3], а білкових карбонільних груп – за реакцією з 2,4-динітрофенілгідразом [20].

Концентрацію карбону монооксиду (СО) в крові оцінювали за рівнем карбоксигемоглобіну, який визначали спектрофотометричним методом за різницею в поглинанні при 578 та 564 нм [4]. Суму нітритів та нітратів у сироватці крові визначали за реакцією Грісса після відновлення нітратів зависю цинкового порошку в розчині аміаку [9]. Білок сироватки крові осаджували ацетонітрилом. Білкові сульфгідрильні (тіольні) групи оцінювали за реакцією Ел-мана [2]. Негемове залізо в гомогенаті серця визначали з використанням бато-фенатролінового методу після осадження білків трихлороцтовою та соляною кислотами [25].

Активність аконітази (КФ 4.2.1.3) вимірювали в постядерній фракції серця за зростанням поглинання при 240 нм при перетворенні цитрату в цисаконітат [22]. Активність NADPH-оксидази (КФ 1.6.3.1) оцінювали за зниженням поглинання NADPH при 340 [19], тіоредоксинредуктази (КФ 1.6.4.5) – за швидкістю NADPH-залежного відновлення 5,5'-дитіобіс (2-нітробензоату) [23], сульфітоксидази (КФ 1.8.3.1) – за швидкістю окислення сульфітаніону в присутності калію гексоціаноферрату [16]. Сумарну активність синтази азоту оксиду (КФ 1.14.13.39) визначали за утворенням нітрит-аніону [6]. Активність цистатіонін-γ-ліази (КФ 4.4.1.1) визначали за утворенням H₂S з цистеїну [28]. Активність параоксонази-арілестерази (КФ 3.1.1.2) оцінювали за швидкістю гідролізу фенілацетату [17].

Обробку первинного матеріалу проводили з використанням універсальних статистичних програм «Excel 5.0». Для оцінки міжгрупової різниці застосовували параметричний t-критерій Стьюдента. Достовірною вважали різницю при p < 0,05. Результати представлені у вигляді M ± m.

Результати дослідження та їх обговорення

Виявлено, що утримання тварин на раціоні, дефіцитному щодо вітамінів B₆, B₉ і B₁₂, супроводжувалося порушенням залежних від цих вітамінів метаболічних процесів (табл. 1). Зокрема в 12,5 разу зросла екскреція із сечею ММК (реакція перетворення ММК в сукцинат каталізується за участю вітаміну B₁₂). За умов комбінованої гіповітамінозно-метіонінової моделі виведення із сечею ММК зросло ще більше – в 15,5 разу. Ознакою дефіциту вітаміну B₆ стало зниження екскреції із сечею 4-ПК (на 52,4%) та зростання величини ПАЛФ-ефекту (в 2,2 разу). У щурів з гіповітамінозно-метіоніновою моделлю ГПЦ екскреція 4-ПК знизилася на 64,5%, а ПАЛФ-ефект зріс у 2,8 разу. Доказом дефіциту фолієвої кислоти слугувало зниження на 26,6 та 42,5% вмісту цього вітаміну в сироватці крові тварин з гіповітамінозною та гіповітамінозно-метіоніновою моделями ГПЦ відповідно. Призначення тваринам з гіповітамінозно-метіоніновою ГПЦ бетаїну доволі слабо корегувало забезпеченість щурів вітамінами B₆, B₉ та B₁₂. Більш ефективно рівень вітамінів відновлювався у разі призначення ВМК. Так, якщо в групі тварин, яким призначали бетаїн, виділення із сечею ВМК зменшилось на 25,1%, екскреція 4-ПК зросла на 34%, величина ПАЛФ-ефекту знизилась на 18,2%, а концентрація фолієвої кислоти

зросла на 21%, то при застосуванні ВМК екскреція з сечею ММК знизилася на 83,9%, екскреція 4-ПК зросла в 2,6 разу, величина ПАЛФ-ефекту знизилася на 55,5%, а рівень фолієвої кислоти зріс на 68%.

Утримування тварин протягом 21 доби на дієті без вітамінів В₆, В₉ та В₁₂ призводило до зростання вмісту ГЦ в крові в 1,6 разу, але найбільше (в 12,8 разу) рівень ГЦ зростав у тварин, що на фоні дефіциту вітамінів отримували метіонін. Призначення бетаїну та ВМК сприяло зниженню вмісту ГЦ на 71 та 87% відповідно. Моделювання ГЦ зумовлювало гальмування продукції вазодилатуючих молекул. Зокрема, у тварин з дефіцитом вітамінів В₆, В₉ та В₁₂ вміст в сироватці крові гідрогенсульфіду знизився на 27,2%, а нітратів і нітритів – на 20,5%. Ще більше (відповідно на 47,1 та 49,4%) рівень цих вазодилаторів знизився при гіповітамінозно-метіоніновій моделі ГЦ. Застосування гіпогемостатичних засобів вірогідно призупиняло падіння рівня цих речовин, однак бетаїн поступався ВМК. Застосування ВМК призводило до зростання рівня гідрогенсульфіду на 58,5%, нітратів і нітритів – на 68,7% в порівнянні з показниками у нелікованих тварин. На обох моделях ГЦ реєстрували зниження рівня білкових SH-груп в крові (відповідно на 13,1 і 32,2%). Застосування бетаїну та особливо ВМК зменшувало зниження їхньої концентрації.

Як дефіцит вітамінів В₆, В₉ та В₁₂, так і особливо навантаження на тлі дефіциту цих вітамінів метіоніном спричиняло зростання концентрації загального ХС, ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та тригліцеридів і зниження вмісту ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ). Виявилось, що застосування бетаїну погли-

блювало несприятливі зміни ліпідного обміну і лише призначення ВМК дозволило скорегувати дисліпідемію.

За умов нестачі вітамінів в дієті та особливо у разі її комбінації з навантаженням метіоніном ініціювались профіброгенні зміни в міокарді, що підтверджувалось зростанням рівня гідроксипроліну в ЛШ на 17 та 50% відповідно (табл. 2). Призначення бетаїну і більшою мірою ВМК призупиняло розвиток фіброгенних змін в міокарді. На тлі гіповітамінозної ГЦ і більшою мірою при гіповітамінозно-метіоніновій ГЦ відбувалась активація оксидантного стресу, що проявлялось підвищенням рівня карбонільних груп білків (в 1,4 та 3,3 разу відповідно), малонового діальдегіду (відповідно в 1,4 та 2,8 разу), зростанням концентрації негемового заліза (на 16 та 62% відповідно) при одночасному зниженні активності аконітази (як відомо, це слугує маркером оксидантного пошкодження серця та ендотелію). Призначення ВМК більш ефективно, ніж застосування бетаїну, зменшує прояви оксидантного стресу.

Виключення з раціону щурів вітамінів В₆, В₉ та В₁₂, але особливо у разі комбінування дефіциту вітамінів з навантаженням метіоніном ініціювало проатерогенні та профіброгенні зміни в аорті щурів (табл. 3). Так, в обох групах вірогідно зростав вміст в аорті гідроксипроліну, глікозаміногліканів, вільного ХС та тригліцеридів. Відомо, що саме вільний ХС справляє найбільш потужну пошкоджувальну дію, адже він має здатність легко осаджуватись на стінках судин, а накопичення його в атеросклеротичних бляшках призводить до дестабілізації, що клінічно проявляється нестабільним перебігом ішемічної хвороби серця [18].

Таблиця 1

Біохімічні показники в крові та сечі у піддослідних тварин (М±m)

Показник	Контроль (n=12)	Гіповітамінозна ГЦ (n=12)	Гіповітамінозно-метіонінова ГЦ (n=12)	Гіповітамінозно-метіонінова ГЦ+бетаїн (n=12)	Гіповітамінозно-метіонінова ГЦ+ВМК (n=12)
Група тварин	1-ша	2-га	3-тя	4-та	5-та
ММК, мкмоль/добу	0,26±0,03	3,24±0,10*	4,03±0,23*. [#]	3,02±0,27*. [#]	0,65±0,07*. [^]
4-ПК, мкг/добу	25,0±2,56	11,9±0,87*	8,88±0,85*. [#]	11,9±0,82*. [#]	22,9±1,94 [^]
ПАЛФ-ефект, %	32,0±3,70	68,8±4,06*	90,7±5,47*. [#]	74,2±4,78*. [#]	40,4±3,97 [^]
Фолат, нг/мл	8,60±0,47	6,32±0,32*	4,95±0,30*. [#]	6,01±0,22*. [#]	8,33±0,80 [^]
Загальний ГЦ, мкмоль/л	5,66±0,61	9,43±0,61*	72,5±5,32*. [#]	21,1±1,76*. [#]	10,2±0,75*. [^]
Білкові SH-групи, ммоль/л	8,87±0,31	7,71±0,28*	6,02±0,30*. [#]	6,97±0,26*. [#]	7,75±0,25*. [^]
H ₂ S, мкмоль/л	81,9±3,33	59,7±2,50*	43,4±2,10*. [#]	51,0±2,33*. [#]	68,8±3,45*. [^]
Нітрати та нітрити, ммоль/л	51,1±2,41	40,5±1,91*	25,9±2,00*. [#]	33,5±2,03*. [#]	43,7±1,74*. [^]
Карбоксигемоглобін крові, %	3,55±0,12	3,12±0,11*	1,98±0,12*. [#]	2,42±0,13*. [#]	3,05±0,12*. [^]
Загальний ХС, ммоль/л	2,21±0,08	2,47±0,05*	2,69±0,07*. [#]	2,88±0,07*	2,44±0,06*. [^]
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,96±0,02	0,89±0,02*	0,79±0,03*. [#]	0,72±0,02*. [#]	0,88±0,02*. [^]
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	1,25±0,07	1,58±0,07*	1,89±0,09*. [#]	2,17±0,07*. [#]	1,57±0,08*. [^]
Тригліцериди, ммоль/л	1,08±0,05	1,24±0,04*	1,45±0,07*. [#]	1,64±0,05*. [#]	1,26±0,04*. [^]

Примітки: Тут і далі * – вірогідні відмінності ($p < 0,05$) порівняно з контролем; [#] – між 2-ю і 3-ю та 3-ю і 4-ю групами; [^] – між 4-ю і 5-ю групами.

Таблиця 2

Біохімічні показники серця у підослідних тварин (M±m)

Показник	Контроль (n=12)	Гіповітамінозна ГГЦ (n=12)	Гіповітамінозно-метіонінова ГГЦ (n=12)	Гіповітамінозно-метіонінова ГГЦ+бетаїн(n=12)	Гіповітамінозно-метіонінова ГГЦ+ВМК (n=12)
Група тварин	1-ша	2-га	3-тя	4-та	5-та
Гідроксипролін ЛШ	3,70±0,25	4,33±0,24*	5,56±0,22*. [#]	4,84±0,20*. [#]	4,44±0,20*. [^]
Карбонільні групи білків	0,44±0,03	0,63±0,05*	1,43±0,06*. [#]	1,17±0,06*. [#]	0,69±0,06*. [^]
Малоновий діальдегід	2,38±0,14	3,26±0,18*	6,62±0,23*. [#]	5,63±0,28*. [#]	3,77±0,30*. [^]
Негемове залізо, мкмоль/г сирової маси	1,08±0,04	1,25±0,05*	1,75±0,07*. [#]	1,52±0,07*. [#]	1,29±0,05*. [^]
Аконітаза, мкмоль/хв на 1 мг білка	0,54±0,03	0,45±0,03*	0,29±0,02*. [#]	0,36±0,02*. [#]	0,44±0,03*. [^]

Примітки: 1. Маса серця та ЛШ наведено в мг/100 г маси тіла, а гідроксипроліну ЛШ – в мг/г сухої маси. 2. Вміст карбонільних груп білків та малонового діальдегіду наведено в нмоль/мг білка.

Під впливом бетаїну профіброгенні зміни в аорті зменшувались, але проатерогенні зміни, навпаки, посилювались. Натомість застосування ВМК спричиняло зниження як вмісту гідроксипроліну і глікозаміногліканів (відповідно на 16,2 і 24,3%), так і рівня вільного ХС та тригліцеридів.

На тлі гіповітамінозної ГГЦ та особливо у разі комбінованої гіповітамінозно-метіонінової ГГЦ знижувалась активність ферментів, причетних до синтезу вазодилаторних молекул (синтази азоту оксиду, цистатіонін-гаммаліази), та підвищувалась активність NADPH-оксидази, яка є джерелом супероксидного радикала, що виявляє вазоконстрикторну дію. На обох моделях ГГЦ в аорті знижувалась активність антиоксидантного ферменту параоксонази (на 25,1 та 43,5% відповідно). Призначення тваринам ВМК більш ефективно, ніж застосування бетаїну, попереджало зміни активності цих ферментів.

Обидві моделі ГГЦ спричиняли зміни співвідношення фракцій фосфоліпідів (табл. 4). При гіповітамінозній

ГГЦ вміст лізофосфатидилхоліну (ЛФХ), сфінгомієліну (СФМ) і фосфати-дилетаноламіну (ФЕА) зростав відповідно на 33, 24 та 45%, а рівень фосфатидилхоліну (ФХ) знижувався на 18,3%. За умов гіповітамінозно-метіонінової ГГЦ вміст ЛФХ, СФМ, ФЕА зростав ще більше (відповідно на 96, 48 та 93%) і на 46% знижувався рівень ФХ. Це супроводжувалося зміною співвідношень окремих фосфоліпідів. Зокрема знизилось співвідношення ФХ/ЛФХ (за рахунок підвищення вмісту ЛФХ), співвідношення ХС/ФХ, СФМ/ФХ+СФМ та ФЕА/ФХ вірогідно зростало, причому здебільшого у тварин з гіповітамінозно-метіоніновою моделлю ГГЦ.

Відомо, що посилене утворення ЛФХ асоціюється з патогенезом атероматозного пошкодження судин, оскільки ця речовина є стимулятором синтезу молекул адгезії та деяких вторинних месенджерів (протеїнкіназа С, позаклітинні сигнальні регулюючі кінрази тощо) [21]. Підвищення вмісту СФМ є елементом патогенезу атеросклерозу.

Таблиця 3

Біохімічні показники в гомогенаті аорти у підослідних тварин (M±m)

Показник	Контроль (n=12)	Гіповітамінозна ГГЦ (n=12)	Гіповітамінозно-метіонінова ГГЦ (n=12)	Гіповітамінозно-метіонінова ГГЦ+бетаїн(n=12)	Гіповітамінозно-метіонінова ГГЦ+ВМК (n=12)
Група тварин	1-ша	2-га	3-тя	4-та	5-та
Гідроксипролін	13,8±0,53	15,8±0,53*	18,6±0,52*. [#]	17,0±0,44*. [#]	15,6±0,42*. [^]
Глікозаміноглікани	5,50±0,28	6,42±0,23*	8,58±0,32*. [#]	7,55±0,32*. [#]	6,50±0,27*. [^]
Вільний ХС	13,0±0,47	14,1±0,41	15,8±0,42*. [#]	17,4±0,55*. [#]	14,4±0,42*. [^]
Тригліцериди	14,2±0,52	15,8±0,69*	18,2±0,61*. [#]	20,6±0,80*. [#]	16,2±0,60*. [^]
Параоксоназа	74,5±3,41	55,8±4,25*	42,1±2,83*. [#]	52,9±3,14*. [#]	63,4±3,14*. [^]
Синтаза азоту оксиду	60,7±3,25	49,8±3,20*	30,1±2,02*. [#]	37,2±2,18*. [#]	48,8±2,27*. [^]
NADPH-оксидаза	0,80±0,05	0,99±0,06*	1,44±0,06*. [#]	1,26±0,05*. [#]	0,96±0,05*. [^]
Тіоредоксин-редуктаза	4,06±0,22	3,73±0,13	2,34±0,15*. [#]	2,89±0,18*. [#]	3,33±0,19*. [^]
Сульфітоксидаза	1,43±0,07	1,29±0,08*	0,73±0,08*. [#]	1,00±0,07*. [#]	1,25±0,08*. [^]
Цистатіонін-гаммаліаза	0,147±0,01	0,081±0,01*	0,052±0,01*. [#]	0,079±0,01*. [#]	0,109±0,01*. [^]

Примітки: 1. Активність ферментів наведено в нмоль/хв на 1 мг білка; 2. Вміст гідроксипроліну та глікозаміногліканів наведено в мг/г, а ХС та тригліцеридів – в мкмоль/мг сухої маси аорти.

Таблиця 4

Вміст фракцій фосфоліпідів в гомогенаті аорти у піддослідних тварин (M±m)

Показник	Контроль (n=12)	Гіповітамінозна ГГЦ (n=12)	Гіповітамінотно-метіонінова ГГЦ (n=12)	Гіповітамінотно-метіонінова ГГЦ+бетаїн(n=12)	Гіповітамінотно-метіонінова ГГЦ+лікування ВМК (n=12)
Група тварин	1-ша	2-га	3-тя	4-та	5-та
Загальні ФЛ	14,8±0,58	14,4±0,51	14,3±0,81	15,3±0,61	15,4±0,64
ЛФХ	0,27±0,02	0,36±0,03*	0,53±0,03*. [#]	0,43±0,03*. [#]	0,34±0,02*. [^]
СФМ	1,42±0,08	1,76±0,08*	2,10±0,07*. [#]	1,80±0,06*. [#]	1,65±0,06*. [^]
ФХ	7,52±0,41	6,15±0,44	4,07±0,44*. [#]	5,57±0,44*. [#]	6,17±0,39*. [^]
ФЕА	3,45±0,26	5,01±0,28*	6,67±0,41*. [#]	5,43±0,35*. [#]	4,52±0,31*. [^]
ФХ/ЛФХ	28,5±1,00	17,5±1,93*	7,61±0,56*. [#]	13,2±1,70*. [#]	18,4±1,19*. [^]
ФЕА/ФХ	0,47±0,05	0,84±0,10*	1,68±0,12*. [#]	0,99±0,08*. [#]	0,74±0,05*. [^]
ХС/ФХ	0,68±0,05	0,91±0,08*	1,57±0,17*. [#]	1,25±0,12*	0,92±0,06*. [^]
СФМ/ФХ+СФМ	0,16±0,01	0,22±0,01*	0,35±0,03*. [#]	0,25±0,01*. [#]	0,21±0,01

Примітки: вміст фосфоліпідів наведено в мг/г сухої маси аорти.

тичного ушкодження судин, оскільки цей сфінголіпід здатен блокувати активність ферментів обміну ліпопротеїнів та клітинні рецептори до останніх, впливати на транспорт ХС в клітини та їх звільнення від його надлишку [24]. Зростання коефіцієнта ФЕА/ФХ свідчить про зниження інтенсивності процесів метилювання (адже ФХ утворюється внаслідок приєднання метильної групи до ФЕА).

Призначення бетаїну дещо зменшувало зміни фракційного складу фосфоліпідів аорти. ВМК більш ефективно попереджував зміни фосфоліпідного складу аорти.

Отримані нами дані свідчать, що патогенез ГГЦ, індукованої дефіцитом вітамінів B₆, B₉ та B₁₂, як і гіповітамінотно-метіонінової, полягає:

1. В пригніченні синтезу вазодилатуючих молекул, зокрема гідрогенсульфіду та азоту оксиду, що підтверджується зниженням вмісту зазначених молекул в крові та активності відповідних ферментів в аорті. Навпаки, активність NADPH-оксидази – ферменту, що продукує утворення супероксидного радикалу, який має вазоконстрикторні та прооксидантні властивості, зростає.

2. ГГЦ індукує розвиток оксидантного стресу, який проявляється в збільшенні кількості продуктів перекисної модифікації білків та ліпідів, в мобілізації негемового заліза, яке слугує центром радикалоутворення, в зниженні вмісту тіольних груп та активності аконітази і антиоксидантних ферментів тіоредоксинредуктази і параоксонази.

3. Наслідком ГГЦ є активація процесів фіброгенезу, що проявляється зростанням вмісту в серці та аорті компонентів екстрацелюлярного матриксу. Можливою причиною посилення фіброгенезу є оксидантний стрес, адже активні форми кисню є потужними активаторами редоксчутливих факторів транскрипції, що забезпечують запальну реакцію та фіброгенез.

4. При ГГЦ формуються несприятливі зміни ліпідного складу сироватки крові, серця та аорти, зростає вміст в сироватці крові ХС ЛПНЩ і тригліцеридів, знижується рівень ХС ЛПВЩ, накопичуються вільний ХС та тригліцериди в серці та аорті.

5. ГГЦ спричиняє зміни спектра фосфоліпідів аорти, зокрема зниження вмісту ФХ при одночасному зростанні рівня СФМ та ЛФХ, а ці фосфоліпіди беруть участь у процесі атерогенезу як регулятори проліферації клітин ендотелію та гладких міоцитів і транспорту ліпідів. Надлишок ГЦ гальмує процеси метилювання, про що свідчить зростання співвідношення ФЕА/ФХ. Зауважимо, що реакції метилювання є важливим елементом регуляції активності білків та геному, в тому числі і тих, що мають відношення до функціонування судинної системи.

Цілком зрозуміло, що викладені вище положення є далеко неповними і охоплюють лише частину можливих ланок гомоцистеїнового атерогенезу. Про існування ще невідомих ланок патогенезу ГГЦ-індукованого атерогенезу свідчать і результати наших досліджень із застосуванням гіпогомоцистеїнемічних засобів – бетаїну та ВМК. Виявилось, що хоча і бетаїн і ВМК доволі успішно знижували рівень ГЦ, однак вони не в однаковій мірі корегували індуковані гіповітамінотно-метіонінової ГГЦ зміни в крові, серці та судинах. ВМК виявився суттєво ефективнішим, ніж бетаїн. Очевидно, існують такі елементи патогенезу ГГЦ, які пов'язані саме з дефіцитом вітамінів (і контрольованих ними функцій та реакцій), а не лише з високим рівнем ГЦ. Нещодавно було встановлено, що фолієва кислота має незалежний від її гіпогомоцистеїнемічної дії вплив на функцію ендотелію, зокрема вона необхідна для підтримання в активній формі одного з коеферментів синтази азоту оксиду – тетрагідробіоптерину [29].

Висновки

1. Гіповітамінозна та, особливо, гіповітамінотно-метіонінова моделі ГГЦ спричиняють проатерогенні та профіброгенні зміни серця і аорти щурів, які проявляються порушеннями ліпідного складу серця, аорти і сироватки крові, зростанням вмісту гідроксипроліну та глікозаміногліканів в серці та аорті, проявами оксидантного стресу – підвищенням вмісту продуктів перекисації білків та ліпідів (карбонільних груп та малонового діальдегіду),

вмісту негемового заліза та зниженням активності аконітази. ГПЦ зумовлює порушення процесів метилювання ФЕА до ФХ, а також несприятливі зміни ліпідного спектра аорти. Останні проявляються збільшенням кількості високоатерогенних фракцій ліпідів – вільного ХС, СФМ та ЛФХ.

2. У щурів з гіповітамінозною, особливо з гіповітамінозно-метіоніновою моделями ГПЦ виявлено біохімічні ознаки ендотеліальної дисфункції – зниження вмісту стабільних метаболітів азоту оксиду (нітратів і нітритів) на 49,4%, гідрогенсульфіду – на 41,7% та карбоксигемоглобіну – на 44,3%, падіння активності в аорті синтази азоту оксиду та цистатіонінгаммаліази при одночасному посиленні активності NADPH-оксидази.

3. Профілактично-лікувальне застосування бетаїну у тварин з гіповітамінозно-метіоніновою ГПЦ хоча і забезпечувало вірогідне зниження рівня ГЦ, але помірно попереджувало розвиток профіброгенних змін, зменшення продукції вазодилаторних молекул і при тому зумовлювало формування атерогенного профілю ліпідів. У той же час застосування ВМК не лише більш ефективно знижувало рівень ГЦ, але й індуковані комбінованою ГПЦ проатерогенні та профібротичні зміни в серцево-судинній системі щурів.

Список літератури

1. Артемчук М.А. Профілактично-лікувальна дія вітамінних та вітамінно-мікроелементних препаратів за гострої і хронічної метіонінової гіпергомоцистемії / М.А. Артемчук // Біомедицина і біосоціальна антропологія. – 2006. – Т. 7. – С. 17–20.
2. Веревкина И.В. Колориметрический метод определения SH-групп и S-S-связей в белках при помощи 5,5'-дитиобис (2-нитробензойной кислоты) кислоты / И.В. Веревкина, А.И. Точилкин, Н.А. Попова // В кн. «Современные методы в биохимии». – М.: Медицина, 1977. – С. 227–228.
3. Владимиров Ю.А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю.А. Владимиров, А.И. Арчаков. – М.: Наука, 1972. – 252 с.
4. Гадаскина И.Д. Определение промышленных неорганических ядов в организме / И.Д. Гадаскина, Н.Д. Гадаскина, В.А. Филов. – Л.: Медицина, 1973. – 288 с.
5. Глинка Е.Ю. Об использовании ПАЛФ-эффекта как показателя обеспеченности витамином В₆ / Е.Ю. Глинка, А.А. Сокольников, В.М. Коденцова // Вопросы мед. химии. – 1989. – Т. 35, № 2. – С. 52–59.
6. Гула Н.М. Вплив N-стеароїлетаноламіну на NO-синтазний шлях генерації оксиду азоту в аорті та серці щурів із стрептозототиніндукованим діабетом / Н.М. Гула, Г.В. Косякова, А.Г. Бердишев // Укр. біохім. журн. – 2007. – Т. 79, № 5. – С. 153–158.
7. Визначення вмісту гідрогенсульфіду в сироватці крові / Н.В. Заїчко [та ін.] // Вісн. наук. досліджень. – 2009. – № 1. – С. 29–32.
8. Кейтс М. Техника липидологии / М. Кейтс. – М.: Мир, 1975. – С. 126–135.
9. Коренман И.М. Методы определения органических соединений / И.М. Коренман. – М.: Химия, 1975. – 360 с.
10. Меньшикова В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.
11. Островский Ю.М. Экспериментальная витаминология. – Минск: Наука и техника, 1979. – 552 с.
12. Доклінічні дослідження гіпогомоцистемічної дії фармакологічних засобів: метод. рекомендації / Інститут фармакології. – К., 2007. – 40 с.
13. Определение фосфолипидов в биологическом материале по образованию гидрофобного комплекса с ферротрицианатом аммония / А.А. Пентюк [и др.] // Лаб. дело. – 1987. – № 6. – С. 457–460.
14. Спектрофотометричний метод визначення метилмалонової кислоти в сечі / О.І. Черноброва [та ін.] // Мед. хімія. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 108–110.
15. Homocysteine and coronary atherosclerosis: from folate fortification to the recent clinical trials / C. Antoniadis // Eur Heart J. – 2009. – Vol. 30, № 1. – P. 6–15.
16. Cohen H.J. Hepatic sulfite oxidase. Purification and properties / H.J. Cohen, I. Fridovich // J. Biol. Chem. – 1971. – Vol. 246, № 2. – P. 359–366.
17. Connelly P.W. Separation and quantitative recovery of mouse serum arylesterase and carboxylesterase activity / P.W. Connelly, G.F. Maguire, D.I. Draganov // J. Lipid. Res. – 2004. – Vol. 45, № 3. – P. 561–566.
18. Deposition of free cholesterol in the blood vessels of patients with coronary artery disease: a possible novel mechanism for atherogenesis / R.D. Couto [et al.] // Lipids. – 2007. – Vol. 42, № 5. – P. 411–418.
19. p22phox mRNA expression and NADPH oxidase activity are increased in aortas from hypertensive rats / T. Fukui [et al.] // Circ. Res. – 1997. – Vol. 80, № 1. – P. 45–51.
20. Carbonyl assays for determination of oxidatively modified proteins / R.L. Levine, J.A. Williams, E.R. Stadtman, E. Shacter // Methods Enzymol. – 1994. – № 233. – P. 346–357.
21. Matsumoto T. Role of lysophosphatidylcholine (LPC) in atherosclerosis / T. Matsumoto, T. Kobayashi, K. Kamata // Curr. Med. Chem. – 2007. – Vol. 14, № 30. – P. 3209–3220.
22. Renal citrate metabolism and urinary citrate excretion in the infant rat / J.Z. Melnick, P.A. Preisig, R.J. Alpern, M. Baum // Kidney Int. – 2000. – Vol. 57, № 3. – P. 891–897.
23. Moore E.C. Enzymatic synthesis of deoxyribonucleotides. V. Purification and properties of thio-redoxin reductase from escherichia coli B / E.C. Moore, P. Reichard, L. Thelander // J. Biol. Chem. – 1964. – Vol. 239. – P. 3445–3452.
24. Nilsson A. Absorption and lipoprotein transport of sphingomyelin / A. Nilsson, R.D. Duan // J. Lipid. Res. – 2006. – Vol. 47, № 1. – P. 154–171.
25. Rebouche C.J. Microanalysis of non-heme iron in animal tissues / C.J. Rebouche, C.L. Wilcox, J.A. Widness // J. Biochem Biophys Methods. – 2004. – Vol. 31, № 3. – P. 239–251.

26. Hyperhomocysteinemia induced by guanidinoacetic acid is effectively suppressed by choline and betaine in rats / M. Setoue, S. Ohuchi, T. Morita, K. Sugiyama // *Biosci Biotechnol. Biochem.* – 2008. – Vol. 72, № 7. – P. 1696–1703.
27. Siddiqi N.J. Investigation into the distribution of total, free, peptide-bound, protein-bound, soluble- and insoluble-collagen hydroxyproline in various bovine tissues / N.J. Siddiqi, A.S. Alhomida // *J. Biochem. Mol. Biol.* – 2003. – Vol. 36, № 2. – P. 154–158.
28. Stipanuk M.H. Characterization of the enzymic capacity for cysteine desulphhydration in liver and kidney of the rat / M.H. Stipanuk, P.W. Beck // *Biochem. J.* – 1982. – Vol. 206, № 2. – P. 267–277.
29. Tian R. How does folic acid cure heart attacks? / R. Tian, J.S. Ingwall // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117, № 14. – P. 1772–1774.
30. Trabetti E. Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardio-cerebrovascular risk / E. Trabetti // *J. Appl. Genet.* – 2008. – Vol. 49, № 3. – P. 267–282.
31. Yuki H. A carbasole method for the differential analysis of glucuronate, glucosideuronate and glucuronate / H. Yuki, N.H. Fischman // *Biochem. et biophys.* – 1963. – Vol. 69, № 3. – P. 576–578.

Биохимические изменения в крови, миокарде и сосудистой стенке при экспериментальной гипергомоцистеинемии, их патогенетическое значение и возможности фармакологической коррекции

И.И. Андрушко, А.П. Король, Т.В.Талаева

РЕЗЮМЕ. Установлено, что гиповитаминозная гипергомоцистеинемия (ГГЦ) и, особенно, гиповитаминозно-метиониновая ГГЦ вызывает снижение содержания вазодилататоров в крови – гидрогенсульфида, азота оксида, карбона монооксида и снижение активности в аорте цистатионин-гаммалазы, синтазы азота оксида при одновременном повышении активности NADPH-оксидазы. Высокий уровень ГЦ в крови индуцирует развитие оксидантного стресса, что проявляется возрастанием уровня карбонильных групп белков, малонового диальдегида, негемового железа в сердце при снижении активности аконитазы, тиоредоксинредуктазы и параоксоназы. ГГЦ индуцирует развитие фиброзных изменений в сердце и аорте крыс, что проявлялось повышением содержания гидроксипролина и гликозаминогликанов. В сыворотке крови, сердце и аорте крыс при ГГЦ возрастает уровень холестерина и триглицеридов. В аорте снижается уровень фосфатидилхолина при одновременном повышении содержания фосфатидилэтаноламина, сфингомиелина и лизофосфатидилхолина. Бетаин и витаминно-микроэлементный комплекс (ВМК) снижали уровень ГГЦ в крови, но ВМК более эффективно, чем бетаин, противодействовал формированию эндотелиальной дисфункции, профиброгенным и проатерогенным изменениям в сосудистой стенке.

Ключевые слова: гипергомоцистеинемия, эндотелиальная дисфункция, атеро- и фиброгенез, бетаин, витаминно-микроэлементный комплекс.

Biochemistry changes in the blood, myocardium and vascular wall at experimental hyperhomocysteinemia: their pathogenic significance and pharmacological correction

I.I. Andrushko, A.P. Korol, T.V. Talaieva

SUMMARY. Hypovitaminosis-induced hyperhomocysteinemia (HHC) and especially hypovitaminosis-induced methionine HHC, as has been established, decrease the contents of vasodilators (hydrogensulfid, nitrogen oxide and carbon monoxide) contents as well as reduce the cystathionine-gammalase and nitric oxide synthase activities in the aorta. Simultaneously they promote increase of the NADPH oxidase activity in the aorta. High levels of HCs in the blood induce oxidative stress, which manifests itself in increased levels of carbonyl finite groups of proteins, malondialdehyde and non-heme iron in the heart along with decreased aconitase activity, tioredoksinreductase and paraoxonase. HHC induces fibrotic changes in rat heart and aorta that is manifested by increase of the contents of hydroxyproline and glycosaminoglycans. Against background of HHC, the levels of cholesterol and triglyceride in blood serum, heart and aorta of rats increase. In the aorta, the phosphatidyl choline level falls while the levels of phosphate-diletanolamin, sphingomyelin and lysophosphatidyl choline simultaneously rise. Betaine and vitamin-microelement complex (VMC) reduced HHC level in the blood whereas the VMC more effectively, in comparison with betaine, counteracted the development of endothelial dysfunction as well as the appearance of 1 profibrogenic and proaterogennic changes in the vascular wall.

Key words: hyperhomocysteinemia, endothelium dysfunction, athero- and fibrogenesis, betaine, vitamin-microelement complex.

Адреса для листування:

Інна Іванівна Андрушко

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 52

УДК 616.12-008.331.1-056.52:616.24-073.173:[612.017+546.172.6]

К.О. Ситник, О.М. Ковальова

Харківський національний медичний університет

Порушення функції зовнішнього дихання та стан системи азоту оксиду у хворих з артеріальною гіпертензією та ожирінням

АНОТАЦІЯ

Обстежено 103 хворих (середній вік – $58,36 \pm 9,18$ року) з артеріальною гіпертензією (АГ), з них 20 осіб з АГ та нормальною масою тіла та 83 – з АГ і надмірною масою тіла. Усім пацієнтам проведено спірометрію, за даними якої у 61,4% хворих з АГ і надмірною масою тіла діагновано вентиляційні порушення: у 37,3% – за обструктивним (об'єм форсованого видиху за 1-шу секунду (ОФВ₁) $67,7 \pm 7,2\%$), у 56,6% – за рестриктивним (життєва ємність легень (ЖЄЛ) $66,22 \pm 2,64\%$) та у 32,5% – за змішаним типом. Слід зазначити, що найчастіше порушення респіраторної функції легенів спостерігали у хворих з АГ та ожирінням. За результатами дослідження стану системи азоту оксиду (NO) визначено, що у хворих з АГ та ожирінням поступово знижується концентрація як загального NO, так і його метаболітів у сироватці крові, що досягають найнижчих значень у пацієнтів з ознаками бронхіальної обструкції. Проведений аналіз кореляційних матриць у хворих з АГ та ожирінням свідчить про можливу участь ендотеліальної дисфункції у формуванні бронхообструктивного синдрому у хворих даної категорії.

Ключові слова:

артеріальна гіпертензія, ожиріння, функція зовнішнього дихання, вентиляційні порушення, загальний оксид азоту, метаболіти оксиду азоту.

Гіпертонічна хвороба є одним з найпоширеніших хронічних неінфекційних захворювань дорослого населення. За статистичними даними, у 2009 р. в Україні захворюваність на артеріальну гіпертензію (АГ) становила 31,5% дорослого населення. Крім того, на частку АГ припадає до 0,1% усіх випадків смерті від патології органів кровообігу [3]. У пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) частота АГ становить від 6,8 до 76,3% [1]. Погіршення функції легень є таким самим вагомим показником серцевої смертності, як і основні чинники ризику. Так, зменшення на 10% об'єму форсованого видиху за 1-шу секунду (ОФВ₁) зумовлює підвищення загальної смертності на 14%, серцево-судинної – на 28%, ризик розвитку ішемічної хвороби серця – на 20% [5]. Останнім часом значну увагу приділяють проблемі поєданого перебігу АГ, обтяженої різними чинниками ризику, серед яких важливе місце займає ожиріння. Класична клінічна картина АГ у хворих із супутнім ожирінням змінюється, набуваючи нових характеристик та особливостей перебігу, а прогноз характеризується досить високим ризиком розвитку серйозних фатальних і нефатальних ус-

кладень, зміною якості та тривалості життя [2]. Відомо, що АГ є однією зі складових метаболічного синдрому (МС) [7]. Дослідження останніх років внесли вагомий внесок у визнання того, що МС слід розглядати, з одного боку, як цілісне порушення обміну речовин, а з іншого – як найважливіший чинник, що зумовлює розвиток порушень стану різних систем організму, в тому числі легеневої системи [6].

