

Українська асоціація «Мікроциркуляція, гемореологія, тромбоутворення»

№ 1–2' червень 2012 (35–36)

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
імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»;
Українська асоціація «Мікроциркуляція,
гемореологія, тромбоутворення»

Рекомендовано до друку

Вченою радою Державної установи
«Інститут геронтології АМН України»
(протокол № 6 від 22.06.2012 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. 17,91. Зам. № 242.

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

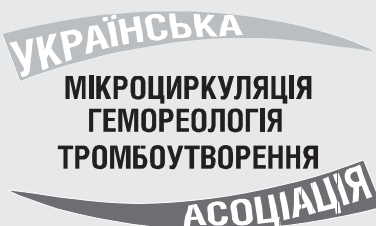
К.М. Амосова, О.Я. Бабак, В.В. Безруков, Г.В. Дзяк, Д.Д. Зербино,
В.М. Коваленко, В.З. Нетяженко, В.Ф. Сагач

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

М.І. Дземан Актуальність наукової спадщини професора М.М. Бережницького в сьогоденні проблем легеневого серця	5	О.М. Ковальова, Т.В. Ащеулова, Хуссейн Хамзех Аль Шейхх Диб, Сайед Муджахид Аббас Інтерлейкін-18 та інтерлейкін-10 залежно від глікемічного профілю хворих з артеріальною гіпертензією	83
В.А. Візир, О.Є. Березін Міокардіальна дисфункція, індукована сепсисом: прогностичне значення біологічних маркерів	14	Н.В. Скрипник Метаболічний синдром на тлі йодного дефіциту: клініко-біохімічні особливості перебігу	88
В.А. Барілка, В.Є. Логінський, С.В. Примак, В.Л. Матлан, І.Г. Гіпп, О.О. Олексяк, Н.А. Володько Вплив рекомбінантного людського фактора некрозу пухлини на проліферативну активність клітин судинного ендотелію	22	О.А. Кочубей, Т.В. Ащеулова, О.М. Ковальова Онкостатин М, інтерлейкін-6 і глюкометаболічні показники у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та супутнім предіабетом і цукровим діабетом 2-го типу	92
Г.М. Христофорова, Л.М. Єна Вплив комбінованої гемодинамічної та метаболічної терапії на пружнов'язкі властивості артерій та стан судинного ендотелію у пацієнтів похилого віку з артеріальною гіпертензією та супутньою ішемічною хворобою серця	28	О.С. Гавриш, О.М. Килимник, О.Л. Кіндзерська Морфофункціональний стан тромбоцитів периферичної крові в залежності від експозиції аліментарної гіперхолестеринемії	97
І.М. Фуштей, С.Л. Подсевахіна, О.І. Паламарчук, О.О. Савченко Вплив антигіпертензивної терапії на добовий профіль артеріального тиску, ендотеліальну дисфункцію та активність системного запалення у хворих з гіпертензивною нефропатією	34	О.В. Синяченко, Л.В. Лукашенко, Ю.О. Синяченко, Л.Л. Челпан, Ю.О. Брижата, К.Г. Ігнатенко Адсорбційно-реологічні властивості сироватки крові здорових осіб	103
І.І. Топчій, В.П. Денисенко, О.М. Щенявська, В.В. Мазій, Т.М. Бондар Застосування резвератролу в лікуванні хворих з діабетичною нефропатією	39	Г.Я. Ступницька, Н.М. Паліброда, К.А. Чимпой Варіабельність серцевого ритму у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень із супутньою артеріальною гіпертензією	108