Одним із патогенетичних ланцюгів у розвитку АГ є формування дисфункції ендотелію. Ендотелій судин – це гормонально активна тканина, яку умовно називають найбільшою «ендокринною залозою» людини. Серед усіх факторів, що синтезує ендотелій, роль «модератора» основних функцій ендотелію належить ендотеліальному фактору релаксації – азоту оксиду (NO) [7]. NO регулює активність та послідовність «запуску» решти біологічно активних речовин, що синтезуються ендотелієм. NO не тільки спричиняє розширення судин, але й блокує проліферацію гладком'язових клітин, перешкоджає адгезії клітин крові та виявляє антиагрегантні властивості. На жаль, NO-продукуюча функція ендотелію є найбільш

уразливою. Системний запальний процес здатен зумовити розвиток ендотеліальної дисфункції за рахунок експресії прозапальних цитокінів на поверхні ендотеліальних клітин та негативного впливу на синтез NO, тим самим підсилюючи дисфункцію ендотелію.

В доступній нам літературі наведено поодинокі, недостатні, а часом суперечливі дані стосовно характеристики респіраторної функції легень у хворих з АГ та ожирінням і механізмів їх формування.

Мета роботи – визначення частоти та характеристика вентиляційних порушень у хворих з АГ та ожирінням і дослідження зв'язків між розвитком бронхообструктивного синдрому та станом системи NO.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження включено 103 хворих з АГ (49 жінок та 54 чоловіків; середній вік – $58,36 \pm 9,18$ року). Обстежених було розділено в групи з урахуванням значення індексу маси тіла (ІМТ). До 1-ї групи включено хворих з АГ і нормальною масою тіла (ІМТ $18,5-24,9$ кг/м²), до 2-ї – з АГ і надмірною масою тіла (ІМТ $25,0-29,9$ кг/м²) та ОФВ₁ < 80%, до 3-ї – з АГ і надмірною масою тіла та ОФВ₁ > 80%, до 4-ї – з АГ та ожирінням (ІМТ більше $30,0$ кг/м²) та ОФВ₁ < 80%, до 5-ї – з АГ та ожирінням (ІМТ більше $30,0$ кг/м²) та ОФВ₁ > 80%. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб з нормальними ІМТ та АТ.

Пацієнтам, які брали участь у дослідженні, після підписання ними інформованої згоди було проведено клінічне обстеження (збір анамнезу, огляд, фізикальне і лабораторне дослідження). Антропометричні дослідження проводили за стандартними методиками з визначенням росту, маси тіла та ІМТ.

Спірометричне дослідження виконували в ранкові години на спірометрі «Спиро Спектр» (ООО «Нейрософт», Росія). Перед дослідженням щоденно проводили калібровку спірометра. У кожного пацієнта отримано три технічно відтворювані спроби з розподілом показників форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) не вище 5% і не більше 200 мл. При виконанні маневру форсованого видиху час видиху складав не менше 6 с та не пере-

ривався кашлем. Було оцінено ЖЄЛ, ФЖЄЛ, ОФВ₁, індекс Тіффно (ОФВ₁/ФЖЄЛ), середній потік видиху на рівні між 25% та 75% ФЖЄЛ (СОС_{25-75%}), миттєву об'ємну швидкість на 25% видиху (МОШ_{25%}), миттєву об'ємну швидкість на 50% видиху (МОШ_{50%}), миттєву об'ємну швидкість на 75% видиху (МОШ_{75%}).

Залежно від розміру та співвідношення об'ємів і швидкостей, що визначають за допомогою спірометрії, розрізняють вентиляційні порушення за обструктивним (зменшення швидкості за умови збереження об'єму), рестриктивним (зменшення об'єму при нормальних швидкісних показниках) та змішаним (порушення об'ємних та швидкісних показників) типами. Порушення прохідності на рівні дрібних бронхів, що є першими ознаками формування бронхообструктивного синдрому, кількісно визначалися пропорційно більшим зменшенням МОШ_{75%} або СОС_{25-75%}. Розвиток рестриктивних порушень діагностували за умови зниження ЖЄЛ [4]. Обробку отриманих результатів проводили за допомогою редактора електронних таблиць MS Excel 7,0 та пакета програм Statistica for Windows V. 6.1 (StatSoft, USA). Стабільні метаболіти NO визначали з використанням спектрофотометричного методу.

Результати дослідження та їх обговорення

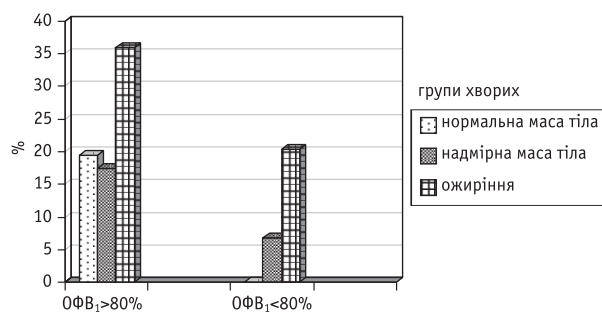
При оцінці стану функції зовнішнього дихання (ФЗД) за допомогою комп'ютерної спірометрії встановлено, що у хворих з АГ поступово знижуються як об'ємні, так і швидкісні показники ФЗД, що досягали найнижчих значень у пацієнтів з ожирінням (табл. 1). Зниження ОФВ₁ менше 80% виявлено у 31 (37,3%) пацієнта, а саме у 10 (40%) хворих з АГ і надмірною масою тіла та у 21 (36,2%) – з АГ та ожирінням (середнє значення ОФВ₁ становило $67,7 \pm 7,2\%$). Зниження ОФВ₁ менше 80% від належної є одним із основних критеріїв, що дозволяють діагностувати формування бронхообструктивного синдрому. У 72 пацієнтів з АГ показник ОФВ₁ перебував у межах норми: у 20 (100%) з АГ і нормальною масою тіла, у 15 (60%) з АГ і надмірною масою тіла та у 37 (63,8%) з АГ та ожирінням. На рис. 1 представлено кількість хворих з АГ, у яких показник ОФВ₁ був менше 80% залежно від значення ІМТ.

Таблиця 1

Характеристика показників ФЗД у хворих з АГ

Показник	АГ з нормальною масою тіла	АГ з надмірною масою тіла	АГ з ожирінням	Контрольна група (здорові особи)
ОФВ ₁ , %	$124,5 \pm 21,7$	$96,0 \pm 22,5^{*^{\wedge}}$	$89,5 \pm 24,5^{*^{\wedge}}$	$123,0 \pm 24,9$
ФЖЄЛ, %	$108,5 \pm 16,4$	$83,9 \pm 18,2^{*^{\wedge}}$	$82,7 \pm 20,7^{*^{\wedge}}$	$106,7 \pm 17,6$
ОФВ ₁ /ФЖЄЛ	$94,1 \pm 4,1$	$93,2 \pm 6,5$	$89,4 \pm 10,4$	$94,9 \pm 4,6$
ЖЄЛ, %	$104,2 \pm 15,9$	$80,8 \pm 20,0^{*^{\wedge}}$	$79,9 \pm 20,4^{*^{\wedge}}$	$102,5 \pm 17,2$
СОШ _{25-75%}	$167,8 \pm 59,8$	$130,2 \pm 41,0^{\wedge}$	$106,8 \pm 51,3^{*^{\wedge}}$	$154,1 \pm 68,4$
МОШ _{25%}	$128,1 \pm 32,3$	$97,5 \pm 26,4^{\wedge}$	$91,9 \pm 30,6^{\wedge}$	$111,9 \pm 29,7$
МОШ _{50%}	$154,7 \pm 59,3$	$116,5 \pm 36,7^{\wedge}$	$100,5 \pm 48,8^{*^{\wedge}}$	$155,8 \pm 70,6$
МОШ _{75%}	$204,4 \pm 85,5$	$168,4 \pm 68,1$	$126,5 \pm 71,7^{*^{\wedge}}$	$229,5 \pm 102,6$

Примітки. Тут і в табл. 3: $^{*}p < 0,05$ у порівнянні з показником в осіб контрольної групи; $^{\wedge}p < 0,05$ у порівнянні з показником у хворих з АГ і нормальною масою тіла.

Рис. 1. ОФВ₁ у хворих з АГ

Проаналізовано такий показник, як ЖЄЛ. На підставі зниження ЖЄЛ менше 80% можна говорити про формування рестриктивних змін ФЗД. Так, зниження ЖЄЛ менше 80% виявлено у 47 (56,6%) хворих з АГ і надмірною масою тіла (середнє значення – 65,7±10,5%).

За класифікацією ожиріння відповідно до ІМТ (ВООЗ, 1997 р.) обстежених з АГ і рестриктивними змінами ФЗД було розділено таким чином: 12 (48%) хворих з АГ і надмірною масою тіла та 35 (60,3%) – з АГ і ожирінням (рис. 2). За наявності у пацієнта зниження таких показників спірограми, як ОФВ₁ та ЖЄЛ, було діагностовано змішаний тип вентиляційних порушень. На підставі цього у 32,5% пацієнтів з АГ та надмірною масою тіла визначено змішаний тип змін ФЗД. Ці дані демонструють високу частоту розвитку вентиляційних порушень у хворих з АГ та ожирінням.

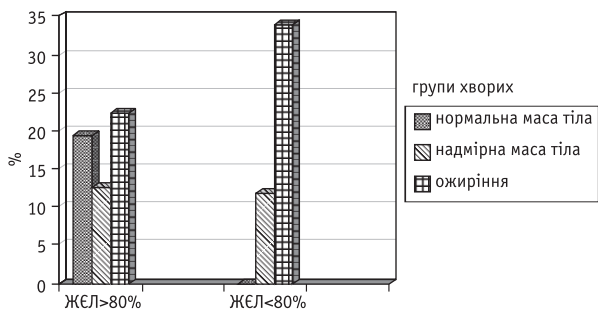


Рис. 2. ЖЄЛ у хворих з АГ

Виявлено також більш виражені погіршення показників ФЗД у групах хворих з АГ і надмірною масою тіла та бронхообструктивним синдромом, які досягали максимуму у пацієнтів 4-ї групи (табл. 2). Слід зазначити, що при такому розподілі груп у хворих 5-ї групи всі показники ФЗД мали значення, що відповідали нормальним величинам, але при порівнянні з показниками у практично здорових осіб визначено достовірне зниження ФЖЄЛ, ОФВ₁ та МОШ_{75%} ($p < 0,05$), що дозволяє зробити висновок про початок формування обструктивних змін ФЗД у хворих даної категорії.

Встановлено зворотну залежність між показником ІМТ пацієнтів та значенням ОФВ₁. Він склав для хворих 1-ї групи: $r = -0,52$ ($p < 0,05$), 2-ї – $r = -0,62$ ($p < 0,05$), 3-ї – $r = -0,51$ ($p < 0,05$), 4-ї $r = -0,95$ ($p < 0,05$). Для пацієнтів з АГ, явищами бронхіальної обструкції та надмірною масою тіла був характерним розвиток негативних кореляційних зв'язків високої інтенсивності ($r = -0,84$; $p < 0,05$). Отримані дані свідчать про вплив ожиріння на формування обструктивних змін ФЗД. Цим обумовлено переважання більш виражених порушень індексу ОФВ₁/ФЖЄЛ і показника ОФВ₁ у хворих 4-ї групи ($p < 0,05$) порівняно з такими в осіб контрольної групи.

Наведені зміни ФЗД у хворих з АГ можна пояснити негативним впливом АГ, поєднаної з ожирінням, на внутрішньоплегеневу гемодинаміку та функціональними особливостями організму хворого з надмірною масою тіла (зниження екскурсії діафрагми, підвищення внутрішньоплеврального тиску, зменшення податливості грудної клітки).

Результати нашого дослідження не суперечать даним літератури та свідчать про зниження синтезу метаболітів NO у хворих з АГ та ожирінням, що досягали найнижчих значень у хворих з АГ, ожирінням та бронхообструктивним синдромом. Так, при аналізі стану системи NO виявлено достовірне зниження концентрації метаболітів NO та рівня загального NO в усіх групах хворих з АГ у порівнянні з такими у практично здорових осіб.

Слід зазначити, що особливу увагу привертає зниження концентрації NO та його метаболітів у групах хворих з АГ та ожирінням як за наявності бронхіальної обструкції,

Таблиця 2

Характеристика показників ФЗД у хворих з АГ залежно від ІМТ та ОФВ₁

Показник	АГ з нормальною масою тіла (1-ша група)	АГ з надмірною масою тіла		АГ з ожирінням		Здорові особи
		ОФВ ₁ < 80% (2-га група)	ОФВ ₁ > 80% (3-тя група)	ОФВ ₁ < 80% (4-та група)	ОФВ ₁ > 80% (5-та група)	
ФЖЄЛ %	108,5±16,4	64,4±6,3*	91,6±15,3*	64,4±12,9*	93,1±16,8*	106,7±17,6
ОФВ ₁ , %	124,5±21,7	67,7±7,2*	107,0±15,5	65,4±12,9*	102,9±8,5*	123,0±24,9
ОФВ ₁ /ФЖЄЛ	94,1±4,1	86,1±5,8	95,9±4,2	85,0±13,7*	91,8±6,9	94,9±4,6
ЖЄЛ, %	104,2±15,9	58,9±9,4*	89,3±16,2	62,2±12,5*	89,9±16,9	102,5±17,2
МОШ _{25%}	128,1±32,3	73,3±23,6*	106,9±21,2	69,2±27,4*	104,9±24,3	111,9±29,7
МОШ _{50%}	154,7±59,3	80,9±40,1*	130,3±24,6	73,1±36,5*	116,1±48,5	155,8±70,6
МОШ _{75%}	204,4±85,5	94,3±61,8*	197,2±45,4	92,1±55,9*	146,0±73,0*	229,5±102,6

Примітка: * $p < 0,05$ у порівнянні з показником в осіб контрольної групи.

так і без неї, та у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла і бронхообструктивним синдромом у порівнянні з показником у практично здорових осіб. Так, у групі хворих з АГ, надмірною масою тіла та бронхообструктивним синдромом рівень NO був нижчим на 45,9%, концентрація NO₂ знижувалася на 60,4%, а NO₃ – на 38,4% у порівнянні з показниками у здорових осіб. Для пацієнтів з АГ, ожирінням та бронхообструктивним синдромом характерним було зниження рівня NO, NO₂ та NO₃ (відповідно на 45,5; 62,1 та 36,8%) при порівнянні з такими у практично здорових осіб, а для хворих з АГ та ожирінням без бронхіальної обструкції відповідно на 29,3; 54,9 та 23,6% (табл. 3).

Отримані дані свідчать, що зміни в системі NO є ознакою ендотеліальної дисфункції і, зокрема, в системі легеневих судин.

З метою визначення ролі дисфункції ендотелію, а саме зниження NO-синтезуючої функції ендотелію на процеси формування бронхообструктивного типу вентиляційних порушень у хворих з АГ та ожирінням проведено аналіз кореляційних матриць у хворих з явищами бронхіальної обструкції. Так, у пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та бронхообструкцією виявлено високі кореляційні зв'язки між показником ОФВ₁ та рівнем NO₂ і загального NO, коефіцієнт кореляції складав $r_1=0,77$ та $r_2=0,97$ відповідно ($p<0,05$). У хворих з АГ, ожирінням та бронхообструкцією встановлено кореляційні зв'язки середньої інтенсивності між показником ОФВ₁ та рівнем NO₂, NO₃ і загального NO, коефіцієнти кореляції склали відповідно $r_1=0,51$, $r_2=0,56$ та $r_3=0,86$ ($p<0,05$). Описані зміни стану системи NO не суперечать даним літератури щодо ролі ендотеліальної дисфункції в патогенезі бронхообструктивного синдрому в пацієнтів з ХОЗЛ. Зміни плазматичної концентрації NO та його метаболітів у хворих з АГ та ожирінням є ознакою формування патологічних процесів у легеневій тканині та дихальних шляхах пацієнтів, а зниження рівня NO₂, NO₃ та NO слід розглядати як один із маркерів формування обструктивних змін ФЗД у хворих з АГ та ожирінням.

Зміни ФЗД у хворих з АГ, надмірною масою тіла та ожирінням зумовлюють необхідність впровадження детальнішого обстеження пацієнтів з АГ і надмірною масою тіла та потребують диференційованого підходу до призначення терапії таким пацієнтам із визначенням характеру вентиляційних порушень.

Висновки

1. За результатами проведеного спірометричного дослідження бронхіальну обструкцію було діагностовано у 40% хворих з АГ і надмірною масою тіла і у 36,2% – з АГ та ожирінням. Порушення вентиляційних порушень за рестриктивним типом виявлено у 45,6% хворих з АГ, а за змішаним – у 26,2%. Для хворих з АГ та ожирінням характерним є достовірне зниження ФЖЄЛ, ОФВ₁ та МОШ_{75%} у порівнянні з аналогічними показниками у практично здорових осіб.

2. За результатами аналізу стану системи NO виявлено поступове зниження плазматичної концентрації NO₂, NO₃ та ендогенного NO, що характеризується зниженням рівня зазначених сполук у крові хворих з АГ та досягають найнижчих значень у пацієнтів з ожирінням та бронхообструктивним синдромом.

3. Зниження рівня метаболітів NO та загального NO можна розглядати як один із маркерів формування обструктивних змін ФЗД у хворих з АГ та ожирінням.

Список літератури

1. Адашева Т.В., Задіонченко В.С., Ли В.В. и др. Артериальная гипертония и ХОБЛ – рациональный выбор терапии // РМЖ. – 2006. – № 14 (10). – С. 795–800.
2. Гинзбург М.М. Ожирение и метаболический синдром. Влияние на состояние здоровья, профилактика и лечение / М.М. Гинзбург, Г.С. Козупица, Н.Н. Крюков. – Самара: Парус, 2000. – 158 с.
3. Демографія і стан здоров'я народу України (аналітично-статистичний збірник) / АМН України, нац. наук. центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска». – К., 2010. – 142 с.
4. Полянская М.А. Спирометрия в оценке нарушений функции дыхательной системы / М.А. Полянская // Здоров'я України. – 2008. – № 3/1. – С. 48–49.
5. Anthonisen N.R., Connett J.E., Enright P.L., Manfreda J. Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 166: 333–339.
6. Becket W.S. Asthma in associated with weight gain infemales but not males independent of physical activity / W.S. Becket, D.R. Jacobs, X. Lu // Am. J. Respir. Crit. Care med. – 2001. – № 164 (11). – P. 2045–2050.
7. Reaven G. Insulin Resistance, Hypertension, and Coronary Heart Disease / G. Reaven // The J. of Clin. Hyp. – 2003. – Vol. 5 (4). – P. 269–274.

Таблиця 3

Середні концентрації NO₃, NO₂ та рівня загального NO у хворих з АГ залежно від ІМТ та ОФВ₁

Показник	АГ з нормальною масою тіла	АГ з надмірною масою тіла		АГ з ожирінням		Здорові особи
		ОФВ ₁ <80%	ОФВ ₁ >80%	ОФВ ₁ <80%	ОФВ ₁ >80%	
NO ₃ , мкмоль/л	26,81±0,82*	17,52±0,81*^	25,81±0,62*^	17,95±1,19*^	21,71±1,07*^	28,42±2,21
NO ₂ , мкмоль/л	15,91±0,90	5,95±1,29*^	13,96±1,07*^	5,69±1,15*^	6,78±0,85*^	15,03±1,0
Загальний NO, мкмоль/л	42,32±2,0	23,47±1,3*^	39,99±1,4	23,64±1,5*^	30,71±12,5*^	43,41±2,8

Нарушения функции внешнего дыхания и состояние системы азота оксида у больных с артериальной гипертензией и ожирением

К.А. Сытник, О.Н. Ковалева

РЕЗЮМЕ. Обследованы 103 пациента (средний возраст – $58,36 \pm 9,18$ года) с артериальной гипертензией (АГ), из них 20 пациентов с АГ и нормальной массой тела и 83 – с АГ и избыточной массой тела. Всем пациентам проведена компьютерная спирометрия, по данным которой у 61,4% больных с АГ и повышенной массой тела выявлены вентиляционные нарушения: у 37,3% отмечен обструктивный (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) $67,7 \pm 7,2\%$), у 56,6% – рестриктивный (жизненная емкость легких (ЖЕЛ) $66,22 \pm 2,64\%$) и у 32,5% – смешанный тип нарушений функции внешнего дыхания. Чаще всего нарушения респираторной функции легких наблюдали у больных с АГ и ожирением. По результатам исследования состояния системы азота оксида (NO) у больных с АГ и ожирением постепенно снижается концентрация как общего NO, так и его метаболитов в сыворотке крови, которые достигают наименьших значений у больных с АГ и признаками бронхиальной обструкции. Проведенный анализ корреляционных матриц у больных с АГ и ожирением свидетельствует о возможном участии эндотелиальной дисфункции в формировании бронхообструктивного синдрома у больных данной категории.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, функция внешнего дыхания, вентиляционные нарушения, общий оксид азота, метаболиты оксида азота.

External breathing function disorders and nitric oxide system in obese patients with arterial hypertension

K.O. Sytnik, O.M. Kovaleva

SUMMARY. Altogether 103 patients with arterial hypertension (AH) were examined; 20 patients with AH and 83 patients with AH and overweight. Average age of patients was 58.36 ± 9.18 years. All patients underwent computer spirometry. Based on its findings, ventilation disorders were diagnosed in 61.4% patients with AH and overweight: 37.3% had the obstructive type (FEV_1 $67.7 \pm 7.2\%$), 56.6% had the restrictive (FVC $66.22 \pm 2.64\%$) and 32.5% had the mixed type. More frequently the respiratory pulmonary function disorders were detected in the patients with AH and obesity. Based on the study of NO system state, the gradual decrease of overall nitric oxide and its blood serum metabolites was seen in the AH patients and obesity. Their values were lowest in the patients with signs of bronchial obstruction. Thus, our analysis of correlation matrixes in the patients with AH and obesity suggest the possible involvement of endothelium dysfunction in the formation of bronchial-obstructive syndrome in the given category of patients.

Kew words: arterial hypertension, obesity, external breathing function, ventilation disorders, general nitric oxide, nitric oxide metabolites.

Адреса для листування:

Ксенія Олександрівна Ситник
62370, Харківська область,
Дергачевський район, пгт Солоніцевка,
вул. 70 років Жовтня, 1, кв. 116

УДК 616.61-036.12+616.126.3-003.84]-06:611.018.74

О.Б. Сусла¹, І.Р. Мисула¹, А.І. Гоженко²¹Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського²Державне підприємство «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України», Одеса

Структурно-функціональні зміни ендотелію і кальциноз серцевих клапанів у пацієнтів із хронічною хворобою нирок до проведення діалізу

АНОТАЦІЯ

Наведено дані досліджень показників структурно-функціонального стану ендотелію у пацієнтів із хронічною хворобою нирок та кальцинозом серцевих клапанів до проведення діалізу. Встановлено, що клапанна кальцифікація на додіалізному етапі хронічної хвороби нирок поєднується з порушенням вазореактивності, зниженням пулу нітритів і нітратів та одночасним збільшенням кількості циркулюючих десквамованих ендотеліоцитів. Це свідчить про пошкодження ендотелію та певну роль дефіциту азоту оксиду в механізмах зазначених уражень серця.

Ключові слова:

хронічна хвороба нирок, додіалізний етап, кальциноз серцевих клапанів, дисфункція ендотелію, азоту оксид, циркулюючі ендотеліоцити.

Патологія серцево-судинної системи займає провідне місце в світі за показниками захворюваності та смертності пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН). У цьому зв'язку особливе місце відводиться кальцинозу серцевих клапанів (КСК), який у пацієнтів у додіалізний період зустрічається все частіше, асоціюється з атеросклеротичним пошкодженням коронарних і екстракраніальних судин, відіграє важливу роль у розвитку фатальних подій – тяжких серцевих дисфункцій, порушень серцевого ритму, серцевої недостатності, артеріальної емболії і раптової смерті [5, 19]. Водночас процеси, що лежать в основі клапанної кальцифікації у додіалізний етап ХХН, з'ясовані недостатньо, хоча добре відомо, що дисфункція ендотелію (ДЕ) є предиктором розвитку кардіоваскулярних ускладнень і реалізує свій вплив головним чином через механізми прогресування атеросклерозу і кальцинозу [9]. Проте повідомлення щодо характеру зв'язку КСК і структурно-функціонального стану ендотелію поодинокі, стосуються загальної популяції [14, 16] або діалізної стадії хронічної дисфункції нирок [3].

Результати фундаментальних наукових досліджень, проведених упродовж минулих років [8], дають підстави стверджувати, що основним компонентом ДЕ є порушення в системі азоту оксиду (NO). Крім вазодилатуючого ефекту, NO як універсальна сигнальна молекула інгібує адгезію тромбоцитів до ендотелію та їхню агрегацію, має

протизапальні властивості, регулює синтез і розпад поза-клітинного матриксу, попереджує міграцію і проліферацію клітин, а також контролює транскрипцію генів. Більше того, NO діє як вторинний месенджер для ефектів багатьох ростових факторів, пептидів, факторів згортання крові і гормонів, сприяє трансендотеліальній міграції лейкоцитів а, згідно з останніми даними [11], і попередників ендотеліальних клітин. На клітинному рівні ДЕ пов'язана з пошкодженням і прискореним апоптозом ендотеліальних клітин [20], тому дослідження циркулюючих десквамованих ендотеліоцитів (ЦДЕ) як морфологічного маркера пошкодження ендотелію за ХХН викликає неабиякий інтерес [13], але даних щодо змін останніх у пацієнтів із ХНН до проведення діалізу із клапанною кальцифікацією нами не виявлено.

Мета дослідження – визначити роль ДЕ в механізмах КСК у хворих із додіалізними стадіями ХХН за показниками його судинорухової функції, вмістом стабільних метаболітів NO і кількістю ЦДЕ.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження було включено 149 хворих (69 чоловіків і 80 жінок) віком $48,5 \pm 13,4$ року з додіалізною ХХН І–V стадій, які перебували на лікуванні в нефрологічному відділенні Тернопільської університетської лікарні. Хронічний пієлонефрит діагностовано у 37,6% хворих, хроніч-

ний гломерулонефрит – у 25,5%, діабетичну нефропатію – у 18,8%, полікістоз нирок – у 8,1%, гіпертонічну хворобу – у 3,4%, інші захворювання – у 6,7%. Швидкість клубочкової фільтрації, визначена за формулою MDRD, в середньому становила $49,8 \pm 28,5$ мл/хв·1,73 м². Пацієнти з ХХН I стадії склали 7,4%, II стадії – 25,5%, III стадії – 40,9%, IV стадії – 19,5%, V стадії – 6,7%. Стан мітрального (МК), аортального клапанів (АК) (норма, ущільнення, кальциноз), наявність клапанних дисфункцій, морфометричні та функціональні параметри серця вивчали шляхом проведення ехокардіографії на ультразвуковій системі «HDI-1500» (США) [1]. Залежно від наявності/відсутності КСК було сформовано дві групи: 1-шу (n=107) склали пацієнти без кальцинозу, 2-гу – (n=42) хворі з кальцинозом.

Усім хворим проводили загальноклінічне обстеження, включаючи вивчення даних анамнезу і особливостей клінічної симптоматики, а також виконували стандартні лабораторні та інструментальні тести. Продукцію азоту монооксиду в організмі оцінювали за вмістом його стабільних метаболітів – нітритів (NO₂⁻) і нітратів (NO₃⁻), які визначали в безбілкових аліквотах плазми крові спектрофотометричним методом: нітрити – за допомогою методу Гріна з використанням реактиву Гріса (Green L.C. et al., 1982), нітрати – після їхнього відновлення в нітрити (Орлова Е.А., 2002) і виражали в ммоль/л. Кількість ЦДЕ в плазмі крові визначали за методикою, що ґрунтується на ізоляції клітин ендотелію разом із тромбоцитами з подальшим осадженням кров'яних пластинок за допомогою АДФ (Hladovec J. et al., 1978). Вміст циркулюючих ендотеліоцитів підраховували в двох сітках камери Горяєва люмінесцентно-мікроскопічним методом [10], результат перемножували на 10⁴/л.

Судинорухову функцію плечової артерії (ПА) визначали шляхом дуплексного ультразвукового сканування за даними проби з реактивною гіперемією (РГ) (ендотелій-залежна вазодилатація – ЕЗВД) на ультразвуковому сканері «ACUSON SEQUOIA» (США) з використанням датчика 7,5 МГц (Celermajer D.S. et al., 1992). ПА локували в поздовжньому розрізі на 2–15 см вище ліктьового згину. У вихідному стані вимірювали діаметр ПА і швидкість кровотоку. Потім на плече накладали манжету сфінгоманометра і нагнітали її до тиску, який на 50 мм рт. ст. перевищував систолічний. Тривалість фази оклюзії становила 5 хв. Відразу після декомпресії вимірювали швидкість кровотоку і впродовж 60 с визначали діаметр артерії. Зміни діаметра судини через 60 с після зняття компресії (час максимальної дилатації артерії) в пробі з РГ (ЕЗВД) оцінювали в процентному відношенні до вихідної величини. Нормою вважали приріст діаметра ПА 10% і більше. За менших значень дилатації, за наявності вазоконстрикції або відсутності динаміки показників ЕЗВД розцінювали як патологічну реакцію.

Напруження зсуву на ендотелії (τ) вираховували за формулою:

$$\tau = 4\eta V/D,$$

де η – в'язкість крові (в середньому 0,05 пуаз), V – швидкість кровотоку в артерії (см/с), D – діаметр судини

(см) (Іванова О.В. и соавт., 1998). Оцінювали вихідне напруження зсуву на ендотелії (τ_0), напруження зсуву на ендотелії при РГ (τ_1) (V і D вимірювали впродовж перших секунд декомпресії). За даними зміни напруження зсуву ($\Delta\tau$) і зміни діаметра ПА (ΔD) визначали чутливість ПА до напруження зсуву, тобто здатність останньої до вазодилатації (K): $K = (\Delta D/D_0)/(\Delta\tau/\tau_0)$. Чим більше значення K , тим краща регуляція тону артерії залежно від зміни стимулу.

Дослідження виконували із дотриманням положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину і рекомендацій Комітету з біоетики при Президії НАМН України.

Для статистичного аналізу даних використовували пакет прикладних програм «STATISTICA» (StatSoft, USA, v6.0). Застосовували методи непараметричної статистики – U-критерій Манна-Уїтні для порівняння показників у двох групах, χ^2 -критерій Пірсона для порівняння частотних величин. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$. При описуванні кількісних ознак представлено середні значення та їхні стандартні відхилення ($M \pm SD$), для якісних – проценти (%).

Результати дослідження та їх обговорення

КСК виявлено у 28,2% хворих із стадіями ХХН, що не потребують діалізу: ізольований кальциноз МК – у 5,4%, АК – у 7,4%, обох клапанів – у 15,4%. За результатами тесту Целермайера–Соренсона визначено виражені порушення судинорухової функції ендотелію у пацієнтів з ХХН до проведення діалізу (n=149); потікзалежна дилатація в цілому в групі складала $6,25 \pm 4,58\%$. Встановлено, що лише в 22,1% хворих спостерігали адекватну вазодилатацію, а в 77,9% – виявлено ДЕ. З числа хворих із порушеною вазодилатаційною відповіддю в 10,1% відзначено парадоксальну вазоконстрикцію (ЕЗВД<0), в 5,4% – динаміка показників ЕЗВД під час фази РГ була відсутня (ЕЗВД=0), в 62,4% – спостерігали неадекватну вазодилатацію (ЕЗВД 0–9,9%). Встановлений в нашому дослідженні результат щодо вазореактивності за результатами проби з РГ на додіалізованому етапі хронічної дисфункції нирок узгоджується з даними [6, 15], водночас глибина порушень функції ендотелію за показником ЕЗВД була вираженішою у групі пацієнтів із КСК (табл. 1). Характерним було те, що частота виникнення вазоконстрикторних і адилаторних реакцій у пацієнтів із клапанною кальцифікацією була вищою порівняно з такою у хворих без кальцинозу ($\chi^2=7,73$; $p=0,005$) і складала в 1-й і 2-й групах 10,3 і 28,5% відповідно.

Імовірно, висока частота вазоконстрикторних і вадилаторних реакцій у хворих до проведення діалізу із КСК за ХХН пояснюється виснаженням і спотворенням компенсаторної «дилатуючої» реактивності ендотелію на звичайні стимули, дисбалансом між синтезом судинорозширювальних і судинозвужувальних субстанцій на користь останніх або ж повною втратою регуляції діаметра артерії по відношенню до τ . Цікавим є те, що при зіставному збільшенні величин τ_1 та $\Delta\tau$ у пацієнтів обох груп показник K у хворих із клапанною кальцифікацією був

Таблиця 1

Показники структурно-функціонального стану ендотелію у хворих до проведення діалізу залежно від наявності/відсутності КСК (M±SD)

Показник	Відсутність кальцинозу (n=107)	Наявність кальцинозу (n=42)	Z (для U-критерію)	p
Вихідний діаметр артерії плеча, мм	4,26±0,66	4,44±0,67	1,554	0,120
Вихідна швидкість кровотоку, см/с	72,1±15,0	69,7±16,1	0,820	0,412
Потікзалежна дилатація, %	7,00±4,34	4,34±4,66	3,125	0,002
Гіперемія, % збільшення швидкості	236,0±66,5	242,5±60,1	0,842	0,400
NO ₂ ⁻ , ммоль/л	0,070±0,016	0,055±0,016	4,408	<0,001
NO ₃ ⁻ , ммоль/л	1,18±0,16	1,08±0,18	2,897	0,004
ЦЕК, ·10 ⁴ /л	9,4±2,7	11,6±2,2	4,484	<0,001

значуще нижчим відносно такого у хворих без кальцинозу (табл. 2). Опосередковано це вказує на порушення синтезу ендотелієм молекули NO та афекторного ланцюга регуляції тону судинної стінки [2, 7].

Зниження генерації NO в ендотелії за вмістом NO₂⁻ і NO₃⁻ у пацієнтів до проведення діалізу із КСК (див. табл. 1), очевидно, зумовлено як недостатньою його продукцією, так і надмірною інактивацією чи їхньою комбінацією, що може бути пов'язано із субстратною недостатністю ендотелію, порушенням експресії ендотеліальної NO-синтази, зокрема, через накопичення асиметричного диметиларгініну (ADMA) та розвитком оксидантного стресу [12]. Важливим чинником зниження біодоступності NO на додіалізованому етапі ХХН є депонування останнього в буферному пулі – S-нітрозотіолах [12].

Про системний характер пошкодження ендотелію у пацієнтів до проведення діалізу із клапанною кальцифікацією свідчить виявлене нами вперше збільшення кількості циркулюючих ендотеліоцитів (див. табл. 1), які є показником кінцевого етапу життєдіяльності клітин ендотелію і відображають ступінь їхньої деструкції. Можливо, за умов прискореного апоптозу клітин у хворих із КСК порушуються процеси регенерації та утилізації десквамованого ендотелію, що є однією з причин зниження плазмової концентрації стабільних метаболітів NO [13].

Таким чином, формується замкнене коло: дисфункція/пошкодження ендотелію → клапанна кальцифікація → дисфункція/пошкодження ендотелію. Місце кальци-

нозу в пошкодженні ендотелію серцевих клапанів показано в [4]. Результати даного дослідження, нещодавно проведені протеомні дослідження щодо визначення ролі співвідношення L-аргінін/ADMA в експресії кальцифікуючого фенотипу клапанів аорти [18] та експериментально доведена ефективність інгібіції кальцинозу останніх шляхом NO-впливу на ефекти протеїну трансформуючого фактора росту бета [17] дозволяють припустити, що дефект системи NO може бути чинником формування клапанної кальцифікації у пацієнтів із хронічною дисфункцією нирок до проведення діалізу.

Висновки

1. КСК у хворих із додіалізовими стадіями ХХН поєднується з порушенням судинорухової функції ендотелію, що проявляється недостатньою вазодилатацією, частим розвитком вазоконстрикторних і адилаторних реакцій та зниженням К.

2. У пацієнтів до проведення діалізу клапанна кальцифікація характеризується пошкодженням ендотелію та дефіцитом системи NO з підвищенням ЦДЕ та зниженням продукції NO₂⁻ і NO₃⁻.

3. Наявність комплексу порушень структурно-функціонального стану ендотелію обґрунтовує доцільність проведення ендотеліопротекторної терапії у хворих із КСК на додіалізованому етапі ХХН, що й стане предметом наших подальших досліджень.

Таблиця 2

Чутливість плечової артерії до напруження зсуву у хворих до проведення діалізу залежно від наявності/відсутності КСК (M±SD)

Показник	Відсутність кальцинозу (n=107)	Наявність кальцинозу (n=42)	Z (для U-критерію)	p
τ ₀ , дПа	34,74±9,38	31,96±8,31	1,241	0,215
τ ₁ , дПа	75,06±22,52	72,43±19,49	0,639	0,522
Δτ, дПа	40,33±19,27	40,47±16,13	0,333	0,739
ΔD, см	0,028±0,020	0,015±0,022	3,091	0,002
K, ум. од.	0,065±0,070	0,030±0,044	3,256	0,001

Список літератури

1. Вилкенсхоф У. Справочник по эхокардиографии: пер. с нем. / У. Вилкенсхоф, И. Крук. – М.: Мед. лит., 2008. – 240 с.
2. Виноградов А.А. Особенности реактивности плечевой артерии у больных системной красной волчанкой и системной склеродермией / А.А. Виноградов, Н.П. Шилкина, Н.А. Костырева // Терапевт. арх. – 2010. – № 1. – С. 43–46.
3. Вміст стабільних метаболітів оксиду азоту у пацієнтів із клапанним кальцинозом на хронічному гемодіалізі / О.Б. Сусли, А.І. Гоженко, І.Р. Мисула [та ін.] // Матеріали III з'їзду нефрологів України. – Луганськ, 2009. – С. 56–57.
4. Доценко Н.Я. Пороки сердца у пожилых – преобладание дегенеративного кальцинированного стеноза аортального клапана / Н.Я. Доценко, С.С. Боев, И.А. Шехунова // Therapia. – 2008. – № 11. – Р. 49–52.
5. Коваленко В.Н. Приобретенный аортальный стеноз: вопросы этиологии и патогенеза / В.Н. Коваленко, Е.Г. Несукай, Е.Ю. Титов // Укр. кардіол. журн. – 2010. – № 1. – С. 96–103.
6. Курята А.В. Липидный профиль и функция эндотелия сосудов у пациентов с хронической болезнью почек 3–4 стадии и их коррекция с помощью омега-3 полиненасыщенных жирных кислот / А.В. Курята, Е.А. Фролова // Кровообіг та гемостаз. – 2009. – № 1–2. – С. 38–43.
7. Лишневская В.Ю. Влияние карведилола на морфофункциональное состояние миокарда и гемореологические показатели у пациентов старшего возраста с сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда / В.Ю. Лишневская, Н.Н. Коберник // Кровообіг і гемостаз. – 2009. – № 1–2. – С. 88–93.
8. Механізми дії оксиду азоту на серцево-судинну систему та патогенетичне лікування захворювань серцево-судинної системи / В.В. Фролькіс, В.В. Безруков, Л.Т. Мала [та ін.] // Кровообіг та гемостаз. – 2003. – № 2. – С. 42–53.
9. Особенности функции эндотелия при хронической болезни почек. Обзор литературы и собственные данные / И.Ю. Панина, А.Ш. Румянцев, М.А. Меншутина [и др.] // Нефрология. – 2007. – Т. 11, № 4. – С. 28–46.
10. Пат. 57841 Україна, А61В 10/00. Спосіб визначення вмісту циркулюючих ендотеліальних клітин у плазмі крові / Сусли О.Б., Мисула І.Р.; заявник і патентовласник Державний вищий навчальний заклад Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського. – u201011243; заявл. 20.09.2010; опубл. 10.03.2011, Бюл. № 5.
11. Руда М.М. Предшественники эндотелиальных клеток: роль в восстановлении функции эндотелия и перспективы терапевтического применения / М.М. Руда, Е.В. Парфенова, Ю.А. Карпов // Кардиология. – 2008. – № 1. – С. 66–73.
12. Система L-аргинина/оксид азота и показатели антиоксидантной системы у больных диабетической нефропатией с артериальной гипертензией в динамике лечения / И.И. Топчий, Т.В. Горбач, Т.Н. Бондарь [и др.] // Медицина сьогодні і завтра. – 2008. – № 4. – С. 69–75.
13. Содержание циркулирующих клеток эндотелия, VE-кадгерина и стабильных метаболитов оксида азота у больных ХБП и ГБ в динамике лечения с применением L-аргинина / И.И. Топчий, А.Н. Кириенко, Е.Н. Щенявская [и др.] // Сімейна медицина. – 2010. – № 3. – С. 35–39.
14. Coronary flow reserve is impaired in patients with aortic valve calcification / Y.H. Bozbas, B. Pirat, A. Vladimir [et al.] // Atherosclerosis. – 2008. – Vol. 197, № 2. – P. 846–852.
15. Effect of a treatment strategy consisting of pravastatin, vitamin E, and homocysteine lowering on carotid intima-media thickness, endothelial function, and renal function in patients with mild to moderate chronic kidney disease: results from the Anti-Oxidant Therapy in Chronic Renal Insufficiency (ATIC) Study / P.W. Nannayakkara, C. van Guldener, P.M. ter Wee [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2007. – Vol. 167, № 12. – P. 1262–1270.
16. Endothelin-1 and nitric oxide levels in patients with mitral annulus calcification / A. Camsari, H. Pekdemir, D. Cicek [et al.] // Jpn. Heart J. – 2004. – Vol. 45, № 3. – P. 487–495.
17. Inhibition of calcifying nodule formation in cultured porcine aortic valve cells by nitric oxide donors / J.A. Kennedy, X. Hua, K. Mishra [et al.] // Eur. J. Pharmacol. – 2009. – Vol. 602, № 1. – P. 28–35.
18. Proteomic analysis of clonal interstitial aortic valve cells acquiring a pro-calcific profile / E. Bertacco, R. Milloni, G. Arrigoni [et al.] // J. Proteome. Res. – 2010. – Vol. 9, № 11. – P. 5913–5921.
19. Valvular calcification and its relationship to atherosclerosis in chronic kidney disease / Y. Leskinen, T. Paana, H. Saha [et al.] // J. Heart Valve Dis. – 2009. – Vol. 18, № 4. – P. 429–438.
20. Woywodt A. Circulating endothelial cells in renal disease: markers and mediators of vascular damage / Alexander Woywodt, Torsten Kirch, Marion Haubitz // Nephrol. Dial. Transplant. – 2008. – Vol. 23, № 1. – P. 7–10.

Структурно-функциональные изменения эндотелия и кальциноз сердечных клапанов у пациентов с хронической болезнью почек до проведения диализа

А.Б. Сусла, И.Р. Мисула, А.И. Гоженко

РЕЗЮМЕ. Представлены данные исследований показателей структурно-функционального состояния эндотелия у пациентов с хронической болезнью почек и с кальцинозом сердечных клапанов до проведения диализа. Установлено, что клапанная кальцификация на додиализном этапе хронической болезни почек сочетается с нарушением вазореактивности, снижением пула нитритов и нитратов, а также одновременным увеличением количества циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов. Это свидетельствует о повреждении эндотелия и определенной роли дефицита азота оксида в механизмах данных поражений сердца.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, додиализный этап, кальциноз сердечных клапанов, дисфункция эндотелия, азота оксид, циркулирующие эндотелиоциты.

Structural-functional changes of endothelium and heart valve calcinosis in the pre-dialysis patients with chronic kidney disease

O.B. Susla, I.R. Mysula, A.I. Gozhenko

SUMMARY. The data of study of the structural-functional state of the endothelium in the predialysis patients with heart valve calcinosis are presented. It has been found that valvular calcification under predialysis stage of chronic kidney disease is combined with vasoreactivity disorders, decrease of nitrites and nitrates pool, and simultaneous increase of circulating desquamated endotheliocytes. All these findings point to the endothelial damage and on certain role played by nitric oxide deficiency in the mechanisms of above heart injuries.

Key words: chronic kidney disease, predialysis stage, heart valve calcinosis, endothelial dysfunction, nitric oxide, circulating endotheliocytes.

Адреса для листування:

Олександр Богданович Сусла
Тернопільський державний медичний університет
ім. І.Я. Горбачевського
46001, Тернопіль, Майдан Волі, 1

НОВИНИ

Курение родителей вызывает повреждение сосудов у детей

Курение во время беременности ассоциировалось с увеличением толщины интимы-медии сонной артерии у молодых взрослых, что также было показано у новорожденных. Чтобы оценить ассоциацию между родительским курением во время беременности и последующим состоянием сосудов у их детей, авторы использовали данные когорты рождения из исследования «Wheezing Illnesses Study Leidsche Rijn (WHISTLER)-Cardio». В возрасте 5 лет 259 участников подверглись ультразвукографической оценке тол-

щины интимы-медии сонной артерии (СІМТ) и растяжимости артериальной стенки. Имелись также данные о курении родителей. После учета возраста и пола ребенка, возраста матери, кормления грудью оказалось, что у детей матерей, куривших на протяжении всей беременности, повреждение сосудов было более выражено, чем у детей, матери которых не курили во время беременности, интима-медиа сонной артерии была на 18,8 мкм толще в этой группе детей, и растяжимость артерий на 15% ниже. У детей матерей, которые курили после, но не во время беременности, никаких отрицательных воздействий

на толщину интимы-медии сонной артерии и растяжимость не обнаружено. Если оба родителя курили во время беременности, ассоциации были еще более сильными, чем при курении только матери: толщина каротидной интимы-медии была на 27,7 мкм больше и растяжимость на 21% ниже. «Ввиду ранних причин сердечно-сосудистых заболеваний профилактические меры против курения должны быть направлены на гестационный период», – заключают авторы.

<http://pediatrics.aappublications.org/content/129/1/45>

УДК 616.72-007.23-02:616.15-073+616.13/.16-018

О.В. Синяченко, О.В. Делятин, О.А. Сосновская

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Реологические свойства сыворотки крови и эндотелиальная дисфункция сосудов при псориазе

АННОТАЦИЯ

Изменения реологических свойств сыворотки крови наблюдаются у 61% больных псориазом, а эндотелиальная дисфункция сосудов – у 71%. Они проявляются повышением показателей поверхностной упругости, объемной вязкости и интегральной угловой вязкоупругости на фоне уменьшения угла наклона тензиореограмм, дисбалансом систем вазодилатации (простациклин, нитриты, циклический гуанозинмонофосфат) и вазоконстрикции (эндотелин-1, тромбоксан-A2) в пользу последней, что зависит от наличия пустулезной формы заболевания и онихопатии, наследственной предрасположенности и длительности патологического процесса, степени активности и тяжести псориатического артрита. Полученные данные позволяют оценивать характер патологического процесса и прогнозировать его течение.

Ключевые слова:

псориаз, кровь, сыворотка, реология, сосуды, эндотелий, функция.

Псориазу свойственны выраженные сосудистые микроциркуляторные нарушения в виде изменений интраваскулярного кровотока [4, 18] с ухудшением эритроцитарно-тромбоцитарного звена реологических свойств крови (РСК) [2, 16]. Следует подчеркнуть, что при псориазе нарушаются вязкие и вязкоэластичные характеристики цельной крови [13], которые четко соотносятся с ухудшением агрегации и деформируемости эритроцитов [5]. Патогенез нарушений РСК у больных псориазом изучен недостаточно [6, 7], а васкулярные расстройства часто связывают с развитием эндотелиальной дисфункции сосудов (ЭДС) [9, 20, 21].

Главной детерминантой вазомоторного ответа считается ремоделирование сосудистой стенки вследствие функциональных изменений эндотелия [11], причем наибольшую нагрузку эндотелиоциты испытывают в случаях выраженных физико-химических реологических и адсорбционных изменений сыворотки крови [3, 12]. Существенное влияние на состояние эндотелиального сосудистого гликокаликса оказывают показатели вязкоэластичности сыворотки [15]. При этом остаются невыясненными изменения сывороточного звена РСК и эндотелиальной функции сосудов (ЭФС) при разных вариантах течения псориаза [1, 17], что и стало предметом данного исследования.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 72 больных псориазом в возрасте от 19 до 68 лет (в среднем $42 \pm 1,1$ года). Среди

этих пациентов было 40% мужчин и 60% женщин. Длительность заболевания составила 12 ± 1 год, в 18% случаев отмечена наследственная предрасположенность к псориазу. Пустулезный вариант кожной формы болезни констатирован в 26% случаях; вульгарная форма диагностирована у 68% больных, каплеобразная – у 13%, пальмоплантарная – у 8%, эритродермическая и экссудативная генерализованная – у 6%. Онихопатия установлена у 83% обследованных, псориатический олигоартрит диагностирован у 26%, полиартрит – у 74%. У 7% больных констатирована ремиссия псориатического артрита (ПА), у 51% имела место I степень активности, у 29% – II, у 13% – III. В 60% случаев установлена I рентгенологическая стадия ПА, в 17% – II, в 19% – III, в 4% – IV. Всем пациентам выполняли рентгенологическое (аппарат «Multix-Compact-Siemens», Германия) и ультразвуковое («Envisor-Philips», Голландия) исследование периферических суставов, крестцовоподвздошных сочленений и позвоночника, подсчитывали индекс прогрессирования ПА – как частное от деления квадрата рентгенологической стадии болезни на продолжительность болезни.

С помощью ротационного вискозиметра «Low Shear-30» (Швейцария) исследовали объемную вязкость сыворотки крови (η), а ее межфазную тензиореометрию проводили с использованием компьютерных приборов «ADSA-Toronto» (Италия – Германия – Канада) и «PAT2-Sinterface» (Германия). Изучали поверхностную упругость (p) и вязкость (μ), модуль вязкоэластичности

(ϵ), время релаксации (τ), угловой коэффициент истинной вязкоупругости (κ), интегральную угловую вязкоупругость (ψ), равновесное (статическое) поверхностное натяжение (η) и интегральный адсорбционный коэффициент (δ), подсчитывали угол наклона (λ) и фазовый угол (ϕ) тензиореограмм, их соотношение (ζ), а также интегральную степень изменений показателей РСК (Ξ) у каждого конкретного больного ($\Xi < 2$ о.е. соответствовало норме).

ЭФС оценивали с учетом концентраций в плазме крови эндотелина-1 (ET1), тромбосана-A2 (TxA2), простаглицлина (PglI2), простаглицлинов (Pg) E2 и F2 α , интерлейкина (IL) 1 β , туморонекротического фактора (TNF) α и циклического гуанозинмонофосфата (GMP), которые определяли иммуноферментным методом (ридер «PR2100 Sanofi diagnostic pasteur», Франция) с использованием наборов реагентов «ProCon» (Россия) и «Amersham» (Великобритания). Уровень азота оксида в крови косвенно оценивали по конечным продуктам его метаболизма – нитритам (NO₂), используя методику с применением реактива Гриса (абсорбцию раствора измеряли спектрофотометрическим методом при длине волны 546 нм, а в качестве стандарта использовали нитрит натрия). Предварительно переведя все значения в нг/мл, определяли коэффициент реактивности сосудистой стенки (Ω) как критерий вазоконстрикции/вазодилатации по формуле:

$$\Omega = (ET1:100 + TxA2):PgI2 \cdot 100\%.$$

Высчитывали также интегральную степень изменений показателей ЭФС (θ) у больного, а тяжесть ЭДС (ν) определяли как произведение θ на число измененных параметров ЭФС. В качестве контрольной группы обследованы 30 практически здоровых людей (11 мужчин и 19 женщин) в возрасте от 18 до 62 лет.

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, корреляционного, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы «Microsoft Excel» и «Statistica-StatSoft», США). Определяли средние значения (M), их ошибки (m), среднеквадратические отклонения (σ), коэффициенты корреляции, критерии дисперсии (D), Стьюдента, Уилкоксона–Рао, хи-квадрат Макнемара–Фишера и достоверность статистических показателей (p).

Результаты исследования и их обсуждение

У обследованных больных псориазом показатели ρ составляют $46,6 \pm 0,74$ мН/м, μ – $15,6 \pm 0,38$ мН/м, η – $2,3 \pm 0,07$ мПа·с, ϵ – $22,6 \pm 1,01$ мН/м, τ – $110,7 \pm 3,46$ с, κ – $21,6 \pm 0,63$ град, ψ – $5,2 \pm 0,64$ о.е., λ – $14,9 \pm 0,43$ мН/м⁻¹·с^{1/2}, ϕ – $162,0 \pm 8,12$ мН/м⁻¹·с^{1/2}, ζ – $12,7 \pm 0,91\%$, δ – $8,2 \pm 1,04$ о.е. По сравнению с обследованными контрольной группы наблюдается достоверное повышение на 9% ρ , на 77% η , на 75% при уменьшении на 16% λ . Концентрация в крови ET1 при псориазе составляет $6,7 \pm 0,18$ пг/мл, TxA2 – $19,6 \pm 1,03$ нг/мл, PglI2 – $34,1 \pm 0,86$ нг/мл, PgE2 α –

$5,9 \pm 0,28$ нг/мл, PgF2 – $20,4 \pm 0,78$ нг/мл, IL1 β – $229,7 \pm 19,19$ пг/мл, TNF- α – $283,2 \pm 30,80$ пг/мл, NO₂ – $6,0 \pm 0,12$ мкмоль/л, GMP – $13,6 \pm 0,28$ пкмоль/мл, Ω – $63,2 \pm 5,09$ о.е. Все параметры высокостатистически отличаются от аналогичных у здоровых людей.

В целом нарушения РСК ($\Xi > 2$ о.е.) при псориазе наблюдаются у 61% от числа обследованных больных ($\Xi = 2,7 \pm 0,15$ о.е.), а изменения параметров ρ , μ , η , ϵ , τ , κ , ψ , λ , ϕ , ζ , δ (более или менее $M \pm$ здоровых) – соответственно у 24, 30, 96, 24, 25, 38, 37, 26, 28, 15% и 26%. Изменения показателей ET1 констатируются в 76% случаев, TxA2 – в 67%, PglI2 – в 58%, PgE2 – в 64%, PgF2 α – в 71%, IL1 β – в 78%, TNF- α – в 72%, NO₂ – в 68%, cGMP – в 74%, Ω – в 69%. Всего же ЭДС ($\theta > 2$ о.е.) выявлена у 71% больных, а средние значения составили $2,4 \pm 0,06$ о.е.

По данным многофакторного дисперсионного анализа на интегральное состояние РСК оказывают достоверное влияние не возраст, а пол больных, отягощенная наследственность по псориазу и длительность заболевания. Отсутствует связь этих факторов с развитием ЭФС. Как свидетельствует однофакторный дисперсионный анализ, пол больных достоверно воздействует на показатели ρ , μ , τ , κ и ψ . Кроме того, наблюдается зависимость ζ от длительности заболевания. С последней наблюдается обратная корреляционная связь параметров ρ , а с возрастом больных достоверно уменьшаются значения ϕ . Наследственная предрасположенность к псориазу определяет параметры тромбосанемии, а от длительности патологического процесса зависят значения вторичного мессенджера оксида азота GMP. Необходимо отметить, что с возрастом больных обратно коррелируют показатели TNF- α , а согласно увеличению продолжительности заболевания уменьшаются значения нитритемии – конечных стойких продуктов метаболизма азота оксида.

Проанализирована частота отдельных признаков течения псориазической болезни у больных с нормальным и нарушенным состоянием РСК. Эти группы пациентов достоверно не отличаются по кожной форме псориаза, наследственной предрасположенности к заболеванию, наличию онихопатии, сакроилеита, спондилопатии, тендовагинитов и энтезопатий. Вместе с тем отмечаются достоверные различия по степени активности и рентгенологической стадии ПА. Необходимо отметить, что высокую степень активности суставного синдрома констатируют в случаях изменений РСК в 4,2 раза чаще, а IV стадия патологического процесса наблюдается лишь у таких пациентов.

Не обнаруживается достоверного воздействия на ЭДС наследственной предрасположенности к псориазу, распространенности артрита, наличия онихопатии, сакроилеита, спондилопатии, тендовагинитов и энтезопатий, но у больных с ЭДС наблюдаются более высокая степень активности ПА и более выраженные стадии болезни, что соответствует нарушениям РСК. Параметры рентгенологической стадии ПА слабо коррелируют с показателями θ и ν , что также касается достоверности корреляционных связей между ν и степенью активности заболе-

вания. Однако активность ПА прямо соотносится со значениями θ . По нашим данным, показатели $\theta > 3$ о.е. ($> M + \sigma$ больных) указывают на высокую степень активности суставного синдрома, что имеет немаловажную практическую значимость.

Как демонстрирует ANOVA/MANOVA, кожная форма псориаза высокодостоверно влияет на интегральное состояние РСК. По данным однофакторного дисперсионного анализа особенности каждой патологии воздействуют лишь на показатели ρ , а параметры Ξ от формы псориаза не зависят. Вулгарная форма псориаза от инфильтративно-бляшечной существенно отличается показателями ρ и μ , от экссудативной – значениями ρ , μ , ϵ , ϕ и δ , экссудативная от инфильтративно-бляшечной – ρ , μ , ϵ , κ и δ .

По результатам многофакторного дисперсионного анализа кожная форма псориаза влияет на интегральное состояние ЭФС, что в полной мере касается и пустулезного варианта болезни. Форма псориаза достоверно воздействует на показатели $PgE2$ и ψ , о чем свидетельствует однофакторный дисперсионный анализ. Эти же параметры ЭФС тесно связаны с пустулезным вариантом кожных проявлений, который оказывает также достоверное воздействие на уровни простаглицлинемии и нитритемии (таблица).

На интегральную тяжесть изменений РСК не воздействует наличие пустулезной формы кожного псориаза и онихопатии. В свою очередь, пустулезный вариант (экссудативная форма) существенно влияет на показатели ρ , μ , λ и δ . По данным многофакторного дисперсионного анализа отмечается влияние пустулезной формы псориаза (но не онихопатии) на интегральное состояние РСК. Развитие патологии ногтей протекает с достоверно низкими значениями (в 1,7 раза) ψ . Если онихопатия у больных псориазом несущественно влияет на интегральные

параметры ЭФС, то отмечается достоверное воздействие ее на значения Ω .

Изменения плазменного звена РСК у больных псориазом являются биофизической характеристикой, отражающей текучесть крови по сосудам, а важнейшим параметром считается η [2, 16]. Эти нарушения в значительной степени могут определять состояние периферической гемодинамики, а увеличение вязкозных свойств крови могут приводить к снижению объемного кровотока, увеличению периферического сосудистого сопротивления и уменьшению венозного возврата. Гипервязкий синдром при псориазе может определяться молекулярным составом и конфигурацией сывороточных белков [14, 19]. При высокой степени активности патологического процесса наблюдается наибольшее снижение текучих свойств крови, а значит, и гемореологических нарушений в сосудах различного калибра [10].

У больных псориазом повреждение эндотелиальных клеток может происходить под влиянием фактора роста фибробластов и сосудистого фактора роста эндотелиоцитов, уровни которых в крови таких больных возрастают [8]. В патогенезе ЭДС немаловажное значение отводится активации изученных ангиогенных провоспалительных цитокинов, усиливающих синтез молекул клеточной адгезии и определяющих степень микроциркуляторных изменений. Впоследствии адгезированные лейкоциты будут высвобождать цитотоксичные медиаторы (свободные радикалы кислорода, протеолитические ферменты), негативно влияющие на эндотелий и способствующие изменениям функции эндотелиоцитов. Так замыкается порочный круг патогенетических построений. При длительном воздействии повреждающих факторов (например, иммунные комплексы и медиаторы воспаления) у больных псориазом может происходить персистирующая активация эндотелиоцитов, приводящая к патологичес-

Таблица

Степень влияния разных вариантов течения псориаза на показатели РСК и ЭФС

Показатель РСК	Вариант течения псориаза				Показатель ЭФС	Вариант течения псориаза			
	пустулезная форма		наличие онихопатии			пустулезная форма		наличие онихопатии	
	D	p	D	p		D	p	D	p
ρ	13,12	<0,001	1,60	0,090	ET1	1,60	0,152	0,50	0,829
μ	5,38	<0,001	1,13	0,351	TxA2	1,32	0,206	0,68	0,837
η	2,57	0,061	0,32	0,813	Pgl2	2,12	0,014	1,11	0,368
ε	0,98	0,510	1,01	0,470	PgE2	3,45	0,001	1,08	0,395
τ	0,96	0,552	1,51	0,112	PgF2α	0,68	0,848	1,03	0,448
κ	0,53	0,934	0,79	0,707	IL1β	0,76	0,747	1,14	0,458
ψ	0,85	0,614	1,34	0,213	TNF-α	1,10	0,464	0,45	0,977
λ	2,86	0,002	0,73	0,745	NO ₂	3,67	0,009	0,27	0,896
φ	0,01	0,987	1,47	0,208	GMP	0,51	0,864	1,13	0,358
ζ	1,63	0,076	0,86	0,634	Ω	1,30	0,253	4,04	<0,001
δ	2,89	0,001	1,05	0,422	θ	2,14	0,126	1,62	0,205

кому ответу даже на обычные стимулы в виде длительной вазоконстрикции, тромбообразования и клеточной пролиферации.

Выводы

1. Изменения РСК наблюдаются у 61% больных псориазом, а ЭДС – у 71%. Они проявляются повышением показателей ρ , η , и ψ на фоне уменьшения λ , дисбалансом систем вазодилатация/вазоконстрикция в пользу последней, что зависит от наличия пустулезной формы заболевания и онихопатии, наследственной предрасположенности и длительности патологического процесса, степени активности и тяжести течения ПА.

2. Представленные данные открывают новые звенья патогенеза псориаза, причем исследование параметров РСК и ЭФС в перспективе будет полезным для оценки характера патологического процесса, прогнозирования его течения, контроля за эффективностью проводимых лечебных мероприятий.

Список литературы

- Armstrong A.W. A tale of two plaques: convergent mechanisms of T-cell-mediated inflammation in psoriasis and atherosclerosis / A.W. Armstrong, S.V. Voyles, E.J. Armstrong, E.N. Fulle // *Exp. Dermatol.* – 2011. – Vol. 20, N 7. – P. 544–549.
- Faiyazuddin M. Production, characterization, in vitro and ex vivo studies of babchi oil-encapsulated nanostructured solid lipid carriers produced by a hot aqueous titration method / M. Faiyazuddin, N. Akhtar, J. Akhter, S. Suri // *Pharmazie.* – 2010. – Vol. 65, N 5. – P. 348–355.
- Gaerhdagen R. Quantifying turbulent wall shear stress in a stenosed pipe using large eddy simulation / R. Gaerhdagen, J. Lantz, F. Carlsson, M. Karlsson // *J. Biomech. Eng.* – 2010. – Vol. 132, N 6. – S. 061002.
- Gallucci F., Russo R., Buono R., Acampora R. Indications and results of videocapillaroscopy in clinical practice / F. Gallucci, R. Russo, R. Buono, R. Acampora // *Adv. Med. Sci.* – 2008. – Vol. 53, N 2. – P. 149–157.
- Goirnicki A. Changes in erythrocyte microrheology in patients with psoriasis / A. Goirnicki // *Clin. Exp. Dermatol.* – 2007. – Vol. 29, N 1. – P. 67–70.
- Green L. An overview and update of psoriasis / L. Green // *Nurs. Stand.* – 2011. – Vol. 25, N 35. – P. 47–55.
- Honsel A. Human slan (6-sulfo LacNAc) dendritic cells are inflammatory dermal dendritic cells in psoriasis and drive strong TH17/TH1 T-cell responses / A. Honsel, C. Gujnter, J. Ingwersen, J. Starke // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 127, N 3. – P. 787–794.
- Kazakov V.N. Dynamic surface tension of saliva: general relationships and application in medical diagnostics / V.N. Kazakov, A.A. Udod, I.I. Zinkovych, R. Miller // *Colloids Surf. B. Biointerfaces.* – 2009. – Vol. 74, N 2. – P. 457–461.
- Kuroda K. Altered expression of angiopoietins and Tie2 endothelium receptor in psoriasis / K. Kuroda, A. Sapadin, T. Shoji, R. Fleischmajer // *J. Invest. Dermatol.* – 2010. – Vol. 116, N 5. – P. 713–720.
- Liu H. A clinical study on treatment of senile psoriasis by replenishing qi to activate blood – a report of 40 cases / H. Liu, Q. Tan, H. Liu // *J. Tradit. Chin. Med.* – 2009. – Vol. 24, N 3. – P. 204–207.
- Lott M.E. Vasoconstrictor responses in the upper and lower limbs to increases in transmural pressure / V.E. Lott, C. Hogeman, M. Herr, M. Bhagat // *J. Appl. Physiol.* – 2009. – Vol. 106, N 1. – P. 302–310.
- Martin E.M. Ultrasound-induced contraction of the carotid artery in vitro / E.M. Martin, F.A. Duck, R.E. Ellis, C.P. Winlove // *Ultrasound. Med. Biol.* – 2010. – Vol. 36, N 1. – P. 166–172.
- Marty J.P. Rheological properties of three different vitamin D ointments and their clinical perception by patients with mild to moderate psoriasis / J.P. Marty, C. Lafforgue, J.L. Grossiord, P. Soto // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2005. – Vol. 19, suppl. 3. – P. 7–10.
- McHugh N.J. Progression of peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a 5-yr prospective study / N.J. McHugh, C. Balachrishnan, S.M. Jones // *Rheumatology.* – 2005. – Vol. 42, N 6. – P. 778–783.
- Nijenhuis N. Viscoelastic response of a model endothelial glycocalyx / N. Nijenhuis, D. Mizuno, J.A. Spaan, C.F. Schmidt // *Phys. Biol.* – 2009. – Vol. 6, N 2. – S. 025014.
- Ourique A.F. Improved photostability and reduced skin permeation of tretinoin: Development of a semisolid nanomedicine / A.F. Ourique, A. Melero, C.D. Silva, U.F. Schaefer // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2011. – Vol. 22, N 3. – P. 88–92.
- Presta M. Inflammatory cells and chemokines sustain FGF2-induced angiogenesis / M. Presta, G. Andras, D. Leali, P. Dellara // *Eur. Cytokine Netw.* – 2009. – Vol. 20, N 2. – P. 39–50.
- Qin J. *In vivo* volumetric imaging of microcirculation within human skin under psoriatic conditions using optical microangiography / J. Qin, J. Jiang, L. An, D. Gareau // *Lasers Surg. Med.* – 2011. – Vol. 43, N 2. – P. 122–129.
- Tereshin K.Ia. Changing parameters of microcirculation, coagulogram and morphometry of the nucleolar organizers zone in the epidermis of patients with psoriasis / K.Ia. Tereshin, V.I. Tsigankov, K.G. Anan'ev // *Klin. Lab. Diagn.* – 2005. – N 2. – P. 23–24.
- Ulusoy R.E. Noninvasive assessment of impaired endothelial function in psoriasis / R.E. Ulusoy, O. Karabudak, M. Yokusoglu, F. Kilicaslan // *Rheumatol. Int.* – 2010. – Vol. 30, N 4. – P. 479–483.
- Yiu K.H. Increased arterial stiffness in patients with psoriasis is associated with active systemic inflammation / K.H. Yiu, C.K. Yeung, H.T. Chan, R.M. Wong // *Br. J. Dermatol.* – 2011. – Vol. 164, N 3. – P. 514–520.

Реологічні властивості сироватки крові та ендотеліальна дисфункція судин при псоріазі
О.В. Синяченко, О.В. Делятин, О.О. Сосновська

РЕЗЮМЕ. Зміни реологічних властивостей сироватки крові спостерігаються у 61% хворих на псоріаз, а ендотеліальна дисфункція судин – у 71%. Вони виявляються підвищенням показників поверхневої пружності, об'ємної в'язкості та інтегральної кутової в'язкопружності на тлі зменшення кута нахилу тензіореограм, дисбалансом систем вазодилатації (простациклін, нітрити, циклічний гуанозинмонофосфат) і вазоконстрикції (ендотелін-1, тромбоксан-A2) на користь останньої, що залежить від наявності пустульозної форми захворювання й оніхопатії, спадковості і тривалості патологічного процесу, ступеня активності та важкості псоріатичного артриту. Отримані дані дозволяють оцінювати характер патологічного процесу й прогнозувати його перебіг.

Ключові слова: псоріаз, кров, сироватка, реологія, судини, ендотелій, функція.

Blood serum rheologic properties and endothelial dysfunction of vessels at psoriasis

O.V. Synyachenko, O.V. Delyatin, O.O. Sosnovska

SUMMARY. In the present study, changes found in blood serum rheologic properties were observed in 61% of psoriasis cases, and those of the endothelial dysfunction of vessels are observed in 71%. They showed themselves as greater superficial elasticity, higher volumetric viscosity and integral viscoelasticity against a background of smaller tensorheogram inclination angle, imbalance between systems of vasodilatation (prostacyclin, nitrites, cyclic guanosinemonophosphate) and vasoconstriction (endothelin-1, thromboxane-A2) in favor of the latter. This depended on the presence of pustular form of disease and onychopathy, hereditary predisposition and length of pathologic process, the degree of activity and the severity of psoriatic arthritis. The obtained data allow assess the character of the pathologic process and prognosticate its course.

Key words: psoriasis, derma, joints, blood, rheology, surfactants.

Адрес для переписки:

Олег Владимирович Синяченко
Донецкий национальный медицинский
университет им. М. Горького
83003, Донецк-3, просп. Ильича, 16

НОВИНИ

Отказ от курения значительно улучшает проспективную память

Доктор Том Хеффернан и его команда протестировали память 27 постоянных курильщиков, 18 некурящих, но куривших ранее, и 24 лиц, которые никогда не курили.

По данным предыдущих исследований отказ от курения улучшает «ретроспективную память» – способность человека усваивать информацию, а затем использовать ее позднее. В этом исследовании измерялась «проспективная память» – способность человека помнить сделать что-

либо в определенный момент времени в будущем.

Участники исследования были отправлены на экскурсию по территории университета и их попросили вспомнить заранее определенные задачи в 15 конкретных местах. Например, проверить сообщения в своем мобильном телефоне, подойдя к библиотеке, или спросить о стоимости членства, войдя в спортивный центр.

Исследователи обнаружили, что:

- постоянные курильщики вспомнили 59% заданий;
- бросившие курить люди вспомнили 74%;

– никогда некурявшие участники вспомнили 81%.

Авторы добавили, что не было никакого различия в IQ между группами.

Мы уже знаем, что отказ от курения приносит огромную пользу для здоровья человека, но это исследование также показывает, что этот шаг также может иметь пользу для когнитивных функций.

Исследовательская группа теперь планирует выяснить, какое влияние оказывает пассивное курение на память и здоровье в целом.

Vertigo.ru

УДК 616.379-008.64:612.172-014.3

В.Є. Кондратюк¹, Л.М. Єна²¹Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ²Державна установа «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ

Електрична негомогенність міокарда у пацієнтів з гіпертонічною хворобою у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу

АНОТАЦІЯ

З метою вивчення особливостей формування електричної негомогенності міокарда за допомогою методів ЕКГ високого підсилення (ЕКГ ВП), доплєрехокардіографії, дуплексного сканування загальних сонних артерій і векторелектокардіографії обстежено 93 пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ) із супутнім цукровим діабетом 2-го типу (ЦД) і 179 осіб з ГХ. У пацієнтів з ГХ і супутнім ЦД порівняно з особами з ГХ відзначено більш виражене порушення електричної гомогенності передсердь і шлуночків, що проявлялося погіршенням показників ЕКГ ВП і більш високою частотою виявлення ранніх і пізніх потенціалів передсердь (відповідно 81 і 85% проти 70 і 75%), а також ранніх і пізніх потенціалів шлуночків (відповідно 15 і 62% проти 5 і 33%). У цих хворих електрична негомогенність міокарда зумовлена порушеннями структурно-функціонального стану артерій еластичного типу, що проявлялося збільшенням товщини стінок загальної сонної артерії та підвищенням їхньої ригідності. Для пацієнтів з ГХ і ЦД порівняно з особами з ГХ характерні збільшення маси міокарда лівого шлуночка (ЛШ), підвищення ступеня гіпертрофії ЛШ, концентричне ремоделювання ЛШ, збільшення розмірів правих і лівих відділів серця, погіршення систоло-діастолічної функції ЛШ без відповідного підвищення біоелектричної активності міокарда та порушення процесу реполяризації шлуночків. З'ясовано, що у пацієнтів з ГХ і супутнім ЦД збільшення давності, тяжкості та більш рання маніфестація ЦД асоціюються з погіршенням електричної гомогенності міокарда.

Ключові слова:

ЕКГ високого підсилення, цукровий діабет, гіпертонічна хвороба, електрична негомогенність міокарда.

Значне збільшення числа пацієнтів з асоційованою патологією, насамперед гіпертонічною хворобою (ГХ) і цукровим діабетом 2-го типу (ЦД), зумовлює зростання кардіоваскулярного ризику (КВР) та погіршення прогнозу [3]. У цих хворих відзначено високий рівень смертності, серед причин якої провідну роль відіграє раптова смерть аритмогенного генезу (РСАГ). На сьогодні ступінь КВР визначається не тільки підвищенням артеріального тиску (АТ), але й іншими чинниками, до яких належать наявність асоційованих клінічних станів, насамперед ЦД, і ураження органів-мішеней, серед яких вагоме місце займає гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ). ЦД, згідно з останніми даними, за прогнозом не поступається ішемічній хворобі серця (ІХС) [5]. ГЛШ є чинником ризику інфаркту міокарда, інсульту, серцевої недостатності, а також РСАГ [9, 18, 28]. Разом з тим електрична гетерогенність гіпертен-

зивного серця реалізується не тільки через механізм раптової смерті, але й через розвиток серцевих аритмій [15, 21, 23]. На відміну від дослідження структурно-функціонального стану серця при ГХ із ЦД вивчення особливостей біоелектричної активності міокарда (БАМ) і, зокрема, механізмів формування субстратів серцевих аритмій, маркерами яких є електрична негомогенність міокарда (ЕНМ), залишається практично не вивченим, що і стало підставою для виконання даної роботи. На відміну від гострої та хронічної форм ІХС, ГХ та аритмогенної дисплазії правого шлуночка, для яких доведено клініко-прогностичне значення, а також визначено механізми формування пізніх потенціалів передсердь (ППП) [6, 11, 25] і більшою мірою пізніх потенціалів шлуночків (ППШ) [1, 7, 8, 27] як маркерів аритмогенного субстрату порушень ритму серця, для пацієнтів з ГХ і ЦД ці показники взагалі не вивчено. Ще

більшою мірою це стосується з'ясування механізмів формування ранніх потенціалів передсердь (РПП) і ранніх потенціалів шлуночків (РПШ), їхнього зв'язку з електричним ремоделюванням серця, змінами центральної та внутрішньосерцевої гемодинаміки, структурно-функціональною перебудовою серця та артерій еластичного типу.