Н.Ю. Осовська Досвід застосування препарату Рамізес® (раміпріл, «Фармак») у лікуванні пацієнтів з високим кардіоваскулярним ризиком та помірно систолічною дисфункцією лівого шлуночка	44	М.Т. Ватутін, Н.В. Калінкіна, Є.В. Єщенко, М.О. Христиненко Роль самоконтролю та самодопомоги при хронічній серцевій недостатності (огляд літератури та власні дані)	112
О.М. Радченко, А.Л. Філіпчук Роль стресу та загальних адаптаційних реакцій у розвитку та прогресуванні ішемічної хвороби серця (огляд літератури та власні дослідження)	50	О.В. Коркушко, Є.Д. Осьмак, Е.О. Асанов Вікові особливості церебральної гемодинаміки при психоемоційному стресовому впливі в умовах гіпоксії	119
О.В. Денесюк Особливості розвитку жорсткості міокарда, систолодіастолічної дисфункції та гіпертрофії лівого шлуночка у хворих з інфарктом міокарда і коморбідною артеріальною гіпертензією	54	М.А. Оринчак, М.М. Василечко Вплив омега-3 поліненасичених жирних кислот на показники ліпідного та вуглеводного обміну у хворих з метаболічним синдромом та фібриляцією передсердь	128
С.В. Валуєва Вікові особливості перебігу гострого коронарного синдрому з елевацією сегмента ST, організація медичної допомоги (за даними пілотного реєстру «STIMUL»)	59	В.Ю. Лішневська, О.І. Парасюк Порушення функції ендотелію як причина недостатньої активності фізіологічного компенсаторного ангиогенезу у осіб похилого віку з гіпертонічною хворобою	133
О.О. Ханюков Антитромбоцитарна терапія і статини — обов'язкові компоненти комплексного медикаментозного лікування пацієнтів з мультифокальним атеросклерозом (хронічною ішемічною хворобою серця та атеросклеротичним ураженням артерій нижніх кінцівок)	64	Н.В. Зозуляк Дисфункція ендотелію у хворих на стабільну стенокардію III ФК з супутньою артеріальною гіпертензією та її корекція шляхом застосування донатора оксиду азоту – L-аргініну	138
О.М. Ковальова, Н.М. Герасимчук, Н.А. Сафаргаліна-Корнілова Вплив надмірної маси тіла та ожиріння на рівень 8-ізопростану, активність супероксиддисмутази і каталази у пацієнтів з гіпертонічною хворобою	70	М.В. Медведєв, Н.К. Горшунова Ендотеліальна і міокардіальна дисфункція як маркери прискороного старіння кардіоваскулярної системи на тлі артеріальної гіпертензії та ендогенного запалення при старінні	141
О.В. Коркушко, Е.В. Луговський, В.Б. Шатило, Т.М. Платонова, В.О. Ішук, С.С. Наскалова, Н.С. Наумчук Вікові особливості порушень системи гемостазу в осіб з інсулінорезистентністю	75	Н.М. Середюк, Н.М. Галюк, М.І. Яворський Артеріальна гіпертензія в поєднанні із синдромом раннього судинного старіння: особливості лікування	146
		О.В. Аносова, К.І. Процаєв, В.І. Бессарабов, В.В. Кривецький Визначення судинного віку по товщині комплексу інтима-медіа загальних сонних артерій як метод виявлення пацієнтів з прискореними варіантами старіння	150
		Пам'яті Поліводи Сергія Миколайовича	153