Мета дослідження – визначити особливості формування розладів електрофізіологічної гомогенності міокарда у пацієнтів з ГХ і ЦД у порівнянні з такими в осіб з ГХ.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 93 пацієнти з ГХ і супутнім ЦД (середній вік – $65 \pm 0,9$ року), у яких середня тривалість ГХ і ЦД складала відповідно $14,5 \pm 0,8$ і $7,1 \pm 0,8$ року. Пацієнтів з ГХ і ЦД розділили за станом компенсації вуглеводного обміну (у 31 з них визначено задовільну компенсацію ЦД за рівнем глікемії і у 62 – погану), а також за ступенем тяжкості ЦД (легкий визначено у 39, а середній – у 54). Усім пацієнтам з ГХ і ЦД призначали стандартну антигіпертензивну і цукрознижувальну терапію. Діагноз ЦД встановлювали згідно з доповіддю Комітету експертів ВООЗ «Цукровий діабет» на підставі анамнезу та за рівня глікемії натще 7 ммоль/л і вище, що відзначали за даними неодноразових обстежень, або рівня глікемії $11,1 \text{ ммоль/л}$ і вище за результатом випадкового дослідження. Ступінь компенсації вуглеводного обміну оцінювали на підставі вираженості клінічних симптомів ЦД, визначаючи показники глікемії, добової глюкозурії та рівня глікозильованого гемоглобіну.

Контрольну групу склали 179 осіб з ГХ без ЦД (49 чоловіків і 130 жінок, середній вік – $66,1 \pm 0,7$ року). Середня тривалість ГХ становила $11,5 \pm 0,9$ року. Серед хворих даної групи м'яку, помірну та тяжку артеріальну гіпертензію (АГ) реєстрували відповідно у 75 (42%), 83 (46%) і 21 (12%). Наявність, характер і тяжкість АГ встановлювали згідно з останніми рекомендаціями Асоціації кардіологів України (2011) і Європейського товариства кардіологів з лікування АГ.

Критерії виключення з дослідження: тяжка серцева недостатність (III–IV ФК за NYHA), вади серця, онкологічні, гематологічні, запальні, імунні, інфекційні, бронхолегеневі захворювання, клінічно значуща ІХС, печінкова або ниркова недостатність, постійні форми аритмій, психічні захворювання.

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

цієнт розтяжності (DC), коефіцієнт податливості (CC) і еластичний модуль пружності Юнга (ЕМПЮ) для ЗСА.

За даними доплер-ехоКГ визначали кінцево-систолічний і кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка (ЛШ), товщину міжшлуночкової перегородки (МШП) та задньої стінки (ЗС) ЛШ, розміри лівого передсердя (ЛП) і правого шлуночка (ПШ). Розраховували показники інтракардіальної гемодинаміки: кінцево-систолічний і кінцево-діастолічний об'єм (КСО і КДО відповідно), масу міокарда (ММ) ЛШ за методикою Penn, об'ємно-масове співвідношення (КДО/ММЛШ), відношення товщини стінок ЛШ до розміру його порожнини в діастолу (ІР) і відношення розміру ЛП до кінцево-діастолічного розміру ЛШ (ЛП/КДР ЛШ). Величини КДО, КСО, ЛП і ММЛШ відносили до площі поверхні тіла, розраховуючи їхні індекси (І) – відповідно ІКДО, ІКСО, ІЛП, ІММЛШ. Гіпертрофію ЛШ (ГЛШ) виявляли при ІММЛШ $> 125 \text{ г/м}^2$ для чоловіків і $> 110 \text{ г/м}^2$ для жінок, а гіпертрофію ЛП (ГЛП) – при ІЛП $> 2,2 \text{ см/м}^2$. Геометричний тип ГЛШ визначали за ІР: якщо він був $> 0,42$, то діагностували концентричну геометрію (КГ), якщо $< 0,42$ – ексцентричну геометрію (ЕГ); при ІР $> 0,42$ і ІММЛШ менше порогових значень визначали концентричне ремоделювання (КР), а в усіх інших випадках – нормальну геометрію (НГ). Розраховували подовжні (под.) і поперечні (попер.) розміри ЛП, ПП, ПШ і ЛШ в систолу (с) та в діастолу (д), а також індекс сферичності ЛШ (ІСЛШд) як співвідношення коротко- та довговісного діаметрів ЛШ. Визначали параметри системної гемодинаміки: хвилинний об'єм кровообігу (ХОК) і ударний об'єм (УО) ЛШ та відповідні їм індекси – ударний (УІ) і серцевий (СІ); загальний периферичний судинний опір (ЗПСО), загальний еластичний опір артеріальної системи (E_a) і частоту серцевих скорочень (ЧСС). Розраховували показники скоротливої функції серця: фракцію викиду (ФВ) і фракцію передньозаднього скорочення ЛП ($\Delta S_{лп}$), а також діастолічної функції ЛШ (ДФЛШ): максимальну швидкість раннього (Е) та пізнього (А) наповнення ЛШ та їхнє співвідношення (Е/А). Для виключення впливу ЧСС на значення показника ДТ його величину відносили до інтервалу $R-R$ (ДТ/ $R-R$).

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

ЕКГ реєстрували у 12 стандартних відведеннях. Аналізували такі показники: ЧСС, наявність ектопічної активності, тривалість і амплітуду зубця P, тривалість інтервалу Q–T і комплексу QRS, наявність гіпертрофії лівих відділів серця.

Автоматично визначали дисперсію інтервалу Q–T і комплексу QRS (відповідно Q–T d і QRS d) як різницю між найбільшою та найменшою величиною даного показника, а також проводили корекцію дисперсії інтервалу Q–T залежно від ЧСС, використовуючи модифіковану формулу Bazett ($Q-T d c$).

За допомогою ЕКГ ВП реєстрували РПП, ППП, РПШ і ППШ. Розраховували такі показники: для шлуночків – тривалість фільтрованого комплексу *QRS* (*DFQRS*, мс), середньоквадратичну амплітуду частотного спектра за перші (*RMS40e*) та останні (*RMS40l*) 40 мс комплексу *QRS*, тривалість низькоамплітудних (40 мкВ) сигналів на початку (*LAS40e*) та у кінці (*LAS40l*) комплексу *QRS*; для передсердь – тривалість фільтрованої хвилі *P* (*DFiP*, мс), середньоквадратичну амплітуду частотного спектра за перші (*RMS20e*) та останні (*RMS20l*) 20 мс хвилі *P*, тривалість низькоамплітудних (5 мкВ) сигналів на початку (*D5e*) та у кінці (*D5l*) хвилі *P*. Критеріями РППШ і ПППШ вважали наявність двох із трьох таких показників: *DFQRS*>120 мс, *RMS40*<20 мкВ, *LAS40*>38 мс, а РПП і ППП – *DFiP*≥120 мс, *RMS20*<3,5 мкВ, *D5*>15 мс.

При статистичній обробці даних розраховували середні величини (*M*), їхні середні стандартні похибки (*m*) та 95% довірчий інтервал. Проводили кореляційний та регресійний аналіз. Достовірність відмінності оцінювали за параметричним (за *t*-критерієм Стьюдента для непов'язаних виборок) і непараметричним (χ^2 Пірсона) методами.

Результати дослідження та їх обговорення

У пацієнтів з ГХ і супутнім ЦД порівняно з особами з ГХ виявлено збільшення часового показника передсердної ЕКГ ВП (*D5l*) і тенденцію до зменшення амплітудного (*RMS20l*) – відповідно на 19,0% ($p<0,01$) і 12,7% ($p<0,1$), при цьому значення інших часових і амплітудних параметрів у них були зіставними (табл. 1). Ці розбіжності зумовили тенденції до підвищення частоти виявлення РПП і ППП у хворих з мікст-патологією порівняно з такою в осіб з ГХ (відповідно на 10,9 і 9,6%; обидва $p<0,1$) (рисунок).

Отже, поєднання ГХ і ЦД призводить до ще більш вираженого погіршення показників атріальної ЕКГ ВП і тим самим до порушення електричної гомогенності міокарда передсердь порівняно з показниками в осіб з ГХ.

Таблиця 1
Показники ЕКГ ВП у пацієнтів з ГХ і ЦД порівняно з такими в осіб з ГХ (*M*±*m*)

Показник ЕКГ ВП	Група хворих	
	ГХ (<i>n</i> =179)	ГХ із ЦД (<i>n</i> =93)
<i>DFiP</i> , мс	128,96±1,01	131,46±1,49
<i>D5e</i> , мс	30,43±1,52	32,14±1,85
<i>D5l</i> , мс	36,13±1,51	42,98±2,20**
<i>RMS20e</i> , мкВ	2,21±0,10	2,27±0,18
<i>RMS20l</i> , мкВ	1,57±0,07	1,37±0,09
<i>DFQRS</i> , мс	97,52±0,80	101,70±1,65*
<i>LAS40e</i> , мс	26,70±0,60	29,27±0,92*
<i>LAS40l</i> , мс	36,88±0,81	40,94±1,31**
<i>RMS40e</i> , мкВ	42,16±1,39	34,77±1,59**
<i>RMS40l</i> , мкВ	26,27±1,35	20,98±1,72*

Примітки: * – $p<0,05$ порівняно з показником в осіб з ГХ;
** – $p<0,01$ порівняно з показником в осіб з ГХ.

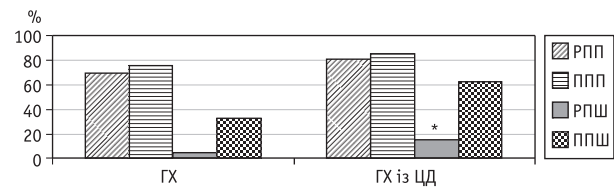


Рисунок. Частота виявлення РПП, ППП, РПШ і ППШ у пацієнтів з ГХ без та із супутнім ЦД.

Примітки: * $p<0,01$ порівняно з показником в осіб з ГХ; ** $p<0,001$ порівняно з показником в осіб з ГХ

Ще більш виражені розбіжності між обстеженими стосувалися параметрів шлуночкової ЕКГ ВП. Так, у пацієнтів з ГХ і ЦД порівняно з особами з ГХ величини часових параметрів *DFQRS*, *LAS40e* і *LAS40l* були більшими відповідно на 4,3; 9,6 (обидва $p<0,05$) і 11,0% ($p<0,01$), а значення амплітудних – *RMS40l* і *RMS40e* – меншими відповідно на 20,1% ($p<0,05$) і 17,5% ($p<0,01$) (див. табл. 1). Це зумовило підвищення втричі частоти виявлення РПШ (на 10,1%; $p<0,01$) і ППШ (на 29,4%; $p<0,001$) (див. рисунок).

Проведено аналіз дисперсії інтервалу *Q–T* і комплексу *QRS* – маркерів несприятливих віддалених наслідків [4]. В осіб з ГХ порівняно з пацієнтами з ГХ і ЦД не виявлено розбіжностей у значеннях *Q–Td*, *Q–Td c* і *QRSd* (відповідно $31,4\pm2,2$, $32,5\pm2,4$ і $28,8\pm0,6$ мс проти $31,3\pm1,3$, $34,2\pm1,4$ і $29,2\pm0,9$ мс), що свідчить про їхню меншу інформативність і чутливість щодо реєстрації порушення гомогенності де- та реполяризації шлуночків.

Таким чином, наявність ЦД в осіб з ГХ спричиняє вираженіше порушення електрофізіологічної гомогенності міокарда передсердь і ще більшою мірою шлуночків порівняно з показниками в осіб з ГХ, що проявлялося збільшенням часових і зменшенням амплітудних параметрів ЕКГ ВП, тенденцією до підвищення частоти реєстрації РПП і ППП, а також більш високою частотою виявлення РПШ і ППШ, і може свідчити про значно гірший прогноз щодо розвитку серцевих аритмій.

Для вирішення питання про вплив типу ГЛШ на формування електричної гомогенності міокарда проведено аналіз частоти виявлення досліджуваних електрофізіологічних феноменів у хворих обох груп залежно від геометричної перебудови ЛШ (табл. 2). В осіб з ГХ за меншої частки ЕГ порівняно з КГ частота виявлення в них ППШ була вищою на 18,8% ($p<0,05$), при цьому частота реєстрації РПП, ППП і РПШ була зіставною. У пацієнтів з ГХ і супутнім ЦД частота виявлення предикторів серцевих аритмій не залежала від типу геометрії ЛШ, хоча хворих із КГ було втричі більше, ніж пацієнтів з ЕГ.

Якщо порівняти частоту реєстрації предикторів аритмій при обох типах ГЛШ, то у пацієнтів з ГХ і ЦД порівняно з особами з ГХ за наявності ЕГ простежувалася лише тенденція до підвищення частоти виявлення РПШ і ППШ (відповідно на 13,4 і 21,4%; обидва $p<0,1$), тоді як при КГ відзначено її підвищення (відповідно на 12,3 і 35,8%; обидва $p<0,05$) (див. табл. 2).

Таким чином, для пацієнтів з ГХ і ЦД порівняно з особами з ГХ характерні вірогідні розбіжності у частоті

Таблиця 2

Частота виявлення РПП, ППП, РПШ і ППШ у пацієнтів з ГХ і ЦД у порівнянні з такою в осіб з ГХ залежно від типу ГЛШ

Частота виявлення	Група хворих			
	ГХ (n=179)		ГХ із ЦД (n=93)	
	КГ (n=98)	ЕГ (n=53)	КГ (n=61)	ЕГ (n=21)
РПП, абс. (%)	70 (71,4)	38 (71,7)	51 (83,6)	19 (90,5)
ППП, абс. (%)	76 (77,6)	42 (79,3)	53 (86,9)	19 (90,5)
РПШ, абс. (%)	4 (4,1)	3 (5,7)	10 (16,4)*	4 (19,1)
ППШ, абс. (%)	26 (26,5)	24 (45,3) [#]	38 (62,3)*	14 (66,7)

Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно з показником в осіб з ГХ; [#] – $p < 0,05$ порівняно з показником у пацієнтів з концентричною ГЛШ.

виявлення порушення електричної гомогенності шлуночків (більш часта реєстрація РППШ і ПППШ), що зумовлене саме більш частою реєстрацією в них КГ.

В процесі аналізу показників центральної гемодинаміки виявлено, що в обстежених були зіставні рівні САТ, ДАТ, Сер. АТ і ПАТ (табл. 3). Проте у пацієнтів з ГХ і ЦД порівняно з особами з ГХ відзначено більші значення ХОК і СІ – відповідно на 12,6% ($p < 0,001$) і 7,6% ($p < 0,01$) за рахунок як збільшення УО ЛШ (на 6,1%; $p < 0,05$), так і більш високої ЧСС (на 6,7%; $p < 0,001$) (див. табл. 3), що може мати компенсаторний характер внаслідок більш вираженої гіпоксії за діабетичного та гіпертензивного ураження серця. У значеннях УІ розбіжностей не виявлено.

Відповідно до цього у пацієнтів з ГХ і ЦД порівняно з особами з ГХ відзначено нижчий рівень ЗПСО (на 10,3%; $p < 0,001$) при зіставній величині E_0 .

Отримана різниця у гемодинамічній картині обстежених мала своє відображення у більш високій частоті виявлення гіперкінетичного типу кровообігу у пацієнтів з

ГХ і ЦД порівняно з такою в осіб з ГХ (25,8% проти 15,6%; $p < 0,05$), при цьому не виявлено розбіжностей у частоті реєстрації гіпокінетичного та еукінетичного типів (відповідно 5,4% проти 12,3% та 68,8% проти 72,1%). Тобто у пацієнтів з ГХ і ЦД порівняно з особами з ГХ більш виражені порушення електричної гомогенності міокарда супроводжуються більш частою реєстрацією гіперкінетичного типу центральної гемодинаміки.

Обговорюючи структурно-функціональний стан магістральних артерій, слід зазначити, що за відсутності розбіжностей у значеннях діаметрів аорти та ЗСА у пацієнтів з ГХ і ЦД порівняно з особами з ГХ відзначено збільшення ТІМ правої і лівої ЗСА (відповідно на 12,4 і 11,3%; обидва $p < 0,001$) та збільшення значень ТІМ/D a.carot. (відповідно на 11,1 і 9,7%; обидва $p < 0,001$) (табл. 4).

За даними аналізу пружно-еластичних властивостей магістральних артерій виявлено, що у пацієнтів з ГХ і ЦД порівняно з особами з ГХ, яким властиве збільшення ригідності крупних артерій, величини DC і CC були менши-

Таблиця 3
Параметри системної гемодинаміки у пацієнтів з ГХ і ЦД у порівнянні з такими в осіб з ГХ ($M \pm m$)

Показник	Група хворих	
	ГХ (n=179)	ГХ із ЦД (n=93)
САТ, мм рт. ст.	157,3±0,9	157,8±1,2
ДАТ, мм рт. ст.	89,0±0,7	89,5±1,1
Сер. АТ, мм рт. ст.	111,8±0,7	112,3±1,0
ПАТ, мм рт. ст.	68,4±0,9	68,3±1,2
ЧСС, хв ⁻¹	69,0±0,7	73,6±1,1***
ХОК, л/хв	5,33±0,09	6,00±0,16***
УО, мл	77,65±1,14	82,35±2,09*
ЗПСО, кПа·с·л ⁻¹	175,93±3,07	157,87±3,94***
СІ, л/хв·м ²	2,90±0,04	3,12±0,08**
УІ, мл/м ²	42,35±0,58	42,78±0,96
E_0 , кПа·м ⁻⁷	187,07±4,12	186,80±6,08

Примітки: Тут і в табл. 4–5. * – $p < 0,05$ порівняно з показником в осіб з ГХ; ** – $p < 0,01$ порівняно з показником в осіб з ГХ; *** – $p < 0,001$ порівняно з показником в осіб з ГХ.

Таблиця 4
Параметри структурно-функціонального стану аорти і ЗСА у пацієнтів з ГХ і ЦД у порівнянні з показниками в осіб з ГХ ($M \pm m$)

Показник	Група хворих	
	ГХ (n=179)	ГХ із ЦД (n=93)
D Ao, мм	30,83±0,24	30,92±0,29
DC Ao·10 ⁻³ , кПа ⁻¹	8,31±0,48	6,34±0,48**
CC Ao·10 ⁻³ , м·кПа ⁻¹	0,25±0,01	0,19±0,01*
D a. carot. D, мм	5,86±0,05	5,95±0,06
D a. carot. S, мм	5,84±0,05	5,93±0,07
DC a. carot. ·10 ⁻³ , кПа ⁻¹	7,46±0,22	6,66±0,19*
CC a. carot. ·10 ⁻³ , м·кПа ⁻¹	0,43±0,01	0,39±0,01*
ЕМПЮ·10 ⁶ , кПа·м ⁻¹	2,54±0,07	2,16±0,08***
ТІМ a. carot. d, мм	0,81±0,01	0,91±0,02***
ТІМ a. carot. s, мм	0,80±0,01	0,89±0,02***
ТІМ/D a.carot. d·10 ⁻² , ум. од.	13,79±0,22	15,32±0,28***
ТІМ/D a.carot. s·10 ⁻² , ум. од.	13,74±0,20	15,07±0,27***

ми відповідно для аорти на 23,7% ($p < 0,01$) і 24,0% ($p < 0,05$) і для ЗСА (відповідно на 10,7 і 9,3%; обидва $p < 0,05$), при цьому ЕМПЮ був меншим на 15,0% ($p < 0,05$) (див. табл. 4). Це збігається з результатами іншого дослідження, в якому в осіб з ГХ навіть за умов нормоглікемії та нормотензії відзначали збільшення жорсткості ЗСА [14].

Отже, для пацієнтів з ГХ і ЦД порівняно з особами з ГХ характерні більш виражені порушення пружно-еластичних властивостей магістральних артерій, що проявлялося зменшенням податливості та розтяжності як аорти, так і ЗСА, зменшенням ЕМПЮ та погіршенням геометрії ЗСА (збільшенням як абсолютної, так і відносно товщини стінок ЗСА).

Слід зазначити, що у переважної більшості хворих за даними ехоКГ реєстрували ГЛШ, при цьому у пацієнтів з ГХ і ЦД і в осіб з ГХ її частота загалом була зіставною (88,2% проти 84,4%). У хворих обох груп КГ зустрічалася частіше, ніж ЕГ (відповідно 65,6% проти 22,6% і 54,8% проти 29,6%). У пацієнтів з ГХ і ЦД порівняно з особами з ГХ виявлено тенденцію до більш частішої (на 10,8%; $p < 0,1$) реєстрації КГ, тоді як частота виявлення НГ, КР і ЕГ була зіставною. Так, переважання частоти виявлення КГ у хворих обох груп мало своє відображення у величині ІР, які були зіставні та, в свою чергу, більшими, ніж його межеве значення для диференціальної діагностики типів ГЛШ (табл. 5).

Для пацієнтів з ГХ і ЦД характерною є більш часта реєстрація КГ, ніж в осіб з ГХ.

За даними ехоКГ із верхівкового доступу в 4-камерній позиції виявлено, що у пацієнтів з ГХ і ЦД порівняно з особами з ГХ були більші розміри порожнини серця. Так, у пацієнтів з ГХ і ЦД більші, ніж у такі в осіб з ГХ, подовжні і поперечні розміри ЛП в діастолу і його поперечний розмір в систолу – відповідно на 4,5% ($p < 0,01$); 4,1% ($p < 0,05$) та 14,8% ($p < 0,001$); поперечний розмір ЛШ у систолу та діастолу – відповідно на 6,7% ($p < 0,05$) і 3,0% ($p < 0,08$); подовжні розміри ППС і ППШ – відповідно на 7,4% ($p < 0,001$) і 4,7% ($p < 0,05$) (див. табл. 5).

За даними ехокардіографії із парастерального доступу по довгій осі отримані подібні результати. Так, якщо між обстеженими обох груп розбіжностей серед величин ІКДО, ІКСО ЛШ, ІЛП не було виявлено, то діастолічні розміри ЛП і ПШ у пацієнтів з ГХ і ЦД були помітно більше, ніж такі в осіб з ГХ, – відповідно на 4,4% ($p < 0,001$) і 2,7% ($p < 0,05$) (див. табл. 5).

Поряд з цим у пацієнтів з ГХ і ЦД порівняно з особами з ГХ ММЛШ і ІММЛШ були більше – відповідно на 12,2% ($p < 0,01$) і 7,0% ($p < 0,05$), головним чином за рахунок більшого розміру МШП (на 5,9%; $p < 0,05$) при зіставних розмірах ЗС ЛШ. Тобто за однакової кількості ГЛШ у хворих обох груп її ступінь був вищим у хворих з мікст-патологією порівняно з таким у пацієнтів з ГХ.

Таким чином, в осіб з ГХ розбіжності щодо структури серця зумовлені фактором поєднання її з ЦД і характеризуються підвищенням морфометричних показників лівих і правих відділів серця та ступеня ГЛШ (внаслідок більшої товщини МШП), а також тенденцією до концентричної перебудови гіпертрофованого ЛШ у пацієнтів з ГХ і ЦД порівняно з показником в осіб з ГХ.

Таблиця 5

Параметри структурно-функціонального стану серця у пацієнтів з ГХ і ЦД у порівнянні з показниками в осіб з ГХ ($M \pm m$)

Показник	Група хворих	
	ГХ (n=179) (n = 20)	ГХ із ЦД (n=93)
ІКДО, мл/м ²	68,10±1,03	69,51±1,66
ІКСО, мл/м ²	25,75±0,59	26,73±0,85
ІЛП, см/м ²	2,25±0,02	2,24±0,02
ЛПД, см	4,11±0,03	4,29±0,04***
ПШ, см	2,22±0,02	2,28±0,03*
ЛПД под., см	5,33±0,04	5,57±0,07**
ЛПД попер., см	3,94±0,04	4,10±0,05*
ЛПС попер., см	3,58± 0,04	4,11±0,08***
ЛШс попер., см	4,21±0,04	4,49±0,07*
ППД под., см	4,79±0,04	5,07±0,06*
ППс под., см	4,07±0,05	4,37±0,06***
ППс попер., см	3,05±0,04	3,07±0,06
ПШд под., см	5,75 ±0,08	6,02±0,09*
МШП, см	1,19±0,02	1,26±0,02*
ЗС, см	1,07±0,01	1,10±0,01
ММ ЛШ, г	272,65±5,63	305,92±9,06**
ІММ ЛШ, г/м ²	147,73±2,65	158,10±3,91*
ІР, ум. од.	0,45±0,01	0,45±0,01
ФВ, %	62,63±0,43	61,85±0,50
Е/А, ум. од.	0,86±0,02	0,88±0,04
ДТ/RR, ум. од.	202,82±3,47	186,76±5,05**
ΔСлп, %	0,22±0,01	0,21±0,01

Поряд із дослідженням структурної перебудови серця проаналізовано його функціональний стан. Не виявлено розбіжностей у величинах, що характеризують глобальну та сегментарну скоротливу здатність ЛШ і ЛП: значення ФВ ЛШ і ΔСлп у пацієнтів досліджуваних груп були у межах вікової норми (див. табл. 5). За результатами аналізу параметрів, які характеризують ДФЛШ, виявлено, що у пацієнтів з ГХ і ЦД порівняно з особами з ГХ лише значення ДТ/RR було менше на 7,9% ($p < 0,05$) при зіставних величинах Е, А і Е/А.

Слід підкреслити, що у пацієнтів з ГХ і ЦД порівняно з особами з ГХ збільшення розмірів серця та підвищення ступеня ГЛШ не пов'язане з погіршенням систоло-діастолічної функції ЛШ.

В обстежених поряд із дослідженням розбіжностей структурно-функціонального стану серця та артерій аналізували показники ВЕКГ. Як відомо, ВЕКГ переважає стандартну ЕКГ за діагностичними можливостями, оскільки остання відображає графічно зміни електроухо-

мої сили серця лише в горизонтальній площині [17, 19]. Так, незважаючи на більші розміри камер шлуночків і передсердь, а також ступеня ГЛШ у пацієнтів з ГХ і ЦД порівняно з такими в осіб з ГХ, не виявлено розбіжностей у значеннях парціальних і сумарних *MV P*- і *T*-петлі БЕКГ; при цьому розмір петлі деполяризації шлуночків був, навпаки, меншим. Так, *MV* петлі *QRS* у пацієнтів з ГХ і ЦД у площинах Н і F та інтегральний були меншими, ніж такі в осіб з ГХ (відповідно $1,249 \pm 0,039$, $1,152 \pm 0,042$ і $3,531 \pm 0,106$ мВ проти $1,351 \pm 0,030$, $1,297 \pm 0,033$ і $3,830 \pm 0,091$ мВ; усі $p < 0,05$).

Отже, більші розміри лівих і правих відділів серця, а також більша ММЛШ і вищий ступінь ГЛШ у пацієнтів з ГХ і ЦД порівняно з такими в осіб з ГХ асоціюються зі зниженням активності деполяризації міокарда шлуночків. Така зворотна залежність між БММ шлуночків і величиною його морфологічного субстрату може пояснити вираженіше порушення електричної гомогенності міокарда шлуночків.

Метод БЕКГ раніше майже не застосовували для прогнозування порушень ритму та оцінки електричної негомогенності серця, але на сьогодні додатково використовують для покращання діагностики синдрому WPW, ішемічних змін міокарда, а також з метою виявлення передумов раптової серцевої смерті (останнє за рахунок аналізу форми петлі *QRS* і кутів *QRS-T*) [2, 19]. Відомо, що в осіб з ГХ існує залежність кута відхилення петлі *T* від наявності ГЛШ [13], що його можна вважати раннім маркером порушення процесів реполяризації шлуночків. Так, у пацієнтів з ГХ і ЦД порівняно з особами з ГХ значення кута відхилення *MV* петлі *T* у площині *Rs* було більшим (відповідно $94,0 \pm 11,4^\circ$ проти $61,3 \pm 9,3^\circ$; $p < 0,05$). Але зміни напрямку головного вектора петлі *T* можна пояснити іншими механізмами. Це може бути пов'язано з наявністю мікро- та макрофокусів сполучної тканини (за рахунок дисфункції фібробластів) та включень амілоїду в міокарді, порушенням функціонування K^+ , Na^+ і Ca^{2+} -каналів кардіоміоцитів, а також метаболізму глюкози.

Шлуночкова реполяризація – складний процес, який неможливо проаналізувати за умови використання лише даних інтервалу *Q-T* і відхилення *T*-хвилі на ЕКГ, що дозволяють вивчати лише часові аспекти або загальний напрямок цього процесу. Найбільш точним маркером порушення реполяризації вважають величину просторового кута *QRS-T* [24]. Його значення можуть змінюватися внаслідок порушення функції вегетативної нервової системи [16], функції нирок (мікроальбумінурія в осіб без ЦД) [20] та оклюзії коронарних артерій [12]. Доведено його високу інформативність у хворих, які перенесли інфаркт міокарда [10], і у пацієнтів із ГХ [26] як предиктора несприятливих серцево-судинних подій. Значення кута *QRS-T* має також прогностичну цінність щодо розвитку фатальних кардіальних подій, навіть якщо враховувати його величину тільки у F-площині.

У нашій роботі описані вище відмінності у відхиленні головних векторів петель *QRS* і *T* на БЕКГ призвели до відповідних змін кутів розходження між зазначеними векторами. Так, у пацієнтів з ГХ і ЦД порівняно з особами

з ГХ виявлено збільшення величини даного показника у Н-площині та тенденцію до збільшення у F-площині (відповідно $86,3 \pm 5,6^\circ$ проти $69,8 \pm 3,9^\circ$; $p < 0,05$) та ($18,1 \pm 5,2^\circ$ проти $6,6 \pm 3,6^\circ$; $p < 0,07$). Отримані дані співпадають з результатами іншого дослідження, в якому доведено зв'язок між кутом розходження *MV QRS* і *T*-петель та наявністю ЦД і ГЛШ [22].

Величини кутів *MV* петель БЕКГ залежать від багатьох чинників, як кардіальних (зміни структури та функції), так і екстракардіальних (форма грудної клітки, розташування діафрагми, наявність пневмосклерозу). Можливо, найбільш значні зміни даних показників у пацієнтів з ГХ і ЦД у порівнянні з такими в осіб з ГХ є віддзеркаленням більш виражених гіпертрофічних, атеросклеротичних, ішемічних та метаболічних змін міокарда, що загалом можна охарактеризувати як діабетичне ураження міокарда.

Отже, можливо, зміни параметрів БЕКГ – кутів відхилення *MV*-петель, можна розглядати як маркери тяжкості діабетичного ураження міокарда у пацієнтів з ГХ і ЦД.

Аналіз кореляцій показав, що в обстежених існує зв'язок між давністю ЦД і параметрами шлуночкової ЕКГ ВП – *DFQRS* і *LAS40l* (відповідно $r = 0,35$ і $0,22$; обидва $p < 0,05$) та частотою реєстрації РПШ ($r = 0,21$; $p < 0,05$), що свідчить про погіршення електричної гомогенності міокарда шлуночків.

У пацієнтів з ГХ і ЦД зі зростанням частоти виявлення РПП підвищуються рівні ХОК і УІ (відповідно $r = 0,24$ і $0,26$; обидва $p < 0,05$), знижується рівень E_o ($r = -0,35$; $p < 0,05$), збільшуються ІКДО, ІКСО, товщина МШП, ММЛШ і ІММЛШ (відповідно $r = 0,32$, $0,32$, $0,23$, $0,39$ і $0,36$; усі $p < 0,05$) і зменшується ФВ ($r = -0,27$; $p < 0,05$). Збільшення ЕНМ передсердь у вигляді РПП корелює зі збільшенням подовжніх і поперечних розмірів ЛШ у систолу (відповідно $r = 0,23$ і $0,29$; обидва $p < 0,05$), діастолу (відповідно $r = 0,21$ і $0,29$; обидва $p < 0,05$) та дилатацією ЛП ($r = 0,28$; $p < 0,05$).

В обстежених спостерігали гіперкінетичний тип центральної гемодинаміки, зростання ступеня ГЛШ, збільшення розмірів усіх камер серця при зниженні скоротливої здатності ЛШ, що спричиняє погіршення електрофізіологічних властивостей міокарда обох передсердь і асоціюється з порушенням їхньої електричної гомогенності у вигляді РПП.

За допомогою методу покрокової множинної регресії ми отримали рівняння, які дають можливість визначати виникнення РПП, використовуючи у першому випадку морфометричні параметри серця: ЛП, ПШ і ММЛШ, а в другому, поряд з попередніми, ФВ ЛШ і вік пацієнтів:

- 1) $RPP = 0,43 + 0,001 \cdot MMLSh - 0,03 \cdot LPc \text{ попер.} + 0,27 \cdot PSh + 0,13 \cdot LPPd \text{ попер.}; F = 8,4; p < 0,0001; R^2 = 28\%; R = 53.$
- 2) $RPP = 0,85 + 0,001 \cdot MMLSh - 0,03 \cdot LPc \text{ попер.} + 0,30 \cdot PSh + 0,13 \cdot LPPd \text{ попер.} - 0,83 \cdot FB - 0,078 \cdot LPc \text{ под.} + 0,006 \cdot \text{вік пацієнта}; F = 8,6; p < 0,00002; R^2 = 32\%; R = 57.$

Обидві моделі мали достатньо високі критерії значущості, але інформаційна здатність їх була недостатньо високою. Введення у друге рівняння ще трьох параметрів знижувало його значущість, підвищуючи при цьому ін-

формаційну здатність на 4%, що свідчить про те, що вік пацієнтів і глобальна скоротлива здатність є детермінуючими чинниками РПП.

Кореляційний аналіз показав, що у пацієнтів з ГХ і ЦД зі зростанням частоти виявлення ППП аналогічно з РПП підвищується УО ($r=0,25$; $p<0,05$), знижується рівень Ео ($r=-0,28$; $p<0,05$), збільшуються ІКДО, ІКСО, товщина ЗС, ММЛШ і ІММЛШ (відповідно $r=0,25$; $0,28$; $0,22$; $0,32$ і $0,30$; усі $p<0,05$) і зменшується ФВ ($r=-0,22$; $p<0,05$). Збільшення ЕНМ передсердь у вигляді ППП корелює зі збільшенням поперечних розмірів ЛШ у систолу та діастолу (відповідно $r=0,22$ та $0,24$; обидва $p<0,05$) і збільшенням камери ПШ і поперечного розміру ЛП у діастолу (відповідно $r=0,25$ і $0,24$; обидва $p<0,05$). На відміну від кореляцій стосовно РПП виявлено пряму залежність між частотою реєстрації ППП і значенням ТІМ а. carot. ($r=0,24$; $p<0,05$).

Отримано рівняння, яке дає можливість визначати виникнення ППП, використовуючи структурно-функціональні параметри серця та магістральних артерій і рівень глікемії:

$$\text{ППП} = 1,44 + 0,0008 \cdot \text{ММЛШ} + 0,09 \cdot \text{Sum MV QRS} + 0,27 \cdot \text{ТІМ а. carot.} + 0,11 \cdot \text{ЛПд попер.} - 1,11 \cdot \text{ФВ} + 0,02 \cdot \text{рівень глікемії}; F=4,27; p<0,0008, R^2=23\%; R=48.$$

Необхідно зазначити, що наявність у формулі рівня глікемії натще свідчить про те, що у пацієнтів з ГХ і супутнім ЦД для формування ППП, поряд із структурно-функціональними змінами серця, важливим чинником є компенсація порушення вуглеводного обміну.

У пацієнтів з ГХ і супутнім ЦД також проведено кореляційний аналіз між показниками атріальної ЕКГ ВП і структурно-функціонального стану серця та магістральних артерій. DFiP додатно корелювала зі значеннями структурного стану серця: ІКДО, ІКСО, МШП, ММЛШ, ІММЛШ і діастолічним розміром ЛП (відповідно $r=0,34$, $0,36$; $0,26$; $0,40$; $0,38$ і $0,25$; усі $p<0,05$), подовжнім розміром ЛП у систолу та діастолу (відповідно $r=0,30$ і $0,22$; обидва $p<0,05$) і поперечним розміром ПП у систолу ($r=0,21$; $p<0,05$). Отримано від'ємні кореляції даного часового параметра з показниками, що характеризують функціональний стан серця: з ФВ та інтегральним систолічним індексом ремоделювання ЛШ (ICiP) (відповідно $r=-0,24$ і $-0,28$; обидва $p<0,05$). Виявлено додатні кореляції з величиною MV QRS-петлі БЕКГ у Н-, Rs- і F-площинах і сумарним (відповідно $r=0,26$, $0,21$, $0,25$ і $0,29$; усі $p<0,05$), ТІМ а. carot. (обидва $r=0,21$; $p<0,05$).

Отже, у пацієнтів з ГХ і ЦД за даними кореляційного та регресійного аналізів існують спільні механізми формування РПП і ППП. Так, збільшення розміру усіх камер серця, підвищення ступеня ГЛШ, зменшення БАМ передсердь на тлі зниження скоротливої здатності ЛШ та потовщення стінки ЗСА супроводжувалося збільшенням електричної гетерогенності передсердь. У свою чергу, виявлення ППП, на відміну від РПП, асоціюється з підвищенням рівня АТ, погіршенням ДФЛШ, збільшенням абсолютної та відносної товщини ЗСА, діаметра аорти, а також підвищенням рівня глікемії.

У пацієнтів з ГХ і ЦД зі зростанням частоти виявлення РПП підвищується рівень УО ($r=0,29$; $p<0,05$), збільшуються ІКДО, ІКСО, товщина МШП, ММЛШ і ІММЛШ (відповідно $r=0,27$; $0,27$; $0,25$; $0,34$ і $0,31$; усі $p<0,05$) і зменшується ICiP ($r=-0,30$; $p<0,05$). Збільшення ЕНМ шлуночків у вигляді РПП корелює зі збільшенням поперечних розмірів ЛШ у діастолу та зростанням ICiP (відповідно $r=0,34$ та $0,28$; обидва $p<0,05$), збільшенням подовжнього розміру ЛП у систолу і діастолу (відповідно $r=0,29$ і $0,23$; обидва $p<0,05$), а також зменшенням DC а. carot. ($r=-0,20$; $p<0,05$). У пацієнтів з ГХ і ЦД частота реєстрації РПП зростала у міру збільшення давності ЦД ($r=0,21$; $p<0,05$).

В обстежених гіперкінетичний тип центральної гемодинаміки на тлі зменшення розтяжності артерій, зростання ступеня ГЛШ за рахунок як збільшення стінок, так і камери ЛШ, погіршення скоротливої здатності ЛШ і збільшення ЛП асоціюється з погіршенням електричних властивостей шлуночків у вигляді РПП на тлі збільшення тривалості ЦД.

За допомогою методу покрокової множинної регресії ми отримали рівняння, яке дає можливість визначати виникнення РПП, використовуючи для їхнього визначення поряд із структурно-функціональними параметрами серця вік пацієнтів і тривалість ЦД:

$$\begin{aligned} \text{РПП} = & 1,19 + 0,0006 \cdot \text{ММЛШ} + 0,01 \cdot \text{«стаж» ЦД} - 0,66 \cdot \text{ICiP} + \\ & + 0,29 \cdot \text{MV QRS rs} + 0,12 \cdot \text{ЛПс под.} - 0,33 \cdot \text{MV QRS h} + \\ & + 0,17 \cdot \text{MV QRS f} - 0,01 \cdot \text{вік пацієнта}; F=5,5; p<0,0001; \\ & R^2=31\%; R=55. \end{aligned}$$

У хворих з даною мікст-патологією зі зростанням частоти виявлення ППП збільшуються УО ЛШ, товщина МШП і ММЛШ (відповідно $r=0,24$; $0,21$ і $0,23$; усі $p<0,05$). Підвищення частоти виявлення ППП корелює зі збільшенням подовжніх і поперечних розмірів ЛШ у діастолу (відповідно $r=0,22$ і $0,22$; обидва $p<0,05$), дилатацією ПШ і ЛП (відповідно $r=0,23$ і $0,24$; обидва $p<0,05$). Разом із тим від'ємний кореляційний зв'язок із MV QRS-петлі інтегральним та парціальними (у площинах Н і F) (відповідно $r=-0,33$; $-0,33$ і $-0,35$; усі $p<0,05$) свідчить про підвищення частоти реєстрації ППП при зниженні БАМ шлуночків. Від'ємна залежність частоти ППП і віку хворого при виявленні ЦД ($r=-0,21$; $p<0,05$) свідчить про вираженіше порушення електрофізіологічної гомогенності міокарда шлуночків у пацієнтів з більш раннім початком ЦД. Тобто чим менше вік пацієнта з ГХ і супутнім ЦД, тим несприятливіший в нього прогноз з точки зору формування шлуночкових порушень ритму:

$$\begin{aligned} \text{ППП} = & -0,04 - 0,12 \cdot \text{ППд попер.} - 0,37 \cdot \text{MV QRS f} + \\ & + 0,27 \cdot \text{ЛПс попер.} - 2,54 \cdot \text{ФВ ЛШ} - 0,21 \cdot \text{ЛПд попер.} - 0,1 \cdot \text{САТ} - \\ & - 0,29 \cdot \text{ПШ}; F=8,13; p<0,000001; R^2=40\%; R=63. \end{aligned}$$

Отже, у пацієнтів з ГХ і ЦД ЕНМ шлуночків поєднувалося з більш високим рівнем УО, більшими розмірами усіх камер серця, більшою ММЛШ при одночасному зменшенні БАМ шлуночків і погіршенням скоротливої здатності ЛП, асоціюючись з ЕНМ передсердь.

Виявлено додатні кореляції $DFQRS$ зі структурними параметрами серця: з поперечним розміром ЛШ у систолу та діастолу (обидва $r=0,21$; $p<0,05$) та діастолічним розміром ПШ і ЛП (відповідно $r=0,21$ і $0,28$; обидва $p<0,05$).

Отримані залежності свідчать про те, що у пацієнтів з ГХ і ЦД ЕНМ шлуночків у вигляді ППШ збільшується у разі більш ранньої маніфестації ЦД, підвищення ступеня ГЛШ, збільшення розмірів правих і лівих відділів серця на тлі зниження БАМ, поєднуючись зі збільшенням абсолютної та відносної товщини магістральних артерій і погіршенням діастолічної функції серця, що є найбільш характерним для таких пацієнтів.

У пацієнтів з ГХ і супутнім ЦД для формування як РПШ, так ППШ суттєвими детермінантами є збільшення діастолічного розміру ЛП, ПШ, подовжного та поперечного розміру ЛШ, що супроводжується збільшенням ригідності аорти на тлі схильності до гіперкінетичного типу центральної гемодинаміки. З одного боку, для формування РПШ, на відміну від ППШ, вагомим є збільшення тривалості ЦД і підвищення ступеня ГЛШ на тлі погіршення ДФЛШ. З іншого боку, для формування ППШ, на відміну від РПШ, важливим є більш рання маніфестація ЦД, пригнічення БАМ передсердь разом із протилежно спрямованими змінами електрогенезу шлуночків: у фазі реполяризації – до збільшення, деполяризації – до зменшення.

Висновки

У пацієнтів з ГХ і ЦД порівняно з особами з ГХ виявлено більш виражене порушення електричної гомогенності передсердь і ще більшою мірою шлуночків, що проявлялося збільшенням часових і зменшенням амплітудних параметрів ЕКГ ВП, тенденцією до підвищення частоти РПП і ППП, РПШ і ППШ. Порушення електричної гомогенності міокарда супроводжуються вираженими змінами структури та пружно-еластичних властивостей магістральних артерій.

Для пацієнтів з ГХ і ЦД порівняно з особами з ГХ характерними є більш часта концентрична перебудова ЛШ, більш виражений ступінь ГЛШ, більші розміри камер правих і лівих відділів серця, що асоціюється зі зниженням біоелектричної активності і порушенням реполяризації шлуночків. Невідповідність структури міокарда та його електрогенезу поєднується з розвитком електричної гетерогенності міокарда.

У пацієнтів з ГХ з ЦД збільшення давності, тяжкості та більш рання маніфестація ЦД асоціюються з погіршенням електричної гомогенності міокарда.

Виявлено спільні механізми формування потенціалів передсердь: збільшення розміру всіх камер серця, підвищення ступеня ГЛШ і зменшення БАМ передсердь на тлі погіршення систолічної функції ЛШ. Формування ППП, на відміну від РПП, асоціюється з підвищенням рівня АТ і ступеня дилатації магістральних артерій, в також погіршенням діастолічної функції ЛШ.

Для формування ЕНМ шлуночків суттєвими детермінантами є збільшення усіх порожнин серця та підвищення ригідності аорти. Для виникнення РПШ на відміну від ППШ вагомими є збільшення маси міокарда і

концентрична перебудова ЛШ на тлі погіршення його діастолічної функції. Для формування ППШ на відміну від РПШ важливим є пригнічення біоелектричного потенціалу передсердь і шлуночків.

Список літератури

1. Латфуллин И.А. Поздние потенциалы желудочков / И.А. Латфуллин, З.Ф. Ким, Г.М. Тептин // Вестн. аритмологии. – 2008. – № 53. – С. 44–55.
2. Локализация дополнительных предсердно-желудочковых соединений при манифестном синдроме преждевременного возбуждения желудочков методом пространственной вектор-электрокардиографии / М.Е. Землянова, Н.В. Лапшина, А.Н. Волобуев [и др.] // Вестн. Рос. акад. мед. наук. – 2007. – № 4. – С. 18–24.
3. Маколкин В.И. Интенсивный контроль артериального давления предупреждает поражение почек у больных сахарным диабетом (по результатам исследования ADVANCE) / В.И. Маколкин // Кардиология. – 2009. – № 2. – С. 91–95.
4. Показники неомогенності де- та реполяризації шлуночків серця як маркери ризику несприятливих віддалених наслідків інфаркту міокарда залежно від віку / О.М. Пархоменко, О.В. Шумаков, О.С. Гур'єва [та ін.] // Укр. кардіол. журн. – 2009. – № 1. – С. 7–15.
5. Скибчик В.А. Глікозильований гемоглобін – маркер прогресування діабетичної дисліпідемії та ускладнень у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда та цукровим діабетом 2-го типу / В.А. Скибчик, Т.М. Соломенчук // Укр. мед. часопис. – 2005. – № 4. – С. 66–69.
6. Татарский Б.А. Роль нарушений предсердного проведения возбуждения в генезе фибрилляции предсердий / Б.А. Татарский, И.В. Воробьев // Вестн. аритмологии. – 2005. – № 41. – С. 39–46.
7. Характеристика нарушений сердечного ритма и поздние потенциалы желудочков у больных с кардиологическим синдромом Х / В.И. Костин, Е.Н. Гуляева, С.Д. Ефремов [и др.] // Терапевт. арх. – 2001. – № 12. – С. 44–48.
8. Частота выявления поздних потенциалов желудочков у больных старше 60 лет с различными клиническими формами ишемической болезни сердца / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневская, Г.П. Федько [и др.] // Журн. Акад. мед. наук Украины. – 2000. – Т. 6, № 4. – С. 803–808.
9. Чирейкин Л.В. Поздние потенциалы желудочков в современной диагностике и прогнозе течения заболеваний сердца / Л.В. Чирейкин, Я.Б. Быстров, Ю.В. Шубин // Вестн. аритмологии. – 1999. – № 13. – С. 61–74.
10. Analysis of 12-lead T-wave morphology for risk stratification after myocardial infarction / M. Zabel, B. Acar, T. Klingenhoven [et al.] // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P. 1252–1257.
11. Atrial myocardial pathoelectrophysiology in adults with a secundum atrial septal defect is unaffected by closure

- of the defect. A study using high resolution signal-averaged orthogonal P-wave technique / U. Thilun, J. Carlson, P.G. Platonov [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 132, № 3. – P. 364–368.
12. Changes in ventricular repolarization during percutaneous transluminal coronary angioplasty in humans assessed by QT interval, QT dispersion and T vector loop morphology / K. Nowinski, S. Jensen, G. Lundahl [et al.] // *J. Internal Medicine.* – 2000. – Vol. 248. – P. 126–136.
 13. Changes of the T-wave amplitude and angle: an early marker of altered ventricular repolarization in hypertension / P. Dilaveris, E. Gialafos, J. Poloniecki [et al.] // *Clinical Cardiology.* – 2000. – Vol. 23. – P. 600–606.
 14. Increased arterial stiffness in normoglycemic normotensive offspring of type 2 diabetic parents / C. Giannattasio, M. Failla, A. Carpa [et al.] // *Hypertension.* – 2008. – Vol. 51, № 2. – P. 182–187.
 15. Markers of electrical instability in hypertensive patients with and without ventricular arrhythmias. Are they useful in identifying patients with different risk profiles? / M. Facchini, G. Malfatto, F. Ciambellotti [et al.] // *J. Hypertens.* – 2000. – Vol. 18, № 6. – P. 763–768.
 16. New descriptors of homogeneity of the propagation of ventricular repolarization / V. Batchvarov, P. Dilaveris, P. Farbom [et al.] // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 2000. – Vol. 23. – P. 1968–1972.
 17. Prognostic information from on-line vectorcardiography in unstable angina pectoris / P. Lundin, S.V. Eriksson, M. Fredrikson [et al.] // *Cardiology.* – 1995. – Vol. 86, № 1. – P. 60–66.
 18. Prognostic value of arrhythmogenic markers in systemic hypertension / M. Galinier, S. Balanesku, J. Fourcade [et al.] // *Eur. Heart J.* – 1997. – Vol. 18. – P. 1484–1491.
 19. Prognostic Value of Ischemia Monitoring with On-Line Vectorcardiography in Patients with Unstable Coronary Artery Disease / P. Lundin, J. Jensen, B. Lindahl [et al.] // *Cardiology.* – 2000. – Vol. 93, № 3. – P. 183–190.
 20. Relation between albumin in the urine and electrocardiographic markers of myocardial ischemia in patients without diabetes mellitus / G.F. Diercks, H.L. Hillege, A.J. van Boven [et al.] // *Am. J. Cardiology.* – 2001. – Vol. 88. – P. 771–774.
 21. Signal-averaged P wave duration and the long-term risk of permanent atrial fibrillation / U. Dixen, M.V. Larsen, L. Ravn [et al.] // *Scand. Cardiovasc. J.* – 2008. – Vol. 42, № 1. – P. 31–37.
 22. Spatial QRS-T angle: association with diabetes and left ventricular performance / Ch.Voulgari, N. Tentolouris, I. Moyssakis [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2006. – Vol. 36, № 9. – P. 608–613.
 23. Study of Late Potentials and Ventricular Arrhythmias in Hypertensive Patients with Normal Electrocardiograms / P.E. Vardas, E.N. Simandirakis, F.I. Parthenakis [et al.] // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 1994. – Vol. 17, № 4. – P. 577–584.
 24. The Electrical T-Axis and the Spatial QRS-T Angle Are Independent Predictors of Long-Term Mortality in Patients Admitted with Acute Ischemic Chest Pain / A. Torbal, J.A. Kors, G. Herpen [et al.] // *Cardiology.* – 2004. – Vol. 101, № 4. – P. 199–207.
 25. The signal-averaged electrocardiogram before and after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation – implications of sudden change in rhythm / C. Gottfridsson, T. Karlsson, N. Edvardson [et al.] // *J. Electrocardiol.* – 2011. – Vol. 44, № 2. – P. 242–250.
 26. The spatial QRS-T angle as a marker of ventricular repolarisation in hypertension / P. Dilaveris, E. Gialafos, A. Pantazis [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 2001. – Vol. 15, № 1. – P. 63–70.
 27. Value of the signal-averaged electrocardiogram in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / dysplasia / G. Kamath, W. Zareba, J. Delaney [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2011. – Vol. 8, № 2. – P. 256–262.
 28. Wojszwilio A. Signal averaged ECG in different patterns of left ventricular hypertrophy and geometry in hypertension / A. Wojszwilio, K. Joboz-Grudziec, J. Jaroch // *Kardiolog. Pol.* – 2003. – Vol. 58, № 5. – P. 335–343.

Електрическа нехомогенност миокарда у пациентів з гіпертонічною хворобою і супутнім цукровим діабетом 2-го типу

В.Е. Кондратюк, Л.М. Ена

РЕЗЮМЕ. В цілях вивчення особливостей формування електричної нехомогенності миокарда за допомогою методів ЕКГ високого розрешення (ЕКГ ВР), доплерокардіографії, дуплексного сканування загальних сонних артерій і векторелектрокардіографії обстежено 93 пацієнта з гіпертонічною хворобою (ГБ) і супутнім цукровим діабетом 2-го типу (СД), а також 179 пацієнтів з ГБ. У пацієнтів з ГБ і супутнім СД порівняно з пацієнтами з ГБ відзначено більш виражене порушення електричної гомогенності передсердь і шлуночків, що проявлялось погіршенням показників ЕКГ ВР і більш високою частотою виявлення ранніх і пізніх потенціалів передсердь (соответственно 81 і 85% проти 70 і 75%), а також ранніх і пізніх потенціалів шлуночків (соответственно 15 і 62% проти 5 і 33%). У цих хворих електрическа нехомогенність миокарда зв'язана з порушеннями структурно-функціонального стану артерій еластичного типу, що проявлялось збільшенням товщини стінок загальної сонної артерії і їх ригідно-

сти. Для пациентов с ГБ и сопутствующим СД по сравнению с пациентами с ГБ характерны увеличение массы миокарда левого желудочка (ЛЖ), повышение степени гипертрофии ЛЖ, концентрическое ремоделирование ЛЖ, увеличение размеров правых и левых отделов сердца, ухудшение систоло-диастолической функции ЛЖ без соответствующего повышения биоэлектрической активности миокарда и нарушения процесса реполяризации желудочков. Установлено, что у пациентов с ГБ и сопутствующим СД увеличение давности, тяжести и более ранняя манифестация СД определяют ухудшение электрической гомогенности миокарда.

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

Electrical non-homogeneity of the myocardium in patients with hypertensive disease and concomitant type 2 diabetes mellitus

V.Ye. Kondratiuk, L.M. Yena

SUMMARY. This work aimed to study formation of electrical non-homogeneity of the myocardium. High resolution ECG (ECG HR), Doppler echocardiography, ultrasonography of common carotid arteries, and vector electrocardiography were used. Altogether, 93 patients with hypertensive disease (HD) and concomitant type 2 diabetes mellitus (DM) and 179 patients with hypertensive disease took part in this study. In the patients with HD versus patients with DM, there were more pronounced disturbances of electric homogeneity of the atria and ventricles which showed themselves by the worsening of ECG HR indices and higher frequency of early and late potentials of the atria (respectively 81 and 85% vs 70 and 75%) as well as of early and late potentials of the ventricles (respectively 15 and 62% vs 5 and 33%). In hypertensive patients with DM the electric non-homogeneity of myocardium was associated with disturbances of structural-functional state of elastic type arteries, showing themselves by their increased thickness and rigidity.

In the hypertensive patients with DM versus hypertensive patients without DM, one observed greater left ventricle (LV) myocardium mass and higher LV hypertrophy, concentric remodeling of LV, greater sizes of right and left parts of the heart, accompanied by worsening of systolic and diastolic functions of LV and the absence of any increase in the bioelectric activity of the myocardium and disturbances of repolarization of ventricles.

Установлено, что у пациентов с ГБ и сопутствующим СД увеличение давности, тяжести и более ранняя манифестация СД определяют ухудшение электрической гомогенности миокарда.

To sum up, in the patients with hypertensive disease and concomitant diabetes the duration, severity and early manifestation of DM do determine worsening of electrical homogeneity of the myocardium.

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

Адреса для листування:

Віталій Євгенович Кондратюк

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

01601, м. Київ, бульвар Т.Шевченка,13

УДК 611-018.4:616.13

В.В. Поворознюк¹, О.И. Нишкумай², В.А. Строило², Н.Г. Строило²¹ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», Киев²Луганский государственный медицинский университет

Изменение структурно-функционального состояния костной ткани у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей

АННОТАЦИЯ

Приведены результаты изучения структурно-функционального состояния костной ткани у мужчин с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей в зависимости от стадии заболевания. Выявлено, что у пациентов с III–IV стадией отмечается снижение показателей денситометрии (Stiffnes Index, T-индекса и S0S), а также уровня кальция в сыворотке крови, витамина D и повышение содержания паратиреоидного гормона в сравнении с пациентами с I–II стадией, что отражает уменьшение плотности костной ткани, нарушение ее минерализации и является дополнительным фактором риска развития переломов. Выявлены положительная корреляция между T-индексом, Stiffnes Index и уровнем витамина D ($r=0,52$; $p=0,04$ и $r=0,63$; $p=0,005$ соответственно); положительные корреляционные связи между T-индексом, Stiffnes Index с ПЛИ ($r=0,6$; $p=0,014$ и $r=0,5$; $p=0,014$ соответственно). Полученные данные свидетельствуют о том, что при прогрессировании атеросклероза наблюдается ухудшение структурно-функционального состояния костной ткани.

Ключевые слова:

остеопороз, облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, витамин D.

Важным направлением современной научной медицины есть изучение патогенетических механизмов, которые обуславливают развитие коморбидной патологии, в частности атеросклероза и остеопороза. Остеопороз и атеросклероз оказывают значительное неблагоприятное влияние на здоровье людей, особенно пожилых [1, 3].

Остеопороз – метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани. Основное осложнение остеопороза – увеличение хрупкости костей, что приводит к низкоэнергетическим переломам.

Атеросклероз – поражение сосудов, характеризующееся накоплением липидов в интима артерий, воспалительными и пролиферативными процессами, способствующими ухудшению кровотока за счет уменьшения просвета и/или атеротромбоза с развитием ишемии органов [4]. Сегодня атеросклероз продолжает оставаться лидирующей причиной заболеваемости, инвалидности и смертности, несмотря на достижения в диагностике и

лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы. Ежегодно в мире умирает более 1 млн человек от заболеваний, непосредственно связанных с атеросклерозом [2, 6].

Клиническая взаимосвязь атеросклероза, кальцификации сосудов и снижения плотности костной ткани становится все более очевидной [5, 7].

Кальцификация аорты и коронарных артерий широко распространены в пожилом возрасте и может быть причиной роста сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, при этом ассоциируется с увеличением резорбции костной ткани, что способствует повышению частоты вертебральных переломов [10]. Кальцификация интимы сосудов, особенно фиброзных бляшек, тесно связана с атеросклерозом, являясь «местом встречи» биологии костей с хроническим воспалением в бляшках, активным и регулируемым процессом, сходным с формированием костей, который также может быть обнаружен в сердечных клапанах. Кальцификация внеклеточного вещества является комплексным и многофакторным процессом,

ограниченным влиянием матричных протеинов и регулируемым ингибиторами и активаторами кальцификации и формирования костей. Все более понятными становятся молекулярные механизмы, связывающие склонность артерий к кальцификации и остеопороз и являющиеся частью более широкого вопроса – экспрессии регуляторных протеинов в костном веществе и атеросклеротических бляшках [11]. Существует гипотеза о возможном влиянии нарушения метаболизма витамина D на процессы кальцификации сосудов [14]. Накоплены данные, которые позволяют предположить взаимосвязь атеросклероза и изменения минеральной плотности костной ткани [12]. Однако работ, посвященных изучению влияния нарушения метаболизма витамина D у пациентов с атеросклерозом сосудов, не так много. По частоте и медико-социальной значимости первое место занимает атеросклероз коронарных артерий, второе – артерий головного мозга, третье – атеросклероз сосудов нижних конечностей. Частота атеросклероза периферических артерий, по данным Vascular Society of Great Britain, составляет 500–1000 на 1 млн человек в год. Облитерирующий атеросклероз магистральных артерий нижних конечностей страдает 2–3% населения и 35–50% лиц старше 65 лет. По данным Л.А. Бокерия и соавторов, число больных с синдромом Лериша увеличивается с возрастом и составляет к 60–70 годам уже 5–7%. Лечебный прогноз у большинства пациентов неутешительный: ежегодный уровень числа ампутаций даже в развитых странах достигает 30 на 100 000 населения. В течение первого года с момента установления диагноза 25–40% больных нуждается в высокой ампутации, а госпитальная летальность после ампутации достигает 40–45% [8, 13].

В современной литературе имеются лишь единичные сообщения о взаимосвязи остеопороза у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (ОААНК), не изучена роль нарушений метаболизма витамина D в патогенезе этих заболеваний. В то же время клиническая практика показывает, что после реконструктивных пластических операций у больных с ОААНК нередко переломы костей нижних конечностей [9].

Цель нашего исследования – изучить изменение показателей структурно-функционального состояния костной ткани у пациентов с ОААНК.

Материалы и методы исследования

Обследованы 39 мужчин с ОААНК, средний возраст составил $65,5 \pm 2$ года. Все пациенты были разделены на группы: 1-я группа – 21 пациент с I–II стадией заболевания, 2-я группа – 18 с III–IV стадией. Стадию заболевания определяли согласно классификации Фонтейна–Покровского: I стадия – асимптоматическая, II стадия – боль в нижних конечностях при нагрузке (перебегающая хромота), III стадия – боль в состоянии покоя, IV стадия – трофические изменения (некрозы, трофические язвы стопы и голени, гангрена пальцев стоп). Стадия облитерирующего атеросклероза была установлена, согласно классификации, на основании клинической картины характера болевого синдрома, наличия трофи-

ческих расстройств и определения плечелодыжечного индекса (ПЛИ).

У всех пациентов определяли уровень $25(\text{OH}) \text{ vit D}$, кальция крови, паратиреоидного гормона (ПТГ). Исследование структурно-функционального состояния костной ткани проводили с помощью ультразвукового аппарата «Achilles+» фирмы «Lunar» (США). Изучали следующие параметры:

- скорость распространения ультразвука через кость СРУ (SOS – speed of sound, м/с), которая характеризует как ее плотность, так и эластичность;

- широкополосное ослабление ультразвука ШОУ (BUA – broadband ultrasound attenuation, дБ/МГц), которое отображает не только плотность кости, но и количество, размеры и пространственную ориентацию трабекул;

- индекс прочности кости (ИП – Stiffness index, %), который вычисляют на основании показателей SOS и BUA ($\text{ИП} = 0,5 \cdot (\text{нШОУ} + \text{нСРУ})$, где $\text{нШОУ} = (\text{ШОУ} - 50) : 0,75$ и $\text{нСРУ} = (\text{СРУ} - 1380) : 1,8$) [9].

Нормальное состояние костной ткани определяли при значении Т-показателя (отклонение от референтного значения пиковой костной массы здорового человека) до $-1,0 \text{ SD}$, остеопению – от $-1,0$ до $-2,5 \text{ SD}$, остеопороз – при $T < -2,5 \text{ SD}$.

Статистический анализ проведен при помощи программ «Statistica 6.0» и «Microsoft Excel».

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования показали, что пациенты в исследуемых группах были сопоставимы по возрасту и длительности заболевания, а значения ПЛИ были достоверно ниже у пациентов 2-й группы ($p=0,002$) (таблица).

У пациентов 2-й группы было также выявлено снижение уровня кальция крови ($p=0,01$) и повышение уровня ПТГ ($p=0,0001$) в сравнении с показателями в 1-й группе, что указывало на развитие вторичного гиперпаратиреоза. Эти изменения, очевидно, были обусловлены развитием дефицита витамина D у пациентов 2-й группы, уровень которого в сыворотке крови был достоверно ниже ($p=0,0001$).

Нарушения минерализации сопровождались изменениями структурно-функционального состояния костной ткани у пациентов с более выраженной клинической стадией заболевания, так во 2-й группе отмечалось достоверное снижение показателя Stiffnes Index ($p=0,02$), SOS ($p=0,005$), Т-индекса ($p=0,0001$), что свидетельствовало о снижении как плотности, так и эластичности костной ткани. Необходимо отметить, что данные изменения состояния костной ткани у обследованных не были связаны с гипогонадизмом.

Корреляционный анализ выявил наличие взаимосвязей между показателями структурно-функционального состояния костной ткани и основными клиническими и биохимическими показателями у мужчин с ОААНК: положительная корреляция между Т-индексом, Stiffnes Index и уровнем витамина D ($r=0,52$; $p=0,04$ и $r=0,63$; $p=0,005$ соответственно).

Таблиця

**Основные биохимические, денситометрические показатели у пациентов обследованных групп
в зависимости от стадии заболевания**

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
n	21	18	
Возраст, лет	66,0±2	65,0±2	0,49
Длительность заболевания, мес	24,0±2,4	30,0±1,8	0,41
ПЛИ (1,0–1,2)	0,8	0,44*	0,002
Са сыворотки крови (2,07–2,64), моль/л	2,26±0,01	2,04±0,02*	0,001
25(OH)vitD (23–94), нг/мл	20,0±1,4	9,7±1*	0,0001
ПТГ(10–65), пг/мл	45,6±1,2	66,3±2,9*	0,0001
Stiffnes Index	89,0±2,1	74,0±3*	0,02
BUA, дБ/мГц	36,0±1,54	35,0±1,66	0,2
SOS, м/с	106,0±4,28	61,0±5,08*	0,005
T-индекс (SD)	-0,8±0,25	-2,0±0,29*	0,0001
Тестостерон (8–40), нмоль/л	14,0±1,25	15,0±1,29	0,2

Примечание: * – достоверные различия показателей в сравниваемых группах ($p < 0,05$).

Выявляли положительные корреляционные связи между T-индексом, Stiffnes Index с ПЛИ ($r=0,6$; $p=0,014$ и $r=0,5$; $p=0,014$ соответственно) (см. рисунок). Полученные данные свидетельствуют о том, что при прогрессировании атеросклероза наблюдается ухудшение структурно-функционального состояния костной ткани.

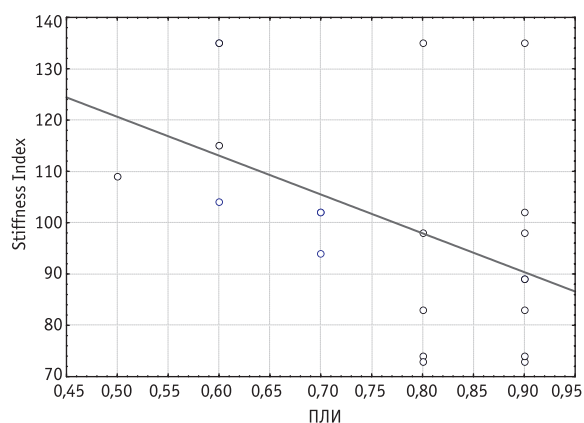


Рисунок. Корреляционные связи Stiffnes Index и ПЛИ

Таким образом, в результате исследования было выявлено, что с увеличением стадии ОААНК (III–IV) отмечается снижение ПЛИ, уровня кальция, витамина D, Stiffnes Index, SOS, T-индекса и повышение уровня ПТГ, что свидетельствует о нарушении структурно-функционального состояния костной ткани и ее минерализации. Полученные положительные корреляционные связи ПЛИ и Stiffnes Index указывают на наличие связи атеросклероза и остеопороза.

Выводы

1. У пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей происходит изменение по-

казателей структурно-функционального состояния костной ткани (Stiffnes Index, T-индекса и SOS), причем более значимое при III–IV стадии заболевания, что усиливает болевой синдром и ухудшает качество жизни пациентов.

2. Снижение уровня кальция в сыворотке крови, уровня витамина D, повышение ПТГ у пациентов с ОААНК приводит к уменьшению плотности костной ткани, нарушению ее минерализации, что является дополнительным фактором риска развития переломов.

Список литературы

1. Верткин А.Л. Распространенность факторов риска и клинических маркеров остеопороза в клинике внутренних болезней / А.Л. Верткин, А.В. Наумов, Е.В. Максименкова // Лечащий врач. – 2006. – № 2. – С. 69–72.
2. Горбась І.М. Популяційні аспекти серцево-судинних захворювань у дорослого населення України / І.М. Горбась, І.П. Смирнова // Укр. кардіол. журн. – 2006. – Спец. вип. – С. 44–47.
3. Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение / Под ред. Н.А. Коржа, В.В. Поворознюка, Н.В. Дедух, И.А. Зупанца. – Х.: Золотые страницы. 2002. – 648 с.
4. Справочник по кардиологии / Под ред. В.И. Целуйко. – К.: Доктор-Медиа, 2009. – С. 53.
5. Adami S. Relationship between lipids and bone mass in 2 cohorts of healthy women and men / S. Adami, V. Braga // Calcif Tissue Int. – 2004. – Vol. 74 (2). – P. 136–142.
6. Bagger Y.Z. Link between cardiovascular disease and osteoporosis in postmenopausal women: serum lipids or atherosclerosis per se? / Y.Z. Bagger, H.B. Rasmussen // Osteoporosis Int. – 2007. – Vol. 18. – P. 505–512.
7. Bagger Y.Z. Radiographic measure of aorta calcification is a sitespecific predictor of bone loss and fracture risk at

- the hip / Y.Z. Bagger, L.B. Tanko // J. Intern. Med. – 2006. – Vol. 259 (6). – P. 598–605.
8. Bone mineral decrease in the leg with unilateral chronic occlusive arterial disease / L. Moulinier, P. Leger, D. Lefebvre [et al.] // Clin Exp Rheumatol. – 2003. – Vol. 21. – P. 103–106.
 9. John R. Decreased bone mineral density is correlated with increased subclinical atherosclerosis in older, but not younger, Mexican American women and men: The San Antonio family / R. John, M. Candace // Calcif Tissue Int. – 2007. – Vol. 81. – P. 430–441.
 10. Hamerman D. Osteoporosis and atherosclerosis: biological linkages and the emergence of dual-purpose therapies / D. Hamerman // QJM. – 2005. – Vol. 98. – P. 467–484.
 11. Hofbauer L.C. Vascular calcification and osteoporosis: from clinical observation towards molecular understanding / L.C. Hofbauer, C.C. Brueck // Osteoporosis Int. – 2007. – Vol. 18. – P. 251–259.
 12. Isidori A.M. Androgens, cardiovascular disease and osteoporosis / A.M. Isidori, E. Giannetta // J. Endocrinol Invest. – 2005. – Vol. 28 (10). – P. 73–79.
 13. Prevalence and significance of unrecognised lower extremity peripheral arterial disease in general medicine practice / M.M. McDermott, D.R. Kerwin, K. Liu [et al.] // J. Gen. Int. Med. – 2001. – Vol. 34. – P. 234.
 14. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism are common complications in patients with peripheral arterial disease / A. Fahrleitner, H. Dobnig, A. Obernosterer [et al.] // J. Gen. Int. Med. – 2002. – Vol. 17. – P. 663–669.

Зміна структурно-функціонального стану кісткової тканини у пацієнтів з облітеруючим атеросклерозом артерій нижніх кінцівок

В.В. Поворознюк, О.І. Нішкумай, В.А. Строїло, Н.Г. Строїло

РЕЗЮМЕ. Наведено результати вивчення структурно-функціонального стану кісткової тканини, рівня вітаміну D у чоловіків з облітеруючим атеросклерозом артерій нижніх кінцівок залежно від стадії захворювання. Виявлено, що у пацієнтів з III–IV стадією відзначають зниження показників денситометрії (Stiffnes Index, T-індексу і SOS), а також рівня кальцію в сироватці крові, вітаміну D та підвищення вмісту паратиреоїдного гормону порівняно з пацієнтами з I–II стадією, що відображує зменшення щільності кісткової тканини, порушення її мінералізації та є додатковим чинником ризику розвитку переломів. Виявлено позитивну кореляцію між T-індексом, Stiffnes Index і рівнем вітаміну D ($r=0,52$; $p=0,04$ і $r=0,63$; $p=0,005$ відповідно); позитивні кореляційні зв'язки між T-індексом, Stiffnes Index з ПЛІ ($r=0,6$; $p=0,014$ і $r=0,5$; $p=0,014$ відповідно). Отримані дані свідчать про те, що за прогресування атеросклерозу спостерігається погіршення структурно-функціонального стану кісткової тканини.

Ключові слова: остеопороз, облітеруючий атеросклероз артерій нижніх кінцівок, вітамін D.

Impaired bone turnover and low bone mineral density in patients with peripheral arterial disease

V.V. Povoroznyuk, O.I. Nishkumay, V.A. Stroilo, N.G. Stroilo

SUMMARY. The issues of impaired bone turnover, low bone mineral density and vitamin D level in older men with peripheral arterial disease (PAD) relative its stage are discussed in this article. The patients with PAD stage III–IV versus stage I–II, we registered the decline in bone densitometry (Stiffness Index, T-score and SOS), serum calcium, vitamin D and the increase of PTH. This led to lower bone density and disruption of mineralization and was an additional risk factor for fractures. A positive correlation between the T-score, Stiffness Index and vitamin D ($r=0.52$; $p=0.04$ and $r=0.63$; $p=0.005$ respectively), the positive correlation between the T-score, Stiffness Index of ABI ($r=0.6$; $p=0.014$ and $r=0.5$; $p=0.014$, respectively). The data obtained have indicated that progression of atherosclerosis causes deterioration of the structural-functional state of bone tissue.

Key words: osteoporosis, peripheral arterial disease, vitamin D.

Адрес для переписки:

Владислав Владимирович Поворознюк
ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины»
04114, Киев, ул. Вышгородская, 67

УДК 616.12-021.2:616.12.008.33

Ю.А. Черная

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

Клинические показатели системы кровообращения и ортостатические реакции артериального давления на этапах терапии амиодароном у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий

АННОТАЦИЯ

Изучены изменения распространенности различных типов ортостатических реакций (ОР) артериального давления (АД) и клинических показателей системы кровообращения у 77 пациентов (35 женщин и 42 мужчины) в возрасте $67,9 \pm 10$ лет с постоянной формой фибрилляции предсердий (ФП) на этапах терапии амиодароном. Показано улучшение качества контроля частоты желудочковых сокращений (ЧЖС) и клинических показателей системы кровообращения, а также отсутствие влияния на распространенность ОР систолического АД и смещение ОР диастолического АД в сторону менее благоприятного изотензивного типа. Сделан вывод, что амиодарон можно использовать для контроля ЧЖС у пациентов с ФП.

Ключевые слова:

фибрилляция предсердий, клинические показатели, ортостатические реакции артериального давления, амиодарон, контроль частоты желудочковых сокращений.

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенная аритмия сердца, частота которой составляет до 1% в общей популяции [8], представляет серьезную медико-социальную проблему [5, 6].