СОДЕРЖАНИЕ

М.И. Дземан Актуальность научного наследия профессора М.Н. Бережницкого для изучения современного состояния проблем легочного сердца	5	О.Н. Ковалева, Т.В. Ащеулова, Хуссейн Хамзех Аль Шейхх Диб, Сайед Муджахид Аббас Интерлейкин-18 и интерлейкин-10 в зависимости от гликемического профиля у пациентов с артериальной гипертензией	83
В.А. Визир, А.Е. Березин Миокардиальная дисфункция, индуцированная сепсисом: прогностическое значение биологических маркеров	14	Н.В. Скрипник Метаболический синдром на фоне йодного дефицита: клинико-биохимические особенности течения	88
В.А. Барилка, В.Е. Логинский, С.В. Примаков, В.Л. Матлан, И.Г. Гипп, О.О. Олексак, Н.А. Володько Влияние рекомбинантного человеческого фактора некроза опухоли на пролиферативную активность клеток сосудистого эндотелия	22	О.А. Кочубей, Т.В. Ащеулова, О.Н. Ковалева Онкостатин М, интерлейкин-6 и глюкометаболические показатели у пациентов с гипертонической болезнью, сопутствующим предиабетом и сахарным диабетом 2-го типа	92
А.М. Христофорова, Л.М. Ена Влияние комбинированной гемодинамической и метаболической терапии на упруговязкие свойства артерий и состояние сосудистого эндотелия у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией и сопутствующей ишемической болезнью сердца	28	А.С. Гавриш, Е.Н. Килимник, О.Л. Киндзерская Морфофункциональное состояние тромбоцитов периферической крови в зависимости от экспозиции алиментарной гиперхолестеринемии	97
И.М. Фуштей, С.Л. Подсевакина, А.И. Паламарчук, О.А. Савченко Влияние антигипертензивной терапии на суточный профиль артериального давления, эндотелиальную дисфункцию и активность системного воспаления у больных с гипертензивной нефропатией	34	О.В. Синяченко, Л.В. Лукашенко, Ю.О. Синяченко, Л.Л. Челпан, Ю.О. Брыжата, Е.Г. Игнатенко Адсорбционно-реологические свойства сыворотки крови здоровых людей	103
И.И. Толчий, В.П. Денисенко, Е.М. Щенявская, В.В. Мазий, Т.Н. Бондарь Применение резвератрола в лечении больных с диабетической нефропатией	39	А.Я. Ступницкая, Н.М. Палиброда, К.А. Чимпой Вариабельность сердечного ритма у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и сопутствующей артериальной гипертензией	108
Н.Ю. Осовская Опыт применения препарата Рамизес® (рамиприл, «Фармак») в лечении пациентов с высоким кардиоваскулярным риском и умеренной систолической дисфункцией левого желудочка	44	Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинкина, Е.В. Ещенко, М.А. Христинченко Роль самоконтроля и самопомощи при хронической сердечной недостаточности (обзор литературы и собственные данные)	112
Е.М. Радченко, А.Л. Филиппук Роль стресса и общих адаптационных реакций в развитии и прогрессировании ишемической болезни сердца (обзор литературы и собственные исследования)	50	О.В. Коркушко, Е.Д. Осьмак, Э.О. Асанов Возрастные особенности церебральной гемодинамики при психоэмоциональном стрессовом воздействии в условиях гипоксии	119
Е.В. Денесюк Особенности развития жесткости миокарда, систолодиастолической дисфункции и гипертрофии левого желудочка у больных с инфарктом миокарда и коморбидной артериальной гипертензией	54	М.А. Орынчак, М.М. Василечко Влияние омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на показатели липидного и углеводного обмена у больных с метаболическим синдромом и фибрилляцией предсердий	128
С.В. Валуева Возрастные особенности течения острого коронарного синдрома с элевацией сегмента ST, организация медицинской помощи (по данным пилотного регистра «STIMUL»)	59	В.Ю. Лишнева, Е.И. Парасюк Нарушение функции эндотелия как причина недостаточной активности физиологического компенсаторного ангиогенеза у лиц пожилого возраста с гипертонической болезнью	133
А.А. Ханюков Антитромбоцитарная терапия и статины — обязательные компоненты комплексного медикаментозного лечения пациентов с мультифокальным атеросклерозом (хронической ишемической болезнью сердца и атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей)	64	Н.В. Зозуляк Дисфункция эндотелия у больных стабильной стенокардией III ФК с сопутствующей артериальной гипертензией и ее коррекция путем применения донатора оксида азота L-аргинина	138
О.Н. Ковалева, Н.Н. Герасимчук, Н.А. Сафаргалина-Корнилова Влияние избыточной массы тела и ожирения на уровень 8-изопростана, активность супероксиддисмутазы и каталазы у пациентов с гипертонической болезнью	70	Н.В. Медведев, Н.К. Горшунова Эндотелиальная и миокардиальная дисфункция как маркеры ускоренного старения кардиоваскулярной системы на фоне артериальной гипертензии и эндогенного воспаления при старении	141
О.В. Коркушко, Е.В. Луговской, В.Б. Шатило, Т.М. Платонова, В.А. Ишук, С.С. Наскалов, Н.С. Наумчук Возрастные особенности нарушений системы гемостаза у лиц с инсулинорезистентностью	75	Н.Н. Середюк, Н.М. Галюк, М.И. Яворский Артериальная гипертензия в сочетании с синдромом раннего сосудистого старения: особенности лечения	146
		Е.В. Аносова, К.И. Прошаев, В.И. Бессарабов, В.В. Кривецкий Определение сосудистого возраста по толщине комплекса интима-медиа общих сонных артерий как метод выявления пациентов с ускоренными вариантами старения	150
		Памяти Поливоды Сергея Николаевича	153