Ортостатические реакции (ОР) артериального давления (АД) как объективный метод оценки автономной регуляции сердечно-сосудистой деятельности имеют независимое прогностическое значение для течения и исходов различных кардиоваскулярных заболеваний. Так, гипотензивные ОР АД связаны с риском развития острого коронарного синдрома [10], ишемического нелакунарного инсульта [11], изотензивные – с утяжелением течения артериальной гипертензии (АГ) [3] и достоверным повышением частоты неблагоприятных исходов [4]. Наиболее благоприятными являются гипертензивные ОР АД, однако имеются данные о повышении риска «немых» инсультов у пациентов с АГ и данным типом ОР [1]. Согласно новым данным, лица с АГ и гипо- и гипертензивными типами ОР АД имеют более высокий риск развития повреждения органов-мишеней, чем лица с изотензивным типом ОР АД [7].

Амиодарон является одним из основных препаратов для длительного контроля частоты желудочковых сокращений (ЧЖС) у пациентов с ФП [9], однако до сих пор не было изучено влияние данной группы препаратов на течение ФП у пациентов с различными типами ОР АД.

Целью данной работы является изучение распространенности различных типов ОР АД и клинических показателей системы кровообращения на фоне приема амиодарона у пациентов с ФП.

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 городской поликлиники № 6 (г. Харьков) обследованы 77 пациентов (35 женщин и 42 мужчин) с постоянной формой ФП. Средний возраст пациентов – $67,9 \pm 10$ лет. Средняя продолжительность ФП – 8 ± 7 лет. АГ отмечена у 65 пациентов, АГ I степени – у 10,

II степени – у 33, III степени – у 22 человек; ишемическая болезнь сердца (ИБС) была у 56 человек; постинфарктный кардиосклероз – у 7, диффузный – у 18 человек.

Критериями исключения были стабильная стенокардия напряжения IV функционального класса (ФК), острый коронарный синдром, сердечная недостаточность (СН) IV ФК и IIБ стадии.

Систолическое АД (САД) и диастолическое (ДАД) измеряли по методу Короткова полуавтоматическим тонометром Microlife BP2BIO в положениях сидя, лежа и стоя. В течение суток до измерения пациенты не употребляли кофе, крепкий чай, алкоголь. По изменениям АД в ортостатической пробе (ОП) на 3-й минуте перехода из положения лежа в положение стоя пациентов относили к одному из трех типов реакции: тип 1 – гипертензивный (повышение АД более чем на 5%); тип 2 – изотензивный (изменения АД в пределах $\pm 5\%$); тип 3 – гипотензивный (снижение САД на 5% и более), квалифицированные ОР – снижение или повышение АД в ОП более чем на 20%.

Контроль ЧЖС осуществляли по результатам регистрации ЭКГ на компьютерном электрокардиографе «Cardiolab+2000».

Клинические показатели системы кровообращения (ФК ФП, класс контроля ЧЖС покоя, степень АГ, ФК стабильной стенокардии и ФК СН) и распространенность различных типов ОР АД изучали до, спустя 1 мес и 6 мес от начала лечения.

Всем пациентам проводили антиаритмическую монотерапию амиодароном (терапия основывалась на Рекомендациях европейской ассоциации кардиологов 2010 г.) [4]. По показаниям пациентам дополнительно назначали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II, дигидропиридиновые антагонисты кальциевых каналов, статины, диуретики, нитраты. Все пациенты принимали один из анти тромботических препаратов (варфарин, ацетилсалициловая кислота (АСК), клопидогрель) или комбинацию АСК и клопидогреля.

Согласно Рекомендациям рабочей группы по вопросам ведения фибрилляции предсердий Европейского общества кардиологов (2010 г.) использовали критерии жесткого (достижение ЧЖС покоя 60–80 в 1 мин) и мягкого (ЧЖС покоя менее 110 в 1 мин) контроля ЧЖС.

Пациентов с показателями ЧСС покоя < 60 в 1 мин (класс ФП вне контроля), EHRA IV класса и стабильной стенокардии напряжения III ФК в нашем исследовании не было.

Контроль ОР АД производили до, спустя 1 мес и 6 мес от начала лечения.

Данные заносили в базу Microsoft Excel 2010. Статистическую оценку результатов проводили параметрическими с оценкой среднего (М) и стандартного отклонения (sd) и непараметрическими методами с оценкой частоты в процентах (Р) и его ошибки (р). Достоверности различий между группами определялись для параметрических критериев с помощью t-критерия Стьюдента и непараметрических – непараметрического критерия Манна–Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение

В табл. 1 и 2 представлена распространенность клинических показателей системы кровообращения при разных типах ОР САД и ДАД на этапах терапии амиодароном.

Исходно у пациентов с ФП преобладали изотензивные ОР САД и ДАД над гипер- и гипотензивными, 16% гипертензивных ОР ДАД и 20% гипотензивных ОР ДАД составляли квалифицированные ОР. Через 6 мес от начала лечения наблюдалось повышение частоты гипертензивных ОР САД и изотензивных ОР ДАД. Преобладающим оставались изотензивные ОР САД и ДАД. Квалифицированные ОР САД и ДАД через 6 мес от начала лечения не наблюдались.

До лечения у 76,7% пациентов был III класс EHRA (гипо-, изо- и гипертензивные ОР САД составляли 23, 23 и 30,7% соответственно), у 15,3% – II класс EHRA, у 8% – I класс EHRA. Все пациенты с EHRA I и II классов демонстрировали изотензивные ОР САД. Распространенность гипо-, изо- и гипертензивных ОР ДАД у пациентов с классом EHRA III составляла 30,7; 30,7 и 15,3%, с классом EHRA II – 0, 0 и с I – 0, 0 и 8% соответственно. Гипертензивные квалифицированные ОР ДАД, наблюдаемые исходно в группе с классом EHRA II составляли 16% всех гипертензивных ОР ДАД, квалифицированные гипотензивные ОР ДАД в этой же группе составляли 20% всех гипотензивных ОР. Через 6 мес от начала терапии класс EHRA III не наблюдался, относительное число пациентов с EHRA II увеличилось до 70%, с EHRA I – до 30%. На этапах терапии преобладающими оставались изотензивные ОР САД и ДАД (распространенность гипо-, изо- и гипертензивных ОР САД и ДАД составляла для группы с классом EHRA I 0, 20 и 10%, для EHRA II – 0, 50 и 20% соответственно). Квалифицированные ОР через 6 мес от начала лечения не наблюдались.

До лечения вне контроля ФП по ЧЖС (ЧЖС > 110 в 1 мин) находилось 14,2% пациентов (7% с изо- и гипертензивным типом ОР САД и гипо- и гипертензивным ОР ДАД; в группе мягкого контроля (ЧЖС 80–110 в 1 мин) – 64,8% пациентов, в группе жесткого контроля (ЧЖС < 80 в 1 мин) – 21% пациентов. Пациенты с квалифицированными гипо- и гипертензивными ОР ДАД, наблюдаемыми исходно, относились к группе жесткого контроля ЧЖС. На фоне терапии отмечалось постепенное относительное увеличение группы жесткого контроля (до 62,5%) за счет относительного уменьшения групп мягкого контроля и вне контроля ФП по ЧЖС. Исходно распространенность гипо-, изо- и гипертензивных ОР САД в группе жесткого контроля составляла по 7% соответственно, в группе мягкого контроля – 14, 28,5 и 22,5%. Распространенность гипо-, изо- и гипертензивных ОР ДАД в группе жесткого контроля составляла по 7% в группе мягкого контроля – по 21,6% соответственно. Через 6 мес от начала терапии в группе вне контроля ФП по ЧЖС пациентов не было. На фоне лечения гипертензивные ОР САД не наблюдались, однако в группе жесткого контроля на этапах терапии преобладали гипотензивные ОР САД (37,5%). В группе мягкого контроля распространенность ОР ДАД изменилась в сторону увеличения количества пациентов с

Таблиця 1

Распространенность различных типов ОР САД ($P \pm p$, %) и клинические признаки ФП на этапах терапии амиодароном

Показатель		Этап терапии								
		Исходно			1 мес			6 мес		
		Гипо-	Изо-	Гипер-	Гипо-	Изо-	Гипер-	Гипо-	Изо-	Гипер-
Всего пациентов		20±10,6	53±13,3	27±11,8	0	55±12	45±12	22±10	45±12	33±11,4
Класс EHRA	I	0	8±5,4	0	0	11±7,5	0	0	20±9,1	10±6,8
	II	0	15,3±7,1	0	0	33±11,4	45±12	0	50±11,4	20±9,1
	III	23±8,4	23±8,4	30,7±9,2	11±7,5	0	0	0	0	0
Класс контроля ФП (в покое)	Жесткий (≤ 80)	7±5,7	7±5,7	7±5,7	0	14,4±9,7	14,4±9,7	0	25±11,1	37,5±12,5
	Мягкий (≤ 110)	14±9,6	28,5±12,5	22,5±11,5	0	42,8±13,7	28,4±12,5	25±11,1	12,5±8,5	0
	Вне контроля (> 110)	0	7±5,7	7±5,7	0	0	0	0	0	0
АГ, степень	1	14,3±6,7	14,3±6,7	7±7,9	0	22,5±10,1	44,5±	14,2±9,6	14,2±9,6	43,2±13,7
	2	7,1±4,9	21,5±	21,5±7,9	11±7,5	11±7,5	0	14,3±9,7	14,3±9,7	0
	3	7,1±4,9	7,1±4,9	0	11±7,5	0	0	0	0	0
Стабильная стенокардия, ФК	I	16,6±10,7	33,5±13,6	8,3±7,9	0	28,5±12,5	57,3±13,7	0	37,5±12,5	25±11,1
	II	8,3±7,9	8,3±7,9	25±12,5	0	14,2±9,6	0	25±11,1	0	12,5±8,5
СН, ФК	0	0	7,6±7,3	0	0	0	0	0	20±9,1	20±9,1
	1	7,6±7,3	0	7,6±7,3	0	25±11,1	37,5±12,5	0	10±6,8	15±8,1
	2	15,5±10	38,6±13,5	15,5±10	0	12,5±8,5	12,5±8,5	15±8,1	10±6,8	10±6,8
	3	0	0	7,6±7,3	0	12,5±8,5	0	0	0	0

Примечание. Здесь и в табл. 2 типы ОР: гипо – гипотензивный, изо – изотензивный, гипер – гипертензивный.

гипертензивным типом (гипо-, изо- и гипертензивные ОР ДАД – 0, 12,5 и 25% соответственно), однако в группе жесткого контроля изотензивные ОР ДАД оставались преобладающими (37,5%).

До лечения пациенты с АГ 1 степени составляли 35,6%, с АГ 2 степени – 50,1%, с АГ 3 степени – 14,2%. Распространенность гипо-, изо- и гипертензивных ОР САД в группе с АГ 1 степени составляла 14,3; 14,3 и 7%, в группе с АГ 2 степени – 7,1; 21,5 и 21,5%, в группе с АГ 3 степени – 7,1; 7,1 и 0% соответственно; ОР ДАД – 21,4; 0 и 14,2% в группе с АГ 1 степени, 27,1; 21,5 и 21,5% в группе с АГ 2 степени и 14,2, 0 и 0% в группе с АГ 3 степени соответственно; 16% гипертензивных ОР ДАД в группе пациентов с АГ 2 степени и 20% гипотензивных ОР ДАД в группе АГ 1 степени были квалифицированными. На фоне терапии амиодароном относительное количество пациентов с АГ 1 степени возросло до 71,4% за счет снижения относительного количества пациентов с АГ 2 и 3 степени до 28,6 и 0% соответственно. На фоне лечения в группе с АГ 1 степени относительное количество гипертензивных ОР САД возросло (до 43,2%) за счет перехода в данную группу пациентов с гипертензивным типом ОР САД из групп с АГ 2 и 3 степени. Однако в группе с АГ 2 степени гипертензивные ОР САД на этапах терапии не наблюдались, гипо- и изотензивные ОР САД встречались в

одинаковом процентном соотношении (по 14,3%). Распространенность ОР ДАД в группе с АГ 1 степени на фоне лечения сместилась в сторону гипертензивных ОР ДАД (до 42,8%) за счет перехода в эту группу пациентов с гипертензивным типом ОР из групп с АГ 2 и 3 степени, а также за счет уменьшения распространенности изотензивных ОР ДАД и исчезновения гипотензивных ОР ДАД во всех группах; в группе обследованных с АГ 2 степени количество гипер- и изотензивных ОР ДАД оставалось равным (14,3%). Квалифицированные гипо- и гипертензивные ОР ДАД через 6 мес терапии не регистрировались.

До лечения пациенты со стабильной стенокардией I ФК составляли 58,4%, со II ФК – 41,6%. Пациентов с III ФК стабильной стенокардией не было. Распространенность гипо-, изо- и гипертензивных ОР САД исходно составляла 16,6; 33,5 и 8,3% для группы со стабильной стенокардией I ФК и 8,3; 8,3 и 25% для II ФК соответственно, ОР ДАД – 25; 8,4 и 25% для I ФК и 8,4; 16,6 и 16,6% для II ФК соответственно (в том числе 16% квалифицированных гипертензивных и 20% квалифицированных гипотензивных ОР ДАД). На фоне терапии наблюдалось уменьшение относительного количества пациентов со стабильной стенокардией II ФК (до 37,5%) за счет перехода в группу со стабильной стенокардией I ФК (до 62,5%). На этапах терапии в группе с I ФК отно-

Таблиця 2

Распространенность различных типов ОР ДАД ($P \pm p$, %) и клинические признаки ФП на этапах терапии амиодароном

Показатель		Этап терапии								
		Исходно			1 мес			6 мес		
		Гипо-	Изо-	Гипер-	Гипо-	Изо-	Гипер-	Гипо-	Изо-	Гипер-
Всего пациентов		26,5±8,1	40±9	33,5±8,7	37,5±11,7	50±12,1	12,5±8	0	71,5±12,5	28,5±12,5
Класс EHRA	I	0	0	8±5,4	11±7,5	0	0	0	20±9,1	10±6,8
	II	0	0	15,3±7,1	33,3±11,4	33,3±11,4	11±7,5	0	50±11,4	20±9,1
	III	30,7±9,2	30,7±9,2	15,3±7,1	11±7,5	0	0	0	0	0
Класс контроля ФП (в покое)	Жесткий (≤ 80)	7±4,9	7±4,9	7±4,9	14,2±9,6	0	14,2±9,6	0	37,5±12,5	25±11,1
	Мягкий (≤ 110)	21,6±7,9	21,6±7,9	21,6±7,9	28,7±12,5	28,7±12,5	14,2±9,6	0	12,5±8,5	25±11,1
	Вне контроля (> 110)	7±4,9	0	7±4,9	0	0	0	0	0	0
АГ, степень	1	21,4±7,8	0	14,2±6,7	33,3±11,4	33,3±11,4	11,1±7,6	0	28,6±12,5	42,8±13,7
	2	7,1±4,9	21,5±7,8	21,5±7,8	11,1±7,6	0	0	0	14,3±9,7	14,3±9,7
	3	14,2±6,7	0	0	11,1±7,6	0	0	0	0	0
Стабильная стенокардия, ФК	I	25±9	8,4±5,7	25±9	28,6±13,3	42,8±13,7	14,3±9,7	0	50±12,9	12,5±8,5
	II	8,4±5,7	16,6±7,7	16,6±7,7	14,3±9,7	0	0	0	12,5±8,5	25±11,1
СН, ФК	0	0	7,6±5,2	0	0	0	0	0	20±9,1	20±9,1
	1	15,2±7,1	0	0	25±11,1	25±11,1	12,5±8,5	0	25±9,9	0
	2	15,5±7,1	23,3±8,9	30,8±9,2	12,5±8,5	12,5±8,5	0	0	10±6,8	25±9,9
	3	0	0	7,6±5,2	12,5±8,5	0	0	0	0	0

сительное количество гипертензивных ОР САД возрастало до 25% за счет уменьшения распространенности гипотензивных ОР САД, в группе со II ФК преобладали гипотензивные ОР САД за счет снижения распространенности других групп. Распространенность изотензивных ОР ДАД в группе со стабильной стенокардией I ФК возрастала (до 50%) за счет перехода в данную группу части пациентов из группы со II ФК. Относительное количество гипертензивных ОР ДАД на фоне лечения в группе с I ФК снижалось до 12,5%. В группе со стабильной стенокардией II ФК на этапах терапии преобладали гипертензивные ОР ДАД (25%) за счет снижения распространенности изотензивных и исчезновения гипотензивных ОР. Квалифицированных ОР ДАД на этапах терапии не наблюдали.

Исходно группа СН 0 ФК составляла 7,6%, в ней регистрировались только изотензивные ОР САД и ДАД. К группе с СН I ФК относили 15,2% пациентов, II ФК – 69,6%, III ФК – 7,6%. На фоне лечения отмечалось увеличение групп СН 0 и I ФК (до 40 и 25% соответственно) за счет групп с СН II и III ФК. Распространенность гипо-, изо- и гипертензивных ОР САД для СН I ФК составляла исходно 7,6, 0 и 7,6%, для СН II ФК – 15,5; 38,6 и 15,5%, для СН III ФК – 0, 0 и 7,6% соответственно. На фоне терапии в группе СН 0 и I ФК увеличивалась распростра-

ненность изо- и гипертензивных ОР САД (по 20% для 0 ФК и 10 и 15% для I ФК соответственно). В группе СН III ФК преобладающими на этапах терапии были гипотензивные ОР САД, распространенность других типов снижалась. Распространенность различных типов ОР ДАД составляла исходно 15,2, 0 и 0% для группы СН I ФК, 15,5; 23,3 и 30,8% для II ФК, 0, 0 и 7,6% для III ФК. Квалифицированные гипотензивные ОР ДАД относились к группе СН I ФК, квалифицированные гипертензивные – к группе СН II ФК. На этапах терапии в группе с СН 0 увеличивалась распространенность изо- и гипертензивных ОР ДАД (по 20%). В группе СН I ФК наблюдались только изотензивные ОР ДАД, их распространенность возрастала на фоне лечения до 25%, в группе СН II ФК, как и исходно, преобладали гипертензивные ОР ДАД. Гипотензивные, а также квалифицированные ОР ДАД не регистрировались на фоне лечения.

Полученные нами данные о существовании различных типов ОР АД у пациентов с ФП соответствуют таковым у пациентов с синусовым ритмом [2], что свидетельствует о сохранении при ней нейрогуморальной регуляции сердца.

Как показало наше исследование, на фоне терапии амиодароном изменения распространенности различных типов ОР САД не происходило (преобладающими оставались изотензивные ОР), однако распространенность

ОР ДАД существенно менялась в сторону увеличения относительного числа изотензивных ОР.

Данных о влиянии амиодарона на частотные соотношения ОР АД у пациентов с ФП в литературе нам найти не удалось. Как показало наше исследование, амиодарон благоприятно влияет на клинические признаки ФП. На фоне лечения произошло снижение класса EHRA, степени АГ, ФК стабильной стенокардии и СН, а также уменьшилась группа вне контроля ЧЖС за счет перехода пациентов в группу мягкого контроля. Однако прием амиодарона не способствовал уменьшению распространенности менее благоприятных изо- и гипотензивных ОР АД.

Выводы

1. Исходно у пациентов с ФП изотензивные ОР САД преобладали над гипо- и гипертензивными (53, 20 и 27% соответственно) и изотензивные ОР ДАД – над гипо- и гипертензивными (40, 26,5 и 33,5% соответственно). Среди гипотензивных ОР ДАД квалифицированные ОР составляли 20%, среди гипертензивных ОР ДАД – 16%.

2. На фоне терапии амиодароном пациентов с ФП наблюдалось повышение качества контроля ЧЖС с улучшением клинических показателей системы кровообращения, однако амиодарон не оказал существенного влияния на распространенность различных типов ОР САД, а распространенность ОР ДАД смещалась в сторону менее благоприятных изотензивных.

3. Амиодарон для контроля ЧЖС и улучшения показателей системы кровообращения у пациентов с ФП можно использовать при всех типах ОР АД.

4. Представляется перспективным изучение влияния других групп антиаритмических препаратов на распространенность различных типов ОР АД и течение ФП с целью оптимизации и индивидуализации лечебных мероприятий.

Список литературы

1. Гарькавий П.О. Типи ортостатичних реакцій і показники діастолічного артеріального тиску в пацієнтів з артеріальною гіпертензією // П.О. Гарькавий, А.Ю. Єгорова, М.І. Яблучанський // Вісн. ХНУ ім. В.Н. Каразіна. – 2006. – № 738. – С. 75–79.
2. Гарькавий П.О. Типи ортостатичних реакцій систолічного артеріального тиску у пацієнтів з артеріальною гіпертензією / П.О. Гарькавий, А.Ю. Єгорова, М.І. Яблучанський // Вісн. ХНУ ім. В.Н. Каразіна, серія «Медицина». – 2007. – № 774. – С. 89–93.
3. Єгорова А.Ю. Эффективность терапии амлодипином у пациентов с артериальной гипертензией с изо- и гипертензивными типами ортостатических реакций / А.Ю. Єгорова // Медицина сьогодні і завтра. – 2009. – № 2. – С. 45–50.
4. Єгорова А.Ю. Кінцеві точки в пацієнтів старшого віку з артеріальною гіпертензією з ізо- та гіпертензивними реакціями систолічного й діастолічного артеріального тиску в ортостатичній пробі за різних типів терапії / А.Ю. Єгорова, М.І. Яблучанський // Укр. терапевт. журн. – 2010. – № 3. – С. 30–33.
5. 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.
6. 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.
7. Fan X.H. Association of orthostatic hypertension and hypotension with target organ damage in middle and old-aged hypertensive patients / X.H. Fan, K. Sun, X.L. Zhou [et al.] // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. – 2011. – № 91. – P. 220–224.
8. Fuster V., Ryd L.E., Cannom D.S. et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text // Europace. – 2006. – № 8. – P. 651–745.
9. 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.
10. 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.
11. Yatsuya H. Postural changes in blood pressure and incidence of ischemic stroke subtypes: the ARIC study / H. Yatsuya, A.R. Folsom, A. Alonso [et al.] // Hypertension. – 2011. – № 57. – P. 167–173.

Клінічні показники системи кровообігу та ортостатичні реакції артеріального тиску на етапах терапії амиодароном у пацієнтів з постійною формою фібриляції передсердь

Ю.А. Чорна

РЕЗЮМЕ. Вивчено зміни поширеності різних типів ортостатичних реакцій (ОР) артеріального тиску (АТ) та клінічних показників кровообігу в 77 пацієнтів (35 жінок, 42 чоловіків) віком $67,9 \pm 10$ років з постійною формою фібриляції передсердь (ФП) на етапах терапії амиодароном. Показано покращання якості контролю частоти шлуночкових скорочень (ЧЖС) та клінічних показників системи кровообігу, а також відсутність впливу на поширеність ОР систолічного АТ та зміщення ОР діасто-

лічного АТ в бік менш сприятливого ізотензивного типу. Зроблено висновок, що аміодарон можна використовувати для контролю ЧШС у пацієнтів з ФП.

Ключові слова: фібриляція передсердь, клінічні показники, ортостатичні реакції артеріального тиску, аміодарон, контроль частоти шлуночкових скорочень.

Clinical indices of blood circulation and blood pressure orthostatic reactions in response to Amiodarone therapy in patients with stable atrial fibrillation

Yu.A. Chorna

SUMMARY. This work provided data on changes in the prevalence of different types of orthostatic reactions (OR) of blood pressure (BP) and clinical indices of blood circulation in 77 patients (35 females, 42 males) aged 67.9 ± 10 years with stable atrial fibrillation (AF) during therapy with Amiodarone. Owing to this medication, improvements were seen in better control of ventricular heart rate (VHR) and clinical indicators of blood circulation. Still no influences were registered on the prevalence of OR of systolic BP and on the displacement of OR of diastolic BP to the side of less favorable isotensive type. In summary, the drug Amiodarone can be used for control of VHR in patients with AF.

Key words: atrial fibrillation, clinical indicators, blood pressure orthostatic reactions, Amiodarone, control of ventricular heart rate.

Адрес для переписки:

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

НОВИНИ

Прогноз сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузе: количество жировой ткани или ее распределение имеет большее значение?

Жировая ткань содержит рецепторы к более чем 20 гормонам и является местом выработки большого числа белковых и небелковых субстанций, которые оказывают значительное влияние на иммунную систему, артериальное давление, процессы свертывания крови, гликемию и ангиогенез.

Висцеральная жировая ткань отличается от подкожного жира анатомически, метаболически и по гормональному спектру. Полагают, что избыток висцерального жира является ключевым фактором, приводящим к метаболическим расстройствам.

Сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее распространенной причиной смертности среди женщин в постменопаузе, тогда как ожирение считается одним из прогностических факторов данных заболеваний.

Однако возникает вопрос, касается ли это любого типа ожирения? Согласно исследованию A. Milewicz и соавт. (Польша), наиболее значимым прогностическим фактором сердечно-сосудистых заболеваний являются особенности распределения жировой ткани, а не ее количество. Это подтверждается тем, что у 4,6% женщин в постменопаузе было обнаружено «здоровое» ожирение, в отличие от 10,1% женщин, у которых на фоне нормальной массы тела было обнаружено «метаболическое» ожирение (фенотип с повышенным отложением висцерального жира).

Были исследованы взаимоотношения между количеством жира, его распределением и различными показателями обмена в климактерии. Также было выявлено следующее: у женщин в пременопаузе распространенность данных фенотипов ожирения различается, тогда как взаимосвязь с прогностическими факторами остается на том же уровне.

Исследование половых различий в данной сфере выявило более значительные корреляции прогностических факторов сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от распределения жировой ткани у женщин в отличие от мужчин с избыточной массой тела и ожирением.

A. Milewicz. The fat mass or fat distribution is a cardiovascular diseases predictor in postmenopausal women

УДК 616.1:576.311.347:577.323:577.352.38:538.56.029.6

В.С. Потаскалова¹, М.М. Селюк², А.П. Бурлака³, М.В. Хайтович¹¹Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ²Українська військово-медична академія, Київ³Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ

Пошкодження мітохондріальної ДНК активними формами кисню у пацієнтів із серцево-судинною патологією, які працюють в умовах впливу електромагнітного випромінювання надвисокочастотного діапазону

АНОТАЦІЯ

Розглянуто вплив електромагнітного випромінювання надвисокочастотного діапазону на утворення активних форм кисню та пошкодження мітохондріальної ДНК, що є основою розвитку артеріальної гіпертензії.

Ключові слова:

електромагнітне випромінювання надвисокочастотного діапазону, мітохондріальна ДНК, активні форми кисню, артеріальна гіпертензія.

За статистичними даними, у 2009 р. в Україні патологію серцево-судинної системи було виявлено у 25,9 млн осіб, що склало 30,5% від загальної захворюваності. Основними чинниками, які зумовлюють зменшення тривалості життя та підвищення смертності населення нашої країни, в тому числі працездатного, є хронічні неінфекційні і, зокрема, серцево-судинні захворювання, частота яких становить 65,2%. У працездатних осіб в структурі смертності хвороби системи кровообігу складають 29,4%, а злоякісні новоутворення – 2,7%.

Чинниками ризику захворювань серцево-судинної системи є куріння, дисліпідемія, порушення толерантності до глюкози, цукровий діабет, вік старший за 60 років, чоловіча стать та менопауза у жінок, сімейний анамнез ранніх серцево-судинних захворювань (у жінок – до 65 років, у чоловіків – до 55), а також ожиріння, малорухливий спосіб життя, соціально-економічне положення, належність до певної етнічної раси та географічний регіон. Але окрім загальновизнаних, є низка несприятливих чинників ризику, які істотно впливають на захворюваність серцево-судинної системи. Одними з них є електричні та магнітні поля. Цілеспрямоване використання електромагнітної енергії в різноманітних галузях діяль-

ності людини призвело до того, що антропогенні електромагнітні випромінювання (ЕМВ) в десятки тисяч разів перевищують природний електромагнітний фон [3].

Електромагнітні хвилі різних частотних діапазонів набули широкого застосування в промисловості, науці, техніці, медицині, радіолокації, радіометеорології, радіонавігації, у космічних дослідженнях, ядерній фізиці та інших напрямках діяльності людини.

Упродовж останніх років продовжується вивчення впливу ЕМВ на живий організм та рівні ушкодження ДНК [1]. За результатами дослідження з вивчення дії ЕМВ на організм людини встановлено, що найбільш чутливими до дії випромінювання є нервова, імунна, ендокринна та статеві системи [8].

Доведено, що під впливом певних доз ЕМВ змінюється функціональна активність ферментів, транспортних білків, іонних каналів, виникає розрив ланцюгів ДНК, починається апоптоз. Усі зміни, що виникають в організмі людини під дією ЕМВ, насамперед стосуються деструкції ДНК, рибосом та колагену. Але найбільш чутливою до змін є мітохондріальна ДНК (мтДНК).

Мітохондрії – спеціальні органели, «головні силові станції клітин» – паличкоподібні або ниркоподібні

мембранні утворення, розмір яких варіює від 1 до 10 мкм. Еволюційно вони є бактеріями-симбіонтами, вбудованими в процесі філогенезу в ядерні клітини.

Залежно від організму, типу тканини та ступеня активності клітинного метаболізму клітини можуть містити одну або декілька тисяч мітохондрій. Клітини людини зазвичай містять 3000–5000 мітохондрій. Особливо багато їх у клітинах та частинах клітин, які беруть участь в активних процесах. Наприклад, мітохондрії зосереджені в спермі ссавців, навколо основи джгутиків, в серцевому м'язі мітохондрії оточують скоротливі елементи.

Стінка мітохондрії складається з двох біліпідних мембран, розділених простором розміром 10–20 нм, який відіграє важливу роль в окисному фосфорилуванні. Структура зовнішньої мембрани, що відмежовує органелу від гіалоплазми, є відносно простою, містить білкові включення, які роблять його проникним для молекул розміром близько 10 кД чи менше, іонів, живильних молекул, АТФ і АДФ. Внутрішня мембрана відмежовує внутрішнє середовище мітохондрії, утворюючи при цьому складки – крипти, які збільшують площу внутрішньої оболонки (рис. 1). В деяких клітинах вона утворює везикули або трубочки – трубчасто-везикулярні крипти. Внутрішня мембрана проникна тільки для кисню, вуглекислого газу та води. Внутрішнє середовище мітохондрії (мітохондріальний матрикс) має дрібнозернисту будову та містить гранули. В матриксі міститься близько 2/3 загальної кількості протеїнів мітохондрії, декілька сотень ферментів, транспортна РНК (тРНК), а також копії мітохондріального геному ДНК. Отже, мітохондрії мають власну ДНК, продукують власні РНК та білки, а також функціонують незалежно від клітини, в якій вони містяться.

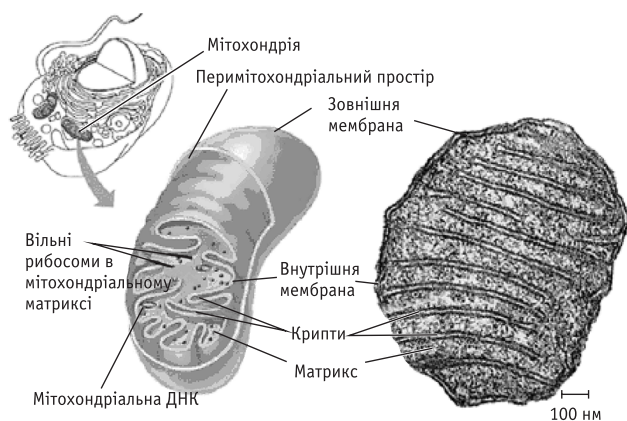


Рис. 1. Будова мітохондрії

Доведено, що широке коло захворювань супроводжується тими чи іншими проявами мітохондріальної недостатності (МН), що виявляються насамперед порушенням клітинного енергообміну як ланки патогенезу. Це пояснюється тим, що мітохондрії наявні, за виключенням еритроцитів, у всіх клітинах, тому хвороби окисного фосфорилування (ОФ) можуть спричиняти симптоми в будь-якому органі або тканині. Зміна функцій або структури мітохондрій призводить до перебудови їхнього енергетичного обміну і енергетичного обміну всієї клітини, до

зміни стану мембран мітохондрій та інших внутрішньоклітинних органел, появи хромосомних та нехромосомних мутацій. При цьому генетична природа МН може бути обумовлена як механізмами спадковості (первинна МН), так і спорадичними мутаціями в процесі онтогенезу (вторинна МН) [9].

Частота проявів МН пояснюється тим, що мтДНК дуже чутлива до мутагенних впливів. У кожній мітохондрії міститься одна хромосома, яка кодує велику кількість ферментів (13 з 69 білків, що необхідні для окисного метаболізму), і РНК, потрібні для її трансляції. МтДНК відрізняється від геномної ДНК тим, що не має інтронів, захисних гістонів і ефективної системи відновлення ДНК, тому частота її мутацій в 10 разів вища за таку ядерної ДНК. Крім того, серед причин більш частого накопичення мутацій мтДНК у порівнянні з ядерним геномом слід виділити інтенсивніший синтез мтДНК, більш високу частоту вірогідності помилок ферментів синтезу мітохондріального геному (ДНК-полімераз і репараз), ефект оксидантного стресу (ОС) – пошкодження незахищеного ядерними гістонами геному продуктами перекисного окиснення. Збільшення кількості мітохондрій в організмі компенсує якісні порушення клітинного енергообміну [13].

Ферменти матриксу розщеплюють вуглеводи та сахариди для утворення аденозинтрифосфату (АТФ). Процес аеробного дихання потребує постійного видалення надлишку енергії за рахунок зменшення кількості кисню. Потреба у кисні як акцепторі електронів є єдиною причиною дихання повітрям. Безпосередня мета дихальної та серцево-судинної системи полягає у доставці кисню до тканин та використання мітохондріями [7].

Процес синтезу АТФ у мітохондріях проходить декілька етапів. Перший з них – підготовчий – відбувається ступенево, з використанням на кожному ступені специфічних ферментів. При цьому складні органічні сполуки розщеплюються до мономерів: білки – до амінокислот, вуглеводи – до глюкози, нуклеїнові кислоти – до нуклеотидів тощо. Розрив зв'язків у цих речовинах супроводжується виділенням невеликої кількості енергії. Мономери під дією інших ферментів у подальшому можуть розпадатись до більш простих речовин – вуглецю діоксиду та води. На другому етапі (гліколіз), що відбувається в гіалоплазмі без участі кисню, кожна молекула глюкози в результаті низки ферментативних перетворень розщеплюється на дві молекули пірувату. На третьому (кисневому) етапі при наявності кисню піруват спочатку метаболізується піруватдегідрогеназою, а потім в серії мітохондріальних реакцій до CO_2 і H_2O з утворенням 36 молекул АТФ. Молекули АТФ виходять з мітохондрій і беруть участь в усіх процесах клітини, де потрібна енергія. Відрив однієї молекули фосфорної кислоти супроводжується виділенням близько 40 кДж енергії. В цьому випадку АТФ переходить в АДФ, а при подальшому відщепленні залишку фосфорної кислоти від АДФ утворюється АМФ. Кількість АТФ, що гідролізується людиною за добу до АДФ та фосфату, дорівнює в середньому 40 кг.

Також мітохондрія бере участь в продукції активних форм кисню (АФК), регуляції клітинного циклу, апоптозі, термогенезі, синтезі стероїдів і регуляції внутрішньоклітинного розподілення кальцію.

ОФ здійснюється складним поліферментним комплексом, що локалізований на внутрішній мембрані мітохондрії. В ОФ беруть участь п'ять ліпопротеїдних комплексів: НАДН – убіхінон-оксидоредуктаза (Комплекс I, МФК I); сукцинат – убіхінон-оксидоредуктаза (Комплекс II); убіхінол – цитохром-С-оксидоредуктаза (Комплекс III); цитохром С – кисень-оксидоредуктаза (Комплекс IV, цитохромоксидаза) і F_0F_1 -АТФ-синтаза (Комплекс V). Окисно-відновні реакції, що каталізуються комплексами I, III і IV, поєднані з генерацією електрохімічного потенціалу $\delta\mu^+$, а Комплекс V (АТФ-синтаза) використовує вільну енергію $\delta\mu^+$ для утворення АТФ.

АТФ-синтаза – фермент, що перетворює різницю концентрацій протонів по різні боки мембрани в енергію, яка накопичується в молекулах АТФ. АТФ-синтаза складається з двох частин – статора та ротора (рис. 2). Статор містить три альфа-субодиниці та три бета-субодиниці, які синтезують АТФ із АДФ та фосфату. До них примикає дельта-субодиниця. Всі разом вони утворюють F_1 -субодиницю. Мембрана складається з фосфоліпідів, гідрофільна частина яких спрямована у водну поверхню, а гідрофобна – знаходиться всередині мембрани, саме вони перешкоджають переміщенню заряджених часток через мембрану. Ротор складається з гамма- та епсилон-субодиниць. Ця конструкція занурена в структуру, яка містить однакові протеїни, що позначені літерою c. Статор тримається в мембрані, а ротор обертається. Енергія протона використовується на обертання ротора [5].

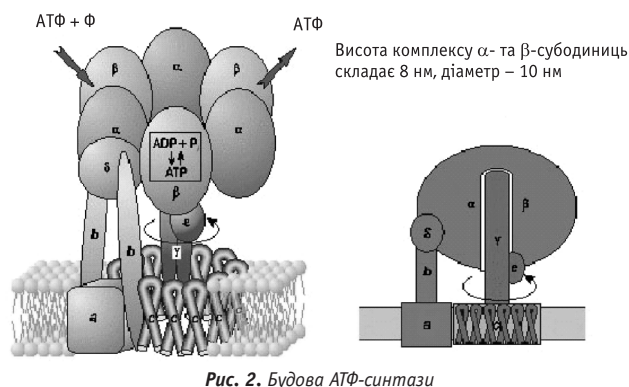


Рис. 2. Будова АТФ-синтази

За другим законом термодинаміки, під час кожної передачі деякої кількості енергії внаслідок хаотичного руху молекул виділяється тепло. Незважаючи на те, що ферменти спрямовані на збереження вільної енергії, її частина завжди вивільняється з утворенням тепла, що підтримує постійну температуру тіла.

Серед гіпотез стосовно механізмів регуляції ОФ у мітохондріях є вплив співвідношення $\text{НАД}^+\text{Н}/\text{НАД}^+$, а також регуляція на основі зміни співвідношення АТФ/АДФ, яке динамічно стимулює перехід від базового до максимального підвищення рівня кисню.

Для біологічних систем найважливішими радикалами кисню є супероксидні радикали, гідроксильний радикал та азоту оксид.

У мітохондріях концентрується більша частина окисних метаболічних шляхів, тому вони містять багато редокс-переносників, які потенційно здатні до одностороннього переносу кисню та утворення попередника АФК. Джерелами АФК у мітохондріях є такі ферменти: редуктаза цитохрому b5, моноаміноксидаза А і Б, дегідрогеназа дигідрооротату, дегідрогеназа α -гліцерофосфату, аконітаза, комплекс дегідрогенази α -кетоглутарату, сукцинатдегідрогеназа (комплекс II), Q-цикл, Комплекс I (NADH-ubiquinone oxidoreductase) (рис. 3).

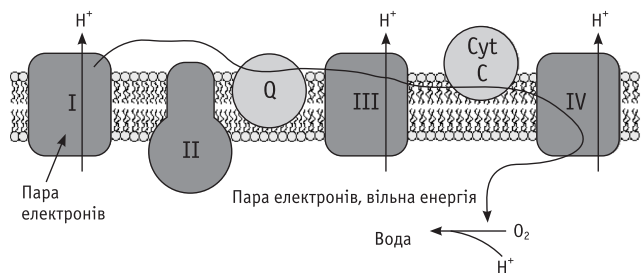


Рис. 3. Транспорт електронів через мембрану мітохондрії

Супероксид легко проникає через плазматичну мембрану через аніонний канал.

Для протидії АФК клітина та, зокрема, мітохондрія мають систему захисту. Причиною ОС є порушення в просторі і часі балансу між їхнім генеруванням та видаленням.

Антиоксиданти – це сполуки, дія яких призводить до зменшення швидкості утворення АФК та кількості продуктів реакцій, що відбуваються за їхньою участю [10]. Мітохондрії містять високі концентрації НАДН і NAD(P)H (близько 3–5 ммоль), які реагують з кисневими радикалами і азоту двоокисом, захищаючи мітохондріальні білки та ДНК від пошкоджень. У нейтралізації АФК у клітині беруть участь такі ферменти: супероксиддисмутаза (СОД), каталаза та глутатіонпероксидаза, а також низькомолекулярні антиоксиданти – вітамін С, глутатіон, сечова кислота. СОД належить до групи антиоксидантних ферментів, яка каталізує дисмутацію супероксиду у триpletний кисень (кисень в активному стані) та водню пероксид.

Каталаза – загальний фермент, наявний майже в усіх живих організмах, що контактують із киснем. Він стимулює розпад водню пероксиду на воду та кисень. Каталаза є одним з найактивніших ферментів, одна її молекула за 1 с може перетворити мільйони молекул водню пероксиду у воду та кисень. Амінокислота метіонін накопичується у білках дихального ланцюга мітохондрій, тобто виступає в якості природного антиоксиданту. В міжмембранному просторі міститься близько 0,7 мМ цитохрому С, який ефективно видаляє супероксидні радикал-аніони. Відновлені форми Q10 (коензим QH2), α -токоферол і церулоплазмін є антиоксидантами.

Внутрішньоклітинне утворення АФК – важливий фізіологічний процес. У фізіологічній кількості АФК ви-

ступують в ролі сигнальних молекул. Вони регулюють імунні процеси, функціонування серцево-судинної, ендокринної, дихальної і травної систем. Дефекти в мітохондріях призводять до розвитку дисбалансу кількості утворення та знешкодження АФК та спричиняють захворювання [2].

Відомо, що мутовані мтДНК накопичуються з віком внаслідок ОС. Генерація ендотелієм АФК є тригерним чинником, що активують МН при серцево-судинних захворюваннях. Окисне пошкодження ДНК відіграє важливу роль в патогенезі артеріальної гіпертензії, атеросклерозу та розвитку ішемічної хвороби серця [12].

Основою розвитку патологічного процесу при артеріальній гіпертензії [4] є посилення утворення АФК, що призводить до пошкодження білків, ліпідів та ДНК в клітинах. Низький рівень церулоплазміну в крові також асоціюється з артеріальною гіпертензією (рис. 4).

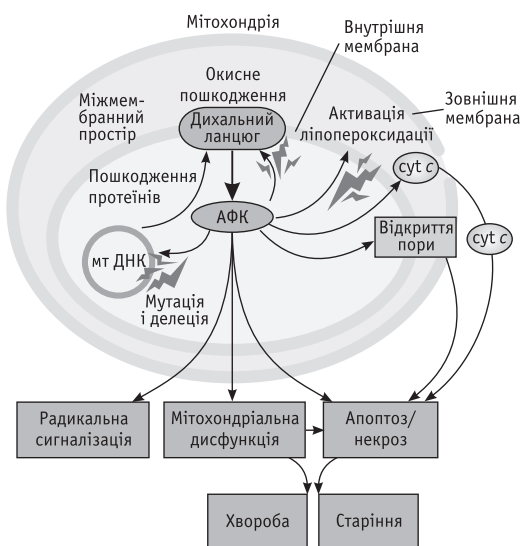


Рис. 4. Утворення АФК в мітохондрії

Утворення АФК може збільшуватись під впливом як фізіологічних речовин (гормонів, цитокінів), так і зовнішніх чинників – іонізувальне випромінювання, хімічні канцерогени, гіпоксія, ЕМВ.

Наднизькі частоти ЕМВ можуть подовжувати життя вільних радикалів та призводити до окисних пошкоджень ДНК. Існують переконливі свідчення про розвиток ОС під дією ЕМВ радіочастотного діапазону, значне підвищення мітохондріальної генерації АФК та ДНК-фрагментації [10].

Захворювання, пов'язані з впливом ЕМВ малої інтенсивності, проявляються синдромом вегетативної дисфункції з характерними суб'єктивними розладами, порушеннями функції центральної нервової та серцево-судинної систем, травного тракту, репродуктивної функції, імунного статусу, ендокринної системи [5].

Залежно від тривалості впливу ЕМВ виявлені порушення можуть носити стійкий характер та не зникати після припинення ЕМВ.

До віддалених наслідків хронічного впливу ЕМВ надвисокочастотного (НВЧ) радіочастотного діапазону

слід віднести негативний вплив на потомство та синдром раннього старіння організму.

НВЧ-опромінення навіть у відносно низьких дозах впливає на біологічні процеси. ЕМВ стимулює процеси ПОЛ і впливає на проліферацію клітин. Результати деяких досліджень свідчать про підвищення під впливом ЕМВ активності пероксидази цитохрому С. Таким чином, в доповнення до добре вивченого теплового ефекту, НВЧ-випромінювання може зумовлювати певні зміни в роботі мембранних каталізаторів, суттєво змінюючи хід реакцій, тривалий хронічний вплив ЕМВ може призвести до окисних пошкоджень ДНК. Під впливом ЕМВ НВЧ відбуваються зміни на молекулярному рівні, накопичення АФК та розвиток ОС [6], що призводить до розвитку хронічного запалення, порушення сну, виникнення депресії, метаболічного синдрому та артеріальної гіпертензії [11].

На сьогодні основні роботи з вивчення дії ЕМВ НВЧ на організм людини стосуються в основному патології нервової системи, гематологічних та імунологічних змін. Недостатньо вивченим залишається тривалий вплив ЕМВ НВЧ на розвиток атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії та особливості окисного гомеостазу.

Враховуючи усе вищевикладене, перспективним може бути вивчення ролі додаткових чинників ризику виникнення та прогресування таких захворювань серцево-судинної системи, як ішемічна хвороба серця та артеріальна гіпертензія, у пацієнтів, які зазнали хронічного впливу на організм ЕМВ НВЧ. Це дасть змогу виявляти дану патологію на більш ранніх етапах та розробити заходи профілактики як первинних, так і вторинних ускладнень.

Список літератури

1. Бурлака А.П. Радикальні форми кисню при пухлинному процесі / А.П. Бурлака, Є.П. Сидорик. – К.: Наук. думка, 2006. – С. 227. – ISBN 966-00-0463-X.
2. Первинна артеріальна гіпертензія у дітей та підлітків / Майданник В.Г., Москаленко В.Ф., Коренів М.М. та ін. – К., 2006. – С. 125–139. – ISBN 978-966-8571-33-6.
3. Сидорик Є.П. Радикальні форми кисню при хімічному канцерогенезі та антиканцерогенезі / Є.П. Сидорик, А.П. Бурлака // В кн.: Шляхи та перспективи розвитку експериментальної онкології в Україні. – К.: ДІА, 2001. – С. 53–60.
4. Хайтович М.В. Екскреція 8-оксогуаніну та 8-гидроксиіоксигуанозину як показники окисативного стресу у дітей з вегетативними дисфункціями / М.В. Хайтович, Є.П. Сидорик, А.П. Бурлака // Наук. вісн. Нац. мед. ун-ту ім. О.О. Богомольця. – 2004. – № 1–2. – С. 40–43.
5. Apocynin is not an inhibitor of vascular NADPH oxidases but an antioxidant / S. Heumuller, S. Wind, E. Barbosa-Sicard et al. // Hypertension. – 2008. – № 51. – P. 211–217.
6. Arterial hypertension exacerbates oxidative stress in early diabetic retinopathy // C.C. Pinto, K.C. Silva, S.K. Biswas et al. // Free Radical Research. – 2007. – Vol. 41, Issue 10. – P. 1151–1158.

7. Dabkowski E.R. Mitochondria-specific transgenic overexpression of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase (GPx4) attenuates ischemia/reperfusion-associated cardiac dysfunction / E.R. Dabkowski, C.L. Williamson, J.M. Hollander // *Free Radic. Biol. Med.* – 2008. – № 45. – P. 855–865.
8. Effects of mobile phones and radar radiofrequencies on the eye / R. Vignal, D. Crouzier, V. Dabouis, J.C. Debouzy // *Pathol Biol.* – 2009. – № 57 (6). – P. 8.
9. Effects of valsartan or amlodipine on endothelial function and oxidative stress after one year follow-up in patients with essential hypertension / Y. Hirooka, Y. Kimura, Y. Sagara et al. // *Clin. Exp. Hypertens.* – 2008. – № 30 (3). – P. 76.
10. Elhag M.A. Effects of electromagnetic field produced by mobile phones on the oxidant and antioxidant status of rats / M.A. Elhag, G.M. Nabil, A.M. Attia // *Pak. J. Biol. Sci.* – 2007. – № 12. – P. 4.
11. Ghafourifar P. Mitochondrial nitric oxide synthase / P. Ghafourifar, C.K. Sen // *Front Biosci.* – 2007. – № 12. – P. 1072–1078.
12. Mitochondrial dysfunction in the hypertensive rat brain: respiratory complexes exhibit assembly defects in hypertension / A. Lopez-Campistrous, L. Hao, W. Xiang et al. // *Hypertension.* – 2008. – № 51. – P. 412–419.
13. Okano H. Effects of static magnetic fields in biology: role of free radicals / H. Okano // *Front Biosci.* – 2008. – № 13. – P. 6106–6125.

Повреждение митохондриальных ДНК активными формами кислорода у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, которые работают в условиях воздействия электромагнитного излучения сверхвысокочастотного диапазона

В.С. Потаскалова, М.Н. Селиук, А.П. Бурлака, Н.В. Хайтович

РЕЗЮМЕ. Рассмотрено влияние электромагнитного излучения сверхвысокочастотного диапазона на образование активных форм кислорода и повреждение митохондриальной ДНК, которые являются основой развития артериальной гипертензии.

Ключевые слова: электромагнитное излучение сверхвысокочастотного диапазона, митохондриальная ДНК, активные формы кислорода, артериальная гипертензия.

Damage of mitochondrial DNA by active oxygen forms in patients with cardiovascular pathology working under ultra high frequency electromagnetic radiation

V.S. Potaskalova, M.N. Seliuk, A.P. Burlaka, N.V. Khaitovich

SUMMARY. This article provided data on the effects of ultra-high frequency electromagnetic radiation on the formation of active oxygen forms and on the damage of mitochondrial DNA, underlying arterial hypertension genesis.

Key words: ultra-high frequency electromagnetic radiation, mitochondrial DNA, radical oxygen species, arterial hypertension.

Адреса для листування:

Вікторія Сергіївна Потаскалова
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця
Кафедра пропедевтики внутрішньої медицини № 1
03049, Київ, Повітрофлотський просп., 9

УДК 616.12-008.46-085:612.396

А.Н. Беловол, И.И. Князькова

Харьковский национальный медицинский университет

Сердечные гликозиды в лечении сердечной недостаточности

АННОТАЦИЯ

Наиболее важной областью применения сердечных гликозидов является хроническая сердечная недостаточность (ХСН), однако по сравнению с лекарственными средствами других групп препараты данной группы занимают незначительное место в современной терапии этой патологии, что объясняется неоднозначностью действия сердечных гликозидов на течение и прогноз сердечной недостаточности. В обзоре рассмотрены результаты применения сердечных гликозидов у пациентов с различной степенью выраженности сердечной недостаточности. Продemonстрировано, что при ХСН терапия сердечными гликозидами снижает риск декомпенсации сердечной недостаточности, у части больных повышает толерантность к физической нагрузке, однако не влияет на прогноз жизни. Рассмотрены практические рекомендации по применению сердечных гликозидов у пациентов с сердечной недостаточностью.

Ключевые слова:

сердечная недостаточность, лечение, сердечные гликозиды, дигоксин.

Наиболее важной областью применения сердечных гликозидов (СГ) является хроническая сердечная недостаточность (ХСН), однако по сравнению с другими лекарственными средствами эти препараты занимают не большое место в современной терапии этой патологии, что объясняется неоднозначностью действия СГ на течение и прогноз сердечной недостаточности (СН). Эффективность СГ при этом заболевании зависит как от резервов самого сердца, так и от причин развития СН [1].

Общепризнано, что СГ являются препаратами выбора для лечения ХСН I–IV функциональных классов у больных с мерцательной аритмией [2]. Вместе с тем у пациентов с нормальной атриовентрикулярной проводимостью один дигоксин не может контролировать желудочковый ритм, особенно при физической нагрузке. Дигоксин не назначают в виде монотерапии для контроля частоты сокращения желудочков сердца у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) по двум причинам: первая – повышенный риск токсичности в высоких дозах и вторая – снижение эффективности при повышенной симпатической активности. Традиционная практика произвольного повышения дозы дигоксина для обеспечения надлежащего контроля желудочкового ритма приводит к развитию гликозидной интоксикации у большинства пациентов [3]. Вместе с тем β-адреноблокаторы могут быть более эффективными для контроля частоты сокращений желудочков особенно при физической нагрузке [4]. Для контроля частоты сокращений желудочков у пациентов с ФП и систолической дисфункцией предпоч-

тительной будет комбинация дигоксина и β-адреноблокаторов. Так, в рандомизированном исследовании у пациентов с симптоматической СН и ФП комбинация карведилола и дигоксина превосходила по эффективности монотерапию каждым из указанных лекарственных средств [5]. Под влиянием комбинированной терапии наблюдалось улучшение клинического течения СН и контрактильности левого желудочка (ЛЖ), а также достигался лучший контроль частоты сокращений желудочков сердца, чем при монотерапии карведилолом или дигоксином. Клинический опыт показал подобные результаты этой комбинации, что подтверждает целесообразность назначения дигоксина для начального контроля частоты сокращений желудочков сердца у больных с ФП и у пациентов с декомпенсацией ХСН до начала терапии β-блокатором. У пациентов с ФП и фракцией выброса (ФВ) ЛЖ ≤ 40% для длительной терапии рекомендуют β-адреноблокатор в виде монотерапии или в сочетании с дигоксином для контроля частоты сокращений желудочков сердца (и других симптомов и признаков) (класс I, уровень доказательности C) [6].

Что касается места СГ в лечении ХСН у больных с синусовым ритмом, то несмотря на более чем 200-летнюю историю применения этой группы препаратов, целесообразность терапии определили лишь в последние годы. Рассмотрим результаты некоторых из этих исследований. В ряде контролируемых и неконтролируемых клинических исследований по изучению кратковременных и долгосрочных эффектов дигоксина отмечено благопри-

ятное влияние терапии на клинический статус, функцию ЛЖ и увеличение времени нагрузки [7]. Однако в них также продемонстрированы противоречивые результаты для некоторых терапевтических конечных точек, а выводы носят довольно ограниченный характер. По сводным данным десяти небольших контролируемых исследований, выполненных в 1977–1991 гг., декомпенсация ХСН отмечалась у 30% больных, получавших плацебо, и лишь у 10% больных, леченных дигоксином, помимо диуретиков и вазодилататоров [8]. Лишь в 2 из 6 исследований дигоксин улучшал толерантность больных с ХСН к физической нагрузке [9]. Не было различий в сердечной смертности между больными, лечеными дигоксином, и больными, получавшими плацебо [10]. В исследовании по изучению эффективности ибупамина у пациентов группы контроля (большинство со II функциональным классом (ФК) по NYHA), получавших или дигоксин или диуретик, через 6 мес отмечено увеличение времени нагрузки и снижение содержания норадреналина в крови, однако не выявлено изменений по оценочной шкале тяжести СН [11]. Таким образом, применение СГ примерно втрое снижает риск декомпенсации ХСН и у части больных повышает толерантность к физической нагрузке, не оказывая, однако, влияния на прогноз жизни.

Последствия отмены дигоксина оценивали в двух проспективных многоцентровых плацебо-контролируемых исследованиях PROVED (Prospective Randomized study Of Ventricular failure and Efficacy of Digoxin) [12] и RADIANCE (Randomized Assessment of Digoxin on Inhibition of Angiotensin Converting Enzyme) [13]. В исследования включали пациентов с ХСН II и III ФК по NYHA и систолической дисфункцией ЛЖ (ФВЛЖ менее 35%). Все пациенты были с синусовым ритмом, находились в стабильном состоянии на фоне терапии ингибиторами АПФ и диуретиками (либо только диуретиками) и дигоксином. Концентрация дигоксина в сыворотке крови в обоих исследованиях в базальных условиях составила от 0,9 до 2 нг/мл, при средней дозе дигоксина 0,38 мг/сут. После отмены дигоксина в группе больных, которые начали принимать плацебо, статистически значимо нарастали симптомы СН (у 40% пациентов в исследовании PROVED и у 28% больных в исследовании RADIANCE) в отличие от тех, кто продолжал принимать дигоксин (ухудшение отмечено у 20 и 6% соответственно). Также в обоих исследованиях после отмены дигоксина продемонстрировано статистически значимое снижение переносимости физической нагрузки (оценивали по максимальной дистанции ходьбы на тредмиле), несмотря на то, что больные продолжали принимать другие препараты [13]. Однако в этих исследованиях не удалось обнаружить эффект от терапии дигоксином на выживаемость пациентов с ХСН. Следует отметить, что данных о влиянии отмены дигоксина на течение и прогноз СН у пациентов, получающих β -адреноблокаторы, недостаточно [14].

Исследования, предназначенные для других целей, также могут предоставлять некоторую информацию об эффектах дигоксина с поправкой на ретроспективный

анализ. Например, в исследовании по карведиолу ANZ (Australia/New Zealand Heart Failure Study) [15] проведен анализ влияния дигоксина у больных, получавших карведиол или плацебо. Пациенты, которым назначали дигоксин, были моложе, и, вероятно, имели больший класс тяжести ХСН по NYHA, более низкую ФВЛЖ и более высокую базальную частоту сердечных сокращений (ЧСС) по сравнению с пациентами, которым дигоксин не назначали. По влиянию на конечные точки, госпитализацию или комбинацию общей госпитализации и общей смертности дигоксин не оказывал аддитивного (или отрицательного) влияния, хотя следует отметить, что больные, принимавшие дигоксин, в базальных условиях были с более выраженной СН, что могло маскировать положительный эффект терапии.

В других клинических исследованиях назначение дигоксина было непостоянным, что ограничивает возможность окончательных выводов об эффектах дигоксина. Так, частота назначения дигоксина в базальных условиях составляла в исследовании RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) 73% [16], в VAL-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) – 67% [17] и в CHARM (Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) – 43% [18]. В исследовании AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management) [19] медикаментозная терапия первой линии для контроля ритма включала дигоксин только у 16%, дигоксин в комбинации с β -адреноблокаторами – у 14% и дигоксин в комбинации с антагонистами кальция у 14% пациентов, однако это была когорта без СН.

Затянувшиеся споры о роли дигоксина при ХСН у пациентов с синусовым ритмом должны были быть решены в большом многоцентровом контролируемом двойном слепом исследовании DIG (Digitalis Investigation Group), состоящем из двух исследований, в которых участвовало в общей сложности 302 центра в США и Канаде [20]. Основное исследование включало 6800 пациентов с документально подтвержденной ФВЛЖ 45% и менее и СН, установленной в соответствии с симптомами, признаками и/или радиографическими критериями. В дополнительном исследовании изучались эффекты дигоксина у 988 больных с ФВЛЖ более 45%. В исследовании более чем у 80% больных была ХСН II–III ФК, более половины больных ранее не получали СГ. Следует отметить, что исследование было проведено до широкого применения β -адреноблокаторов при ХСН. Пациенты были рандомизированы на прием плацебо или дигоксина (0,25 мг/сут) дополнительно к мочегонным и ингибиторам АПФ. Причем назначение ингибиторов АПФ не было обязательным, но настоятельно рекомендовалось. Дополнительную терапию применяли по усмотрению исследователя. Предшествовавшая или продолжающаяся терапия дигоксином допускалась из-за обеспокоенности исследователей, что включение пациентов, не получающих терапию дигоксином, могло бы отобрать пациентов с меньшей тяжестью СН и поэтому с последующей более низкой частотой развития событий. Таким образом, в исследование DIG также вошла группа пациентов,

которые были рандомизированы на плацебо, но ранее получали дигоксин.

Основной конечной точкой была смертность от всех причин; вторичные конечные точки включали смертность от сердечно-сосудистых событий, смертность в результате ухудшения СН и госпитализация в связи с декомпенсацией СН или другими причинами. Среди 6800 пациентов, включенных в основное исследование, не было различий по исходным характеристикам между группой, получавшей препарат, и группой плацебо. Длительность исследования составила в среднем 37 мес (в диапазоне от 28 до 58 мес). За это время умер 1181 (34,8%) пациент в группе дигоксина и 1194 (35,1%) – в группе плацебо (относительный риск 0,99; 95% ДИ от 0,91 до 1,07). Не выявлено достоверных различий по показателям смертности от всех причин и сердечно-сосудистой смертности. Отмечена тенденция к снижению смертности от СН в группе дигоксина (относительный риск 0,88; 95% ДИ от 0,77 до 1,01). Таким образом, дигоксин не оказывал влияния на прогноз больных ХСН с синусовым ритмом.

Важно отметить 6% снижение риска госпитализаций по поводу СН в группе дигоксина, с относительным риском для пациентов на дигоксине 0,72 (95% ДИ 0,66–0,79). Этот эффект был достаточно выраженным, чтобы в комбинации с конечными точками смертности оставаться по-прежнему статистически значимым. Высокий процент случаев смерти или госпитализаций вследствие СН (45,3%) отмечен у больных, ранее получавших дигоксин и рандомизированных на прием плацебо (группа отмены дигоксина) по сравнению с пациентами, которые не получали ранее (и не получили в исследовании) препарат (32%). Эффект дигоксина был подобен после коррективы (отношение рисков 0,74 и 0,77 соответственно) предшествующему приему дигоксина. Однако снижение относительного риска было большим у пациентов с ФВЛЖ менее 25% и с более выраженными симптомами СН, о чем свидетельствовал класс тяжести по классификации NYHA. Кривые выживаемости и госпитализации при СН расходились рано после рандомизации, особенно в подгруппе пациентов, в которой дигоксин был отменен, что подтверждает выводы исследований PROVED [12] и RADIANCE [13].

Отмечено увеличение случаев госпитализации в связи с предполагаемой гликозидной интоксикацией, но влияние было недостаточно большим, чтобы преодолеть общий эффект дигоксина на снижение числа госпитализаций. Госпитализации по другим причинам (включая инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию, потребность в реваскуляризации или цереброваскулярное событие) не отличались в группе дигоксина и плацебо. В целом, отмечено почти 10% снижение общей частоты госпитализации от сердечно-сосудистой патологии (1694, или 49,9% в сравнении с 1850, или 54,4%), а также уменьшение числа каждого пациента, получавшего дигоксин. Тем не менее в группе плацебо отмечено меньше случаев смерти от других сердечно-сосудистых событий. Этот показатель включал факты смерти вследствие аритмий без декомпенсации СН и смертность от ИБС и кардиохирур-

гических вмешательств. Внегоспитальная смертность предположительно из-за аритмии предварительно не выделялась конечной точкой, и эти данные не выделялись в отдельную группу и не были опубликованы.

Отмечено, что наиболее благоприятные эффекты наблюдались у пациентов группы высокого риска, в частности, с ФВЛЖ менее 25%, дилатацией камер сердца и с III или IV ФК ХСН по NYHA. Также большая эффективность отмечена у больных с неишемической этиологией СН [21]. Однако при рассмотрении комбинированной конечной точки, включающей смертность и госпитализацию, дигоксин был также эффективен у больных с ФВЛЖ от 50 до 45% ишемической этиологии с меньшими размерами сердца и с I и II ФК по NYHA [21]. Несмотря на то, что дигоксин не влиял на смертность, эти результаты имеют важное значение.

Среди пациентов с зарегистрированными уровнями дигоксина более 88% были в пределах терапевтического диапазона от 0,5 до 2 нг/мл через 1 мес терапии. Установлено, что сывороточная концентрация, измеренная через 1 мес после рандомизации, коррелирует с исходами [22]. По концентрации дигоксина в сыворотке крови было проведено разделение на три диапазона: от 0,5 до 0,8, от 0,9 до 1,1 и выше 1,2 нг/мл. Частота смертности от всех причин была меньше в самом низком диапазоне доз у леченых пациентов, а при сравнении с плацебо продемонстрировано, что при наименьшем содержании препарата в сыворотке крови отмечается благоприятный профиль смертности, который также сохранялся после коррективы при многофакторном анализе. Пациенты с самой низкой концентрацией дигоксина в сыворотке крови, как и ожидалось, реже госпитализировались по поводу предполагаемой гликозидной интоксикации. Эти выводы представляют косвенные доказательства в поддержку концепции о том, что основным механизмом действия, способствующим эффективности дигоксина, является его нейрогормональные свойства, и что это влияние достигается при более низкой сывороточной концентрации дигоксина. Несмотря на уменьшение случаев госпитализации, в исследовании DIG не удалось показать влияние на качество жизни [23] пациентов, имевших сходные базальные характеристики.

В целом длительная терапия дигоксином (до 0,25 мг/сут) не оказывала существенного влияния на общую смертность и смертность от сердечно-сосудистых причин, но приводила к достоверному уменьшению случаев госпитализации, связанной с обострением ХСН, на 28% на протяжении трех лет от начала лечения.

В двух *post hoc*-анализах исследования DIG проведена оценка влияния дигоксина на смертность в зависимости от пола и наличия почечной дисфункции. S. Rathore и соавторы [22] провели сравнение воздействия дигоксина на смертность у мужчин и женщин. В исследовании женщины, как правило, были старше по возрасту, с более тяжелой СН и большим числом коморбидных состояний, чем мужчины. При многофакторном анализе дигоксин у женщин ассоциировался со значительно более высоким риском смерти (отношение риска по сравнению с плацебо

1,23; 95% ДИ 1,02–1,47), но не оказывал значительного влияния у мужчин (отношение риска 0,93; 95% ДИ 0,85–1,02). М. Shlipak и соавторы [24] показали, что снижение почечной функции, о чем свидетельствует снижение скорости клубочковой фильтрации или повышение уровня креатинина в сыворотке крови, значительно повышает риск смертности от всех причин у больных с СН. Пациенты с высокими уровнями креатинина в сыворотке крови получали самые низкие дозы дигоксина, но у них отмечены наиболее высокие сывороточные концентрации дигоксина. Однако влияние дигоксина на смертность от всех причин и комбинированную точку смертности от всех причин плюс госпитализации в связи с декомпенсацией СН было сопоставимым по скорости клубочковой фильтрации во всех группах.

Таким образом, врач может рассмотреть возможность назначения дигоксина для улучшения симптомов и клинического состояния пациентов с ХСН в комбинации с диуретиками, ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина II, β -блокаторами и антагонистами альдостерона. Отмечено, что на фоне терапии дигоксином снижалась частота случаев госпитализации и улучшалась переносимость физических нагрузок у пациентов с симптоматической СН и дисфункцией ЛЖ [25]. Дигоксин можно назначать больным с сохраненным синусовым ритмом, у которых неэффективно применение ингибиторов АПФ и β -адреноблокаторов. Кроме того, врач может отложить назначение дигоксина, пока не будет получен ответ на терапию ингибитором АПФ и/или антагонистом рецепторов ангиотензина II и β -адреноблокатором и инициировать лечение дигоксином при сохранении симптоматики СН. Использование дигоксина следует избегать у пациентов со значительной синусовой или атриовентрикулярной блокадой при отсутствии постоянного электрокардиостимулятора. Препарат следует использовать осторожно с другими лекарственными средствами, которые угнетают функцию синусного или атриовентрикулярного узла. В связи с ограниченностью клинических данных по применению дигоксина при диастолической дисфункции этот препарат не рекомендуется пациентам с СН и сохраненной систолической функцией ЛЖ.

В исследовании SPRINT [26] по изучению эффективности нифедипина у больных после инфаркта миокарда (ИМ) применение дигоксина ассоциировалось со значительным повышением смертности. Этот вывод сохранялся даже после учета повышенной распространенности коморбидных состояний у пациентов, получавших дигоксин, хотя в исследование не включали пациентов с симптоматической СН, у которых можно было бы ожидать благоприятное влияние терапии дигоксином.

Сердечная недостаточность и ИМ. Результаты исследований на животных свидетельствуют о том, что дигоксин может усилить аритмию и увеличивать некроз миокарда в условиях экспериментальной ишемии миокарда [26]. На модели собак показано, что дигоксин может увеличить потребность миокарда в кислороде [27] и увеличить размер и тяжесть ИМ [28]. Продемонстри-

ровано, что у собак после ИМ миокард ЛЖ может быть более чувствительным к дигоксину, особенно в плане аритмогенного эффекта, в частности, развития жизнеугрожающих аритмий [29]. Оценка взаимосвязи между использованием дигоксина и смертностью после ИМ проведена в ряде исследований. Однако эти исследования следует интерпретировать с осторожностью, так как большинство из них – post hoc-анализ завершенных клинических исследований, в которых применение дигоксина было нерандомизированным. Так, дигоксин получали пациенты, часто имеющие тяжелую сопутствующую патологию по сравнению с группой плацебо. Кроме того, в целом пациенты не получали оптимального лечения СН, включающего ингибиторы АПФ и β -адреноблокаторы. В некоторых из ранних исследований отмечено, что дигоксин повышал риск смерти после ИМ, однако этот риск снижался или устранялся после корректировки по другим коморбидным состояниям [30]. Тем не менее в ряде исследований отмечено, что применение дигоксина оставалось независимым фактором риска повышения смертности после ИМ [31]. Предполагалось, что это может быть связано с повышением дозы препарата [26], однако эта теория не была подтверждена. Доказательства в поддержку использования дигоксина после ИМ противоречивы. В настоящее время отсутствуют рекомендации по применению дигоксина у пациентов после ИМ. Решение относительно использования дигоксина у пациентов после ИМ должно быть принято в зависимости от соотношения польза/риск, хотя исследователи признают, что безопасность дигоксина у этих пациентов сомнительна [26].

Практические рекомендации по применению сердечных гликозидов. В клинической практике применение дигоксина в большинстве случаев в дозе 0,125–0,25 мг в день (в дополнение к стандартной терапии) показано пациентам с ХСН II–IV ФК по NYHA с систолической дисфункцией (ФВЛЖ $\leq$ 40%) при отсутствии противопоказаний [6]. При этом Европейское общество кардиологов (ESC) присваивает применению дигоксина у больных с ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ и синусовым ритмом уровень доказательности А, тогда как Американская коллегия кардиологов и Американская ассоциация кардиологов (ACC/АНА) – уровень В. И ESC, и ACC/АНА дают класс рекомендаций IIa. При этом следует отметить, что в предыдущей версии рекомендаций ACC/АНА 2001 г. сердечные гликозиды имели класс I. Различия по уровням доказательности легко объяснить. Имеются несколько метаанализов рандомизированных исследований относительно применения дигоксина, поддерживающих уровень доказательности А, хотя, конечно, данные, использовавшиеся в них, главным образом исходят из исследования DIG. Возможно, комитет ACC/АНА не рассматривал некоторые метаанализы как более информативные по сравнению с единственным большим рандомизированным исследованием исходов, проведенным с этим препаратом [32]. Класс рекомендаций II означает, что нет единодушного мнения специалистов о применении и пользе какого-либо вида

лечения. Имеются доказательства, что дигоксин улучшает симптомы и снижает риск декомпенсации и частоту госпитализаций. Имеющаяся несогласованность рекомендаций по дигоксину связана с различным уровнем доказательности (А или В) и вряд ли повлияет на лечение больных.

В настоящее время отсутствуют доказательства по применению дигоксина у пациентов с бессимптомной дисфункцией ЛЖ и синусовым ритмом (класс III, уровень доказательности С).

При наличии мерцания предсердий, согласно рекомендациям ESC, сердечные гликозиды показаны при ХСН любой степени выраженности при наличии или отсутствии левожелудочковой СН. Сердечные гликозиды замедляют желудочковый ритм, что улучшает работу сердца и уменьшает выраженность симптомов (уровень доказательности В, класс рекомендаций I). Однако комбинация сердечных гликозидов и β -адреноблокаторов эффективнее для больных с мерцанием предсердий, чем любой из этих препаратов по отдельности (уровень доказательности В, класс рекомендаций IIa) [6].

В рекомендациях АСС/АНА подчеркивается, что, хотя дигоксин рутинно назначается больным с ХСН и постоянной формой фибрилляции предсердий, β -адреноблокаторы обычно более эффективны для контроля ЧСС при их назначении совместно с дигоксином, особенно при нагрузке. Так как β -адреноблокаторы улучшают выживаемость и могут быть эффективны для контроля ЧСС при изолированном назначении, АСС/АНА рекомендуют рассматривать дигоксин у этих больных лишь как дополнительный препарат для контроля ЧСС [4].

Следует отметить, что применение дигоксина в низких дозах (0,125–0,25 мг/сут) позволяет достоверно снижать риск смерти больных с ХСН и синусовым ритмом на 6% и риск обострений ХСН на 30%, что делает отказ от применения этого препарата в лечении ХСН совершенно необоснованным.

Важным является то обстоятельство, что мощное положительное инотропное действие сердечных гликозидов проявляется при их применении в высоких дозах (для дигоксина более 375 мг/сут), однако это чревато развитием интоксикации и негативным влиянием на прогноз (уровень доказательности А). Поэтому дигоксин у больных с ХСН всегда должен применяться в низких дозах (до 0,25 мг, для больных с массой тела более 85 кг – до 0,375 мг), в которых он действует преимущественно как нейрогуморальный модулятор и оказывает слабое положительное инотропное действие [1, 3]. В рекомендациях по диагностике и лечению ХСН ESC констатируется, что поддерживающую дозу 0,25 мг один раз в сутки обычно назначают взрослым с нормальной функцией почек.

У пациентов пожилого возраста, а также при нарушении функции почек следует использовать сниженную дозу 0,125 мг или 0,0625 мг один раз в сутки. Перед началом лечения всегда следует определять уровень калия в плазме крови и оценить состояние функции почек. При почечной недостаточности суточная доза дигоксина должна быть пропорционально снижена [6].

Особая осторожность требуется при применении дигоксина у больных с коронарной патологией и стенокардией. При этом рекомендуется сочетать дигоксин с β -адреноблокатором [4].

Таким образом, при ХСН сердечные гликозиды улучшают клиническую симптоматику, снижают заболеваемость (число госпитализаций в связи с обострением ХСН) и не влияют на прогноз больных. Особенно это важно у пациентов с ИБС (постинфарктным кардиосклерозом) и синусовым ритмом, которым дигоксин следует назначать с особой осторожностью и только при наличии строгих показаний. Независимо от того, когда начинается лечение дигоксином, необходимо позаботиться об оптимальной дозе и мониторинговании состояния пациента для предупреждения развития побочных эффектов.

Список литературы

1. Чазов Е.И. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: Рук. для практикующих врачей / Под общ. ред. Е.И. Чазова, Ю.Н. Беленкова. – М.: Литера, 2005. – 972 с.
2. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності у дорослих / Л.Г. Воронков, К.М. Амосова, А.Е. Багдій та ін. – К., 2009. – С. 4–22.
3. Малая Л.Т. Хроническая сердечная недостаточность / Л.Т. Малая, Ю.Г. Горб. – Х.: Торсинг, 2002. – 768 с.
4. 2009 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation / S.A. Hunt, W.T. Abraham, M.H. Chin et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 53 (15). – P. e1–e90.
5. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? / A.U. Khand, A.C. Rankin, W. Martin et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 42 (11). – P. 1944–1951.
6. Task Force Members, Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 29 (19). – P. 2388–2442.
7. Rahimtoola S.H. The use of digitalis in heart failure / S.H. Rahimtoola, T. Tak // Curr. Prob. Cardiol. – 1996. – Vol. 21. – P. 787–853.
8. Captopril-Digoxin Multicenter Research Group. Comparative effects of therapy with captopril and digoxin in patients with mild to moderate heart failure // JAMA. – 1988. – Vol. 259. – P. 539–544.

9. A comparison of oral milrinone, digoxin, and their combination in the treatment of patients with chronic heart failure / R. DiBianco, R. Shabetai, W. Kostuk et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1989. – Vol. 320. – P. 677–683.
10. Gheorghiade M. Review of randomized trials of digoxin therapy in patients with chronic heart failure / M. Gheorghiade, B. Zarowitz // *Amer. J. Cardiol.* – 1992. – Vol. 69. – P. 48G–63G.
11. Heart rate variability in patients with mild to moderate heart failure: effects on neurohormonal modulation by digoxin and ibopamine / J. Brouwer, D.J. Van Veldhuisen, A.J. Manintveld et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1995. – Vol. 26. – P. 983–990.
12. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial / B.F. Uretsky, J.B. Young, E. Shahidi et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1993. – Vol. 22. – P. 955–962.
13. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors / M. Packer, M. Gheorghiade, J.B. Young et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 329. – P. 1–7.
14. Digoxin with drawal in patients with dilated cardiomyopathy following normalization of ejection fraction with beta blockers / N.W. Shammas, M.L. Harris, D. McKinney et al. // *Clin. Cardiol.* – 2001. – Vol. 24 (12). – P. 786–787.
15. Effect of concomitant digoxin and carvedilol therapy on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure / E.J. Eichhorn, M.A. Lukas, B. Wu et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2000. – Vol. 86 (9). – P. 1032–1035.
16. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators / B. Pitt, F. Zannad, W.J. Remme et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341. – P. 709–717.
17. Cohn J.N. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure / J.N. Cohn, G. Tognoni // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345. – P. 1667–1675.
18. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM overall programme / M.A. Pfeffer, K. Swedberg, C.G. Granger et al. CHARM Investigators and Committees // *Lancet.* – 2003. – Vol. 362. – P. 759–766.
19. The Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation / B. Olshansky, L.E. Rosenfeld, A.L. Warner et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 43 (7). – P. 1201–1208.
20. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 336. – P. 525–533.
21. Riaz K. Digoxin use in congestive heart failure. Current status / K. Riaz, A.D. Forker // *Drugs.* – 1998. – Vol. 55. – P. 747–758.
22. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure / S.S. Rathore, J.P. Curtis, Y. Wang et al. // *JAMA.* – 2003. – Vol. 289. – P. 871–878.
23. The effect of digoxin on the quality of life in patients with heart failure / E. Lader, D. Egan, S. Hunsberger et al. // *J. Card. Fail.* – 2003. – Vol. 9 (1). – P. 4–12.
24. Renal function, digoxin therapy, and heart failure outcomes: Evidence from the Digoxin Intervention Group / M.G. Shlipak, G.L. Smith, S.S. Rathore et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2004. – Vol. 15. – P. 2195–2203.
25. Heart Failure Society of America Committee Members. Heart Failure Society of America Practice Guidelines: HFSA Guidelines for the management of patients with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction-pharmacological approaches // *J. Card. Fail.* – 1999. – Vol. 5. – P. 357–382.
26. Digoxin and mortality in survivors of acute myocardial infarction: observations in patients at low and intermediate risk. The SPRINT Study Group. Secondary Prevention Reinfarction Israel Nifedipine Trial / J. Leor, U. Goldbourt, S. Behar et al. // *Cardiovasc. Drug Ther.* – 1995. – Vol. 9. – P. 609–617.
27. The effect of ouabain on nutritional circulation and regional myocardial blood flow / G.J. Gross, D.C. Wartier, H.F.B. Hardman et al. // *Am. Heart J.* – 1977. – Vol. 93. – P. 487–495.
28. Lynch J.J. Effect of digoxin on the extent of injury and the severity of arrhythmias during acute myocardial infarction in the dog / J.J. Lynch, B.R. Lucchesi // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1988. – Vol. 11. – P. 193–203.
29. Iesaka Y. Susceptibility of infarcted canine hearts to digitalis-toxic ventricular tachycardia / Y. Iesaka, A. Kazutaka, A.J. Gosselin // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1983. – Vol. 2. – P. 45–51.
30. Digoxin therapy and mortality after myocardial infarction. Experience in the MILIS study / J.E. Muller, Z.G. Turi, P.H. Stone et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1986. – Vol. 314. – P. 265–271.
31. The effects of digitalis on survival in high-risk patients with coronary artery disease. The Coronary Artery Surgery Study (CASS) / T.J. Ryan, K.R. Bailey, C.H. McCabe et al. // *Circulation.* – 1983. – Vol. 67. – P. 735–741.
32. McMurray A. Digoxin and heart failure / A. McMurray // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355. – P. 69–70.

Серцеві глікозиди в лікуванні серцевої недостатності

О.М. Біловол, І.І. Князькова

РЕЗЮМЕ. Найважливішою сферою застосування серцевих глікозидів є хронічна серцева недостатність (ХСН), проте в порівнянні з іншими лікарськими засобами препарати цієї групи займають незначне місце в сучасній терапії цієї патології, що пояснюється неоднозначністю дії серцевих глікозидів на перебіг і прогноз серцевої недостатності. У огляді наведено результати застосування серцевих глікозидів у пацієнтів з різним ступенем вираженості серцевої недостатності. Продемонстровано, що при ХСН терапія серцевими глікозидами знижує ризик декомпенсації серцевої недостатності, у частини хворих підвищує толерантність до фізичного навантаження, проте не впливає на прогноз життя. Розглянуто практичні рекомендації щодо застосування серцевих глікозидів у пацієнтів із серцевою недостатністю.

Ключові слова: *серцева недостатність, лікування, серцеві глікозиди, дигоксин.*

Cardiac glycosides in heart failure

A.N. Belovol, I.I. Knyazkova

SUMMARY. The most important field of application of cardiac glycosides is the chronic heart failure. Yet, in comparison with other medications of this group, cardiac glycosides occupy an insignificant place in modern therapy of this pathology. The reason is that cardiac glycosides produce ambiguous influences on the course and prognostication of heart failure. This work reviews the results of clinical trials of cardiac glycosides in patients having a varying disease pronouncement. As has been found in this study, due to the use of above-said cardiac glycosides therapy the risk of heart failure decompensation was reduced in patients with heart failure. In some cases there was an observation of the increase of tolerance to physical work loading. Although no effects on life prognosis were registered. Certain practical recommendations regarding treatment of patients with heart failure are given.

Key words: *heart failure, treatment, cardiac glycosides, digoxin*

Адрес для переписки:

Ирина Ивановна Князькова
Харьковский национальный медицинский университет
61022, Харьков, пр-т Ленина, 4

НОВИНИ

Приливы связаны с более высокими уровнями холестерина

Результаты исследования были представлены на 22-м годовом собрании Североамериканского Общества Менопаузы.

Ученые наблюдали за более чем 3000 женщин в течение семи лет во время менопаузального перехода.

После учета различных факторов риска сердечных заболеваний авторы обнаружили, что приливы и в меньшей степени ночная потливость предсказывали более высокие уровни холестерина. Чем больше приливов имели женщины, тем выше были уровни холестерина ЛПНП и ЛПВП.

Так как повышение ЛПНП – главный фактор риска сердечных приступов и инсультов, а высокие уровни ЛПВП ассоциируются с понижением риска этих событий, значение результатов остается неясным, говорят ученые.

«Я думаю, что приливы и ночная потливость говорят нам кое-что о женском сердечно-сосудистом риске и здоровье, но также вероятно, что это сообщение весьма смешано», – говорит доктор Ребекка С. Тарстон (University of Pittsburgh).

Анализ включал 3201 женщину в возрасте от 42 до 52 лет, которые были зарегистрированы в «Study of Women's Health Across the Nation» (SWAN).

Вначале исследования и каждый год оценивали липидный профиль, включая уровни ЛПНП, ЛПВП, триглицериды, и аполипопротеины ApoE и ApoA.

У женщин с высокой частотой приливов были значительно повышены уровни ЛПНП, ЛПВП, триглицеридов, ApoE, и ApoA, чем у женщин, не имевших приливов. Эта ассоциация сохранялась даже после учета других факторов риска повышенных уровней холестерина, включая возраст и массу тела.

<http://www.webmd.com/menopause/news/20110921/hot-flashes-may-be-linked-to-higher-cholesterol>

УДК 616.12-008.331.1-008.318-073.432.19:616.379-008.64

Л.В. Журавлева, И.А. Ильченко

Харьковский национальный медицинский университет

Особенности развития аритмий при гипертонической болезни в зависимости от изменения геометрической модели сердца и наличия сахарного диабета

АННОТАЦИЯ

Обследованы пациенты с гипертонической болезнью (ГБ), сахарным диабетом 2-го типа (СД-2) и сочетанием этих заболеваний в целях определения нарушений ритма и установления взаимосвязи выявленных аритмий с типом ремоделирования миокарда. Установлено, что у больных с гипертрофическими типами ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) преобладают желудочковые нарушения ритма, тогда как при негипертрофических типах ремоделирования сердца чаще регистрируют наджелудочковые аритмии.

У больных с СД-2 чаще отмечаются бессимптомные нарушения ритма, что, вероятно, обусловлено развитием автономной вегетативной нейропатии.

Сочетание ГБ и С-2 ведет к формированию и прогрессированию концентрической гипертрофии ЛЖ и значительно повышает риск развития желудочковых нарушений ритма.

Гипертрофическое ремоделирование ЛЖ при ГБ в сочетании с СД-2 является прогностически неблагоприятным в отношении развития желудочковой экстрасистолы, а также в формировании наджелудочковых аритмий, в том числе пароксизмальной фибрилляции предсердий.

Ключевые слова:

аритмии, гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2-го типа, ремоделирование миокарда.

Повышенное артериальное давление (АД) регистрируется у 20–30% взрослого населения в общей популяции и существенно влияет на продолжительность и качество жизни. Известно, что распространенность артериальной гипертензии (АГ) значительно повышается с возрастом и составляет от 10% в возрасте 18–29 лет достигая 50–70% в 50–60-летнем возрасте [2].

Среди больных с АГ сахарный диабет (СД) отмечается в 2–3 раза чаще, чем без АГ. У половины больных 50-летнего возраста, у которых впервые выявляют СД, диагностируют и АГ. К 75 годам распространенность АГ среди больных СД увеличивается еще больше и достигает 65% [3, 5].

Актуальность проблемы лечения пациентов с АГ при наличии СД обусловлена несколькими факторами: широкой распространенностью этих заболеваний, частым их сочетанием, неблагоприятным взаимным влиянием, а также огромной медико-социальной значимостью развивающихся осложнений [3, 4].

Течение АГ у больных СД характеризуется рядом особенностей: очень часто отмечается высокое пульсовое АД, что обусловлено увеличением жесткости артерий среднего и крупного диаметра и является предиктором неблагоприятного прогноза. Доказано, что повышение пульсового АД на 10 мм рт. ст. коррелирует с ростом смертности на 20% [14]. Сочетание АГ и СД повышает риск развития не только макроваскулярных осложнений – инсульта, инфаркта миокарда, внезапной смерти, атеросклероза периферических сосудов, но и микроваскулярных – ретинопатии, нефропатии и нейропатии [5].

Изменение геометрической модели сердца происходит как при повышении АД, так и при наличии СД. У больных с СД 2-го типа (СД-2) даже при отсутствии АГ наблюдается увеличение левого желудочка (ЛЖ), обусловленное гипертрофией кардиомиоцитов и ростом интерстициального компонента. В условиях сочетания СД-2 с АГ присоединение гемодинамического фактора может привести к ремоделированию ЛЖ [9, 10, 13].

Развивающаяся при АГ гипертрофия ЛЖ ведет к увеличению массы миокарда (ММ), которое на начальных этапах развития рассматривается как компенсаторная реакция на повышение АД и способствует поддержанию систолической функции сердца и нормализации его внутримиекардиального напряжения. По мере прогрессирования заболевания, гипертрофия ЛЖ утрачивает компенсаторное значение и становится важным независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений, которые возрастают пропорционально степени увеличения ММ [1, 7].

При АГ совокупность гемодинамических и негемодинамических факторов способствует развитию ремоделирования сердца (РС). Предложенная классификация ремоделирования ЛЖ у больных с АГ включает 4 типа геометрических моделей в зависимости от относительной толщины стенки (ОТС) ЛЖ и индекса ММ: нормальная модель сердца (НМ), эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (ЭГ ЛЖ), концентрическая гипертрофия ЛЖ (КГ ЛЖ) и концентрическое ремоделирование ЛЖ (КР ЛЖ). Соответственно к гипертрофическим типам РС относятся КГ и ЭГ, к негипертрофическим – КР [1].

Целью исследования было определение нарушений ритма сердца и установление взаимосвязи выявленных аритмий с изменениями геометрической модели сердца и наличием СД у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ).

Материалы и методы исследования

Обследованы 53 больных, находившихся на лечении в кардиологическом и эндокринологическом отделениях Областной клинической больницы г. Харькова. Критериями включения в исследование были наличие у пациентов ГБ II стадии (АГ 2–3-й степени) и СД-2 в стадии субкомпенсации. Обследование и лечение больных проводили в соответствии с утвержденными стандартами (Приказ МЗ Украины № 436 от 03.07.06 г.; Рекомендации Украинской ассоциации кардиологов, Украинской ассоциации эндокринологов, ESC, EASD, 2011 г.). Всем больным проводили также общепринятые клинические исследования. Состояние компенсации углеводного обмена оценивали по колебаниям гликемии в течение суток – гликемическому профилю (автоматическим анализатором Chem Well) и уровню гликозилированного гемоглобина (HbA1c) хроматографическим методом. Всем больным были проведены инструментальные исследования: эхокардиографическое (эхоКГ) исследование сердца на аппарате Toshiba -SSH-60 А (Япония) по стандартной методике в М- и В-режимах с использованием рекомендаций Американского эхокардиографического общества [10], суточное мониторирование электрокардиограммы (СМЭКГ) – с помощью системы кардиомониторирования «РИТМ» (Украина) и суточное мониторирование АД (СМАД) – регистратором «MEDITECH» (Венгрия).

С учетом преимущественно нормального распределения показателей данные приведены в формате $M \pm m$. Статистический анализ различий между группами проводили с помощью критерия Стьюдента. При сравнении долей использовали Хи-квадрат с поправкой Йетса. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Полученные данные сравнивали с результатами обследования 14 практически здоровых добровольцев, составивших группу контроля (7 мужчин и 7 женщин, средний возраст – $47,5 \pm 2,5$ года, HbA1c – $4,6 \pm 0,4\%$).

Результаты исследования и их обсуждение

Больные были разделены на 3 группы по нозологическим формам: 1-я группа – 18 пациентов с ГБ (9 мужчин и 9 женщин; средний возраст – $56,3 \pm 3,5$ года, длительность ГБ $10,2 \pm 4,3$ года); 2-я группа – 16 больных с СД-2 (7 мужчин и 9 женщин; средний возраст – $51,5 \pm 2,7$ года, длительность СД $6,2 \pm 3,3$ года; HbA1c – $8,7 \pm 1,1\%$); 3-я группа – 19 пациентов (10 мужчин и 9 женщин с ГБ и СД-2; средний возраст – $54,3 \pm 2,8$ года, длительность ГБ $10,5 \pm 4,2$ года; СД-2 $6,2 \pm 3,4$ года; HbA1c – $8,2 \pm 1,2\%$).

При анализе показателей эхоКГ (табл. 1) были установлены изменения, имевшие определенные особенности в различных группах больных.

Геометрическую модель ЛЖ оценивали по показателям ОТС ЛЖ и индекса ММ ЛЖ [7, 16, 17]. При индексе ММ ЛЖ <показателей контрольной группы и ОТС ЛЖ <0,45 оценивали как НМ ЛЖ. При индексе ММ ЛЖ >показателей контроля и ОТС ЛЖ <0,45 рассматривали как ЭГ ЛЖ. При индексе ММ ЛЖ >данных группы контроля и

Таблица 1

ЭхоКГ-показатели у больных обследованных групп в сравнении с контролем ($M \pm m$)

Показатель	Контроль (n=14)	1-я группа (n=18)	2-я группа (n=16)	3-я группа (n=19)
КДОлж, мл	$98,5 \pm 4,3$	$148,6 \pm 3,8^{\#}$	$136,8 \pm 4,2^{* \#}$	$154,5 \pm 4,9^{\#}$
КСОлж, мл	$38,4 \pm 2,2$	$51,7 \pm 2,4^{* \#}$	$48,8 \pm 3,6^{\#}$	$67,0 \pm 3,1^{\#}$
ФВ, %	$64,4 \pm 4,2$	$62,8 \pm 3,8$	$57,2 \pm 4,2$	$54,6 \pm 5,3$
ТЗСлж, мм	$8,4 \pm 0,4$	$13,8 \pm 1,2^{\#}$	$11,4 \pm 1,4^{\#}$	$12,6 \pm 1,1^{\#}$
ТМЖП, мм	$8,2 \pm 0,6$	$13,6 \pm 1,8^{\#}$	$11,8 \pm 1,2^{\#}$	$12,5 \pm 1,2^{\#}$

Примечания: КДОлж – конечный диастолический объем ЛЖ, вычисленный по формуле L. Teicholz et al.; КСОлж – конечный систолический объем ЛЖ, вычисленный по формуле L. Teicholz et al.; ФВ – фракция выброса; ТЗСлж – толщина задней стенки ЛЖ в диастолу; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу; * – $p < 0,05$, статистическая значимость отличий от 3-й группы; $\#$ – $p < 0,05$, статистическая значимость отличий от группы контроля.

ОТС ЛЖ > 0,45 – как КГ ЛЖ. При индексе ММ ЛЖ < контрольных значений и ОТС ЛЖ > 0,45 оценивали как КР ЛЖ [17]. Результаты обследования больных представлены в табл. 2.

Гипертрофию миокарда ЛЖ диагностировали при показателях индекса ММ ЛЖ более или равных 125 г/м² для мужчин и 110 г/м² для женщин [16].

Таблица 2

Показатели геометрической модели сердца у обследованных больных в сравнении с контролем (М±m)

Геометрическая модель сердца	Индекс ММ ЛЖ, г/м ²	ОТС ЛЖ, у.е.
Контроль (n=14)	69,4±5,2*	0,42±0,03
НМ	75,2±3,2*	0,43±0,04
ЭГ	116,5±12,2	0,44±0,06
КГ	128,4±11,6	0,51±0,04
КР	76,3±4,2*	0,49±0,05

Примечание: * – $p < 0,05$, статистическая значимость отличий от моделей ЭГ КГ.

В результате проведенных исследований у большинства обследованных пациентов с ГБ и СД-2 выявлены изменения геометрической модели сердца. Однако имелись определенные особенности РС в каждой группе больных.

Установлено, что в 1-й группе у большинства пациентов отмечалось изменение геометрической модели ЛЖ. Доминировали больные с КГ ЛЖ (51% – 9 пациентов). ЭГ ЛЖ была выявлена у 22% (4 пациента), КР ЛЖ – у 16% больных (3 пациента). НМ сердца отмечена лишь у 2 больных (11%). Во 2-й группе преобладали пациенты с КР ЛЖ (58% – 9 пациентов). Приблизительно у равного числа больных отмечалась КГ ЛЖ (15% – 3 пациента), ЭГ ЛЖ (13% – 2 пациента) и НМ сердца была у 2 (14%). В 3-й группе преобладали пациенты с КГ ЛЖ (64% – 13 больных). У значительно меньшей части больных отмечалось КР ЛЖ (12% – 2 больных) и ЭГ ЛЖ (17% – 3 пациента). Лишь у одного больного была НМ сердца (7%).

Таким образом, выявленные изменения геометрической модели сердца позволяли судить, что гемодинамическая нагрузка в виде повышенного АД является более значимым фактором, способствующим гипертрофическим процессам, с формированием гипертрофических типов ремоделирования ЛЖ в отличие от изолированных метаболических нарушений.

При проведении СМАД, помимо определения величин максимального и минимальных значений, среднесуточного, среднедневного и средненочного АД, оценивали вариабельность АД, которую рассчитывали как стандартное отклонение от среднего значения систолического (САД) и диастолического (ДАД), полученного в дневное и ночное время.

Ночное снижение АД, или циркадный индекс (ЦИ), определяли по формуле:

$$\text{ЦИ} = \frac{\text{АДд} - \text{АДн}}{\text{АДд}} \times 100\%,$$

где АДд – среднее АД днем; АДн – среднее АД ночью.

Было выделено 3 типа суточного профиля АД (табл. 3): с адекватным (10–20%) ночным снижением АД (dipper); недостаточным (менее 10%) ночным снижением (non-dipper) и с ночным повышением АД (night-peaker).

Таблица 3

Показатели ЦИ у больных обследованных групп по результатам СМАД

Циркадный индекс	Контроль (n=14)		1-я группа (n=18)		2-я группа (n=16)		3-я группа (n=19)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Dipper	14	100	3	17	5	31	2	10
Non-dipper	–	–	11	61	8	50	10	53
Night-peaker	–	–	4	22	3	19	7	37

При сопоставлении данных СМАД и эхоКГ было отмечено, что у пациентов с недостаточным ночным снижением АД (non-dipper) и с его ночным повышением (night-peaker) происходит расширение полости ЛЖ и увеличение ММЛЖ.

Сочетание изменений профиля АД и показателей конфигурации и сократимости сердечной мышцы, которые являются маркерами ремоделирования миокарда, очень важны для дальнейшего прогнозирования течения АГ, развития осложнений, нарушений ритма сердца, а в дальнейшем и развития сердечной недостаточности.

Согласно поставленной цели исследования проводили оценку выявленных у пациентов с ГБ и СД-2 нарушений ритма. Данные, полученные в ходе исследования, представлены в табл. 4.

Установлено, что у больных с повышением АД значительно чаще отмечались нарушения сердечной деятельности, которые субъективно ощущались больными. В

Таблица 4

Выявленные нарушения ритма сердца у обследованных с ГБ и СД-2

Нарушения ритма (СМЭКГ)	1-я группа (n=18)		2-я группа (n=16)		3-я группа (n=19)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Бессимптомные аритмии	5	28	8	50	7	37
Аритмии, сопровождающиеся клиническими проявлениями	13	72	8	50	12	63
ЖЭ	5	28	2	15	7	37
ЖТ	2	11	1	6	3	16
ПЭ	3	17	13	81 [#]	5	26
ФП	1	6	6	38	3	16

Примечания: * – $p < 0,05$, статистическая значимость отличий от 3-й группы; # – $p < 0,05$, статистическая значимость отличий от 1-й группы.

группе больных с СД-2 аритмии не проявлялись клинически и были выявлены только с помощью дополнительных исследований. Кроме того, при анализе выявленных желудочковых и наджелудочковых нарушений ритма установлено, что значимые желудочковые аритмии (желудочковые экстрасистолы – ЖЭ) и пароксизмы желудочковой тахикардии – ЖТ) более часто наблюдали при ГБ. В то же время у больных с СД-2 чаще отмечались наджелудочковые аритмии, такие как предсердная экстрасистолия (ПЭ) ($p=0,006$ по сравнению с 1-й группой и $p=0,037$ по сравнению с 3-й группой) и пароксизмы фибрилляции предсердий (ФП) ($p=0,06$ по сравнению с 1-й группой). В группе контроля при проведении ХМЭКГ только у 2 человек отмечались единичные предсердные экстрасистолы в дневные часы.

С учетом выявленных особенностей РС у обследованных больных установлено, что при гипертрофических типах РС значительно чаще регистрировались желудочковые нарушения ритма, в то время как при негипертрофических типах – наджелудочковые аритмии. Возникающие при ГБ и СД-2 изменения геометрической модели ЛЖ и увеличение ММЛЖ способствуют нарушению диастолической функции сердца, в связи с чем нарушается систола предсердий. Повышение давления в полости левого предсердия может провоцировать, с одной стороны, увеличение его размеров и с другой – возникновение наджелудочковых нарушения ритма, в том числе и ФП.

Поскольку желудочковые нарушения ритма сопровождаются более значимыми нарушениями гемодинамики, а также являются предиктором внезапной сердечно-сосудистой смерти, зарегистрированные у обследованных больных ЖЭ были проанализированы более детально. Особое внимание обращали на желудочковые аритмии высоких градаций – парные ЖЭ и пароксизмы ЖТ любой продолжительности. У больных контрольной группы ЖЭ регистрировались крайне редко (лишь у 2 больных – 14%) и были представлены одиночными монотормными ЖЭ не более 10 в сутки, которые регистрировались в дневные часы (12.00–16.00). В то же время у пациентов с ГБ и СД-2 желудочковые нарушения ритма встречались значительно чаще и были представлены различными вариантами. Зарегистрированные ЖЭ оценивали по классификации B. Lown, M. Wolf и M. Ryan: I класс – монотормная ЖЭ менее 30 в 1 ч, II класс – монотормная ЖЭ более 30 в 1 ч, III класс – полиморфная ЖЭ, IV класс – парная ЖЭ и пробежки ЖЭ, V класс – ранняя ЖЭ типа R/T [6, 8]. Относительное количество ЖЭ высоких градаций (IV и V классы) в 1-й группе составило 30%, во 2-й – 10%, а в 3-й – 45%.

Частота встречаемости ЖЭ различных градаций у обследованных представлена на рисунке.

Как показывают результаты проведенных эпидемиологических исследований, общая и сердечно-сосудистая смертность нарастают по мере увеличения выраженности гипертрофии ЛЖ. Установлено, что основной непосредственной причиной внезапной смерти являются желудочковые нарушения ритма, которые составляют 80% слу-

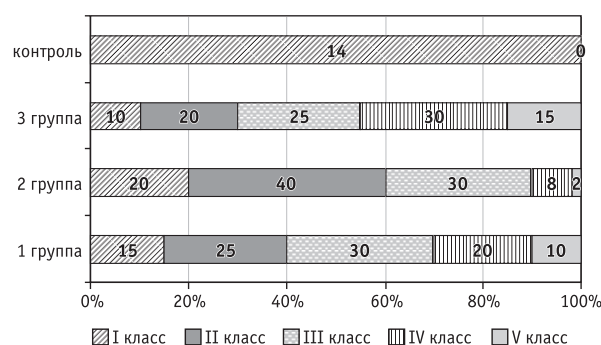


Рисунок. Градация зарегистрированных ЖЭ по классификации B. Lown, M. Wolf и M. Ryan у пациентов с ГБ и СД-2

чаев. Желудочковые аритмии значительно чаще возникают у больных с гипертрофией ЛЖ, чем без таковой. Это справедливо как для ЖЭ, так и для более сложных нарушений ритма по типу парных экстрасистол, ранних ЖЭ и коротких пробежек ЖТ [6, 11, 12, 15, 17].

Это подтверждается и результатами нашего исследования: высокие градации ЖЭ наблюдали в основном у больных с гипертрофическими типами ремоделирования ЛЖ – в 1-й и 3-й группах.

Выводы

1. У пациентов с ГБ и СД-2 отмечается изменение геометрической модели ЛЖ.
2. Повышение АД в большей мере способствует развитию гипертрофических типов ремоделирования сердца, в то время как изолированные метаболические нарушения, отмечаемые при СД-2, сопровождаются преимущественно негипертрофическим РС.
3. У больных с гипертрофическими типами ремоделирования ЛЖ преобладают желудочковые нарушения ритма, тогда как при негипертрофических типах РС чаще регистрируются наджелудочковые аритмии.
4. У больных с СД-2 чаще отмечаются бессимптомные нарушения ритма, что, вероятно, обусловлено развитием автономной вегетативной нейропатии.
5. Сочетание ГБ и СД-2 ведет к формированию и прогрессированию КГ ЛЖ, что повышает риск развития желудочковых нарушений ритма.
6. Гипертрофическое ремоделирование ЛЖ при ГБ в сочетании с СД-2 является прогностически неблагоприятным в отношении развития ЖЭ.

Список литературы

1. Джанашия П.Х. Нарушения ритма сердца / П.Х. Джанашия, Н.М. Шевченко, С.В. Шлык. – М.: Оверлей, 2006. – 320 с.
2. Дядык А.И. Артериальные гипертензии в современной клинической практике / А.И. Дядык, А.Э. Багрий. – Донецк: Норд-Компьютер, 2006. – 322 с.
3. Коваленко В.Н. Артериальная гипертензия у особых категорий больных / В.Н. Коваленко, Е.П. Свищенко. – К.: Морион, 2009. – 376 с.
4. Конради А.О. Лечение артериальной гипертензии в особых группах больных. Гипертрофия левого желу-

- дочка / А.О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2005. – Т. 11, № 2. – С. 38–46.
5. Маколкин В.И. Артериальная гипертензия – фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний / В.И. Маколкин // РМЖ. – 2002. – Т. 10, № 19. – С. 862–866.
6. Основы кардиологии: Принципы и практика (2-е издание) / Под ред. проф. Клива Розендорфа. – Львов: Медицина світу, 2007. – 1064 с.
7. Ремоделирование сердца и его роль в формировании аритмий у больных сахарным диабетом типа 2 и артериальной гипертензией / П.Х. Джанашия, П.А. Могутова, Н.Г. Потешкина, М.С. Аракелян // Рос. кардиол. журн. – 2008. – № 6. – С. 15–19.
8. Ройтберг Г.Е. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система / Г.Е. Ройтберг, А.В. Струтынский. – М.: Изд-во «Бином», 2003. – 856 с.
9. Шляхто Е.В. Ремоделирование сердца при гипертонической болезни / Е.В. Шляхто, А.О. Конради // Сердце. – 2002. – Т. 1, № 5 (5). – С. 13–18.
10. Braunwald E. Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine / E. Braunwald. – WB Saunders Co, Philadelphia, 1998. – 1458 с.
11. European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management: Prevention of type 2 diabetes mellitus with antihypertensive drugs / P.M. Nilsson, R. Cifkova, S.E. Kjeldsen, G. Mancia // J. Hypertens. – 2006. – Vol. 24. – P. 2478–2482.
12. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the study of Diabetes (EASD) / I. Ruden, E. Standi, M. Barnic et al. // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28 (1). – P. 88–136.
13. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension / A. Ganau, R.B. Devereux, M.J. Roman et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 1992. – Vol. 19. – P. 1550–1558.
14. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk on older hypertensive patients / J. Blacher, J.A. Staessen, X. Girerd et al. // Arch Intern Med. – 2000. – № 160. – P. 1085–1089.
15. Schillaci G. Continuous relation between left ventricular mass and risk in essential hypertension / G. Schillaci, P. Verdecchia, C. Porcellati // Hypertension. – 2000. – Vol. 35. – P. 580–586.
16. The prevalence and correlates of echocardiographic left ventricular hypertrophy among employed patients with uncomplicated hypertension / I.W. Hamond, R.B. Devereux, M.H. Alderman et al. // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1986. – Vol. 7. – P. 639–650.
17. Vakili B.A. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy / B.A. Vakili, P.M. Okin, R.B. Devereux // Am. Heart J. – 2007. – Vol. 141. – P. 334–341.

Особливості розвитку аритмій при гіпертонічній хворобі залежно від зміни геометричної моделі серця та наявності цукрового діабету

Л.В. Журавльова, І.А. Ільченко

РЕЗЮМЕ. Обстежено пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ), цукровим діабетом 2-го типу (ЦД-2) та при поєднанні цих хвороб з метою визначення порушень ритму та встановлення взаємозв'язку виявлених аритмій з типом ремоделювання міокарда. Встановлено, що у хворих з гіпертрофічними типами ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) переважають шлуночкові порушення ритму, тоді як при негіпертрофічних типах ремоделювання серця частіше реєструють надшлуночкові аритмії. У хворих з ЦД-2 частіше відзначають безсимптомні порушення ритму, що, ймовірно, обумовлено розвитком автономної вегетативної нейропатії.

Поєднання ГХ і ЦД-2 призводить до формування та прогресування концентричної гіпертрофії ЛШ і значно підвищує ризик розвитку шлуночкових порушень ритму.

Гіпертрофічне ремоделювання ЛШ при ГХ в поєднанні з ЦД-2 є прогностично несприятливим щодо розвитку шлуночкової екстрасистолії, а також формування надшлуночкових аритмій, в тому числі пароксизмальної фібриляції передсердь.

Ключові слова: аритмії, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет 2-го типу, ремоделювання міокарда.

Peculiarities of the development of arrhythmias in patients with hypertensive disease depending on changes of heart geometrical model and presence of diabetes mellitus

L.V. Zhuravlyova, I.A. Ilchenko

SUMMARY. Patients with hypertensive disease, diabetes mellitus and their combination were examined in order to detect heart rhythm derangements and to determine interrelations between revealed arrhythmias and myocardial remodeling type. In the patients with hypertrophic types of left ventricle remodeling, there prevailed the ventricular arrhythmias. Supraventricular arrhythmias were more

frequently registered in non-hypertrophic heart remodulation cases. Asymptomatic arrhythmias occurred more frequently registered in patients with type 2 diabetes mellitus that, obviously, determined by the development of autonomic vegetative neuropathy. Combination of hypertensive disease and diabetes mellitus leads to the formation and progression of left ventricle concentric hypertrophy, thereby increasing significantly the risk of ventricular arrhythmias development. In summary, hypertrophic remodulation of left ventricle in the patients with hypertensive disease combined with diabetes mellitus is prognostically unfavorable from standpoint of the development of ventricular arrhythmias and specifically relative the formation of supraventricular arrhythmias, including paroxysmal atrial fibrillation.

Key words: *arrhythmias, hypertensive disease, type 2 diabetes mellitus, myocardium remodulation.*

Адрес для переписки:

Лариса Владимировна Журавлева
61140, Харьков, ул. Сумская, 77/79, кв. 12

НОВИНИ

Как связаны камни в почках и камни в желчном пузыре?

Известно, что риск обоих заболеваний повышается у больных сахарным диабетом, ожирением, а также у лиц, склонных к употреблению нездоровой пищи, но связь между почечными и желчными камнями сохранялась даже после исключения всех указанных факторов.

«По теории вероятности, больной может иметь оба заболевания – в этом нет ничего сверхъестественного, – говорит д-р Brian Matlaga, уролог из Медицинской школы при Университете Джона Хопкинса. – Но я немного теряюсь при попытке объяснить, как именно они связаны: почечные и желчные камни по-разному формируются и имеют разный состав».

Данные для настоящего анализа получены в трех разных длительных исследованиях, проведенных среди врачей и медсестер. Все они в начале исследования заполняли опросники

с вопросами о здоровье и образе жизни, а в дальнейшем должны были раз в 2 года сообщать о появлении каких-либо новых заболеваний. В целом, в исследованиях наблюдали 240 тыс. человек в течение периода от 14 до 24 лет.

За это время диагноз мочекаменной болезни был поставлен 5100 человек, а диагноз желчнокаменной болезни – 18 500 человек. При этом у людей с желчнокаменной болезнью в анамнезе риск заболеть мочекаменной болезнью был на 26–32% выше (в зависимости от пола и возраста), чем у людей, никогда не болевших желчнокаменной болезнью.

Связь работала и в обратном направлении: у лиц с мочекаменной болезнью в анамнезе риск желчнокаменной болезни повышался на 17–51%. (Цифры получены с учетом таких факторов, как возраст, вес, особенности питания, наличие сахарного диабета и артериальной гипертензии.)

Ученые, работавшие над анализом под руководством Eric Taylor из Портлендского медицинского центра (Мэн, США), предположили, что предрасположенность к обоим заболеваниям может быть обусловлена изменением состава кишечной микрофлоры, на что сам д-р Taylor ответил: «если сказать максимально честно, то мы попросту не знаем, как связаны эти заболевания!».

Как отмечают исследователи, ситуацию, возможно, помогут прояснить дополнительные исследования, и если общая причина у этих болезней будет найдена, это поможет врачам предотвращать одно из заболеваний, если больной уже имеет другое.

Пока же, по словам д-ра Matlaga, наилучший способ защититься от желчных и мочевых камней – это устранить известные факторы риска, в том числе лишние килограммы и избыток холестерина.

Journal of Urology

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 A4), 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