CONTENTS

M.I. Dzeman Relevance of scientific heritage of Professor Myroslav M. Berezniyskiy to today's problems of pulmonary heart	5	O.M. Kovalyova, T.V. Ashcheulova, Hussein Hamseh Al Sheikh Dib, Saed Mudzhahid Abbas Interleukin-18 and interleukin-10 in relation to glycaemic profile of patients with arterial hypertension	83
V.A. Vizir, A.E. Berezin Myocardium dysfunction induced by sepsis and septic shock: prognostic value of biological markers	14	N.V. Skrypnyk Metabolic syndrome in iodine deficiency: clinical-biochemical peculiarities of the course	88
V.A. Barilka, V.E. Loginsky, S.V. Prymak, V.L. Matlan, I.G. Hipp, O.O. Oleksyak, N.A. Volodko Influence of human recombinant tumor necrosis factor on proliferative activity of the vascular endothelial cells	22	O.A. Kochubei, T.V. Ashcheulova, O.M. Kovalyova Oncostatin M, interleukin-6 and glucometabolic parameters in hypertensive patients with prediabetes and type 2 diabetes mellitus	92
G.M. Khrystoforova, L.M. Yena Effects of combined hemodynamic and metabolic therapy on arterial stiffness and endothelium functioning in elderly patients with arterial hypertension and concomitant ischemic heart disease	28	A.S. Gavrish, E.N. Kylymnyk, O.L. Kindzerska Morphofunctional state of peripheral blood platelets, depending on alimentary hypercholesterolemia exposure	97
I.M. Fushetey, S.L. Podsevakhina, A.I. Palamarchuk, O.A. Savchenko Effects of antihypertensive treatment on daily profile of blood pressure, endothelial dysfunction and systemic inflammation activity in patients with hypertensive nephropathy	34	O.V. Synyachenko, L.V. Lukashenko, Yu.O. Synyachenko, L.L. Chelpan, Yu.O. Bryzhata, K.G. Ignatenko Blood serum adsorptive-rheologic properties in healthy people	103
I.I. Topchiy, V.P. Denisenko, O.M. Schenyavskaya, V.V. Maziy, T.M. Bondar Application of resveratrole in treatment of patients with diabetic nephropathy	39	G.Y. Stupnytska, N.M. Palibroda, K.A. Chimpoy Heart rate variability in patients with chronic obstructive pulmonary disease and concomitant hypertension	108
N.Yu. Osovskaya Use of Ramizes® (ramipril, Farmak) in the treatment of patients with high cardiovascular risk and moderate left ventricle systolic dysfunction	44	N.T. Vatutin, N.V. Kalinkina, E.V. Yeshchenko, M.A. Khristichenko Role of self-testing and self-care in chronic heart failure patients: literature review and authors' own findings	112
O.M. Radchenko, A.L. Filipyuk Role of stress and general adaptation reactions in the development and progression of coronary heart disease: literature review and authors' own research findings)	50	O.V. Korkushko, Eu.D. Os'mak, E.O. Asanov Aging peculiarities of cerebral hemodynamic following psychoemotional stress under hypoxic conditions	119
E.V. Denesyuk Myocardium stiffness, systolic-diastolic dysfunction and left ventricle hypertrophy in patients with myocardial infarction and comorbid arterial hypertension	54	M.A. Orynychak, M.M. Vasylechko Influence of omega-3 polyunsaturated fatty acids on lipid and carbohydrate metabolism in patients with metabolic syndrome and atrial fibrillation	128
S.V. Valueva STIMUL pilot registry of acute coronary syndrome with ST segment elevation: health care setting	59	V.Yu. Lishnevskaya, E.I. Parasyuk Endothelial dysfunction activity as a cause of insufficient physiological compensatory angiogenesis in elderly patients with hypertension	133
A.A. Khanyukov Antithrombotic therapy and statins are essential in complex drug treatment of patients with multifocal atherosclerosis (chronic ischemic heart disease and peripheral artery disease)	64	N.V. Zozuliak Endothelial dysfunction in patients with stable angina FC III with concomitant hypertension and its correction by using of nitric oxide donator L-arginine	138
O.M. Kovalyova, N.M. Gerasimchuk, N.A. Safargalina-Kornilova Influences of overweight and obesity on blood plasma 8-isoprostane levels and antioxidant enzyme activity in patients with arterial hypertension	70	N.V. Medvedev, N.K. Gorshunova Endothelial and myocardial dysfunction as markers of cardiovascular system premature aging at elderly patients with arterial hypertension and endogenous inflammation	141
O.V. Korkushko, E.V. Lugovskoy, V.B. Shatylo, T.M. Platonova, V.O. Ishchuk, S.S. Naskalova, N.S. Naumchuk Age-related disturbances of hemostasis in people with insulin resistance	75	N.M. Seredyuk, N.M. Galyuk, M.I. Yavorskiy Arterial hypertension in combination with a syndrome early vascular aging: features of treatment	146
		E.V. Anosova, K.I. Praschayeu, V.I. Bessarabov, V.V. Krivetskij The determination of the vascular age on thickness intima-media general carotid arteries as method of the discovery patients with accelerated variants ageing	150
			In memory of Sergey N. Polivoda 153

УДК 616.131-008.331.1-06.001.8

М.І. Дземан

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ

Актуальність наукової спадщини професора М.М. Бережницького в сьогоденні проблем легеневого серця

АНОТАЦІЯ

Висвітлено актуальність наукової спадщини непересічної особистості української медицини другої половини ХХ ст., яскравого представника прикарпатської терапевтичної школи, професора Мирослава Миколайовича Бережницького в сьогоденні проблем легеневого серця.

Ключові слова:

професор Мирослав Миколайович Бережницький, наукова спадщина, проблема легеневого серця, концепція адаптивної перебудови коронарного кровотоку та капілярно-трофічної недостатності.



Щасливий той, у кого в житті є приклади, гідні до наслідування. Я належу до таких щасливих людей, бо іще в студенські роки не тільки зустрів таку Людину, але і мав змогу займатись науковою роботою під безпосереднім керівництвом професора Мирослава Миколайовича Бережницького. Швидко спливає час... І ось в минулому році в alma mater Мирослава Миколайовича, Івано-Франківському

Національному медичному університеті, вдячні учні організували низку заходів, присвячених пам'яті свого Вчителя. Непересічний науковий спадок професора М.М. Бережницького та його організаторський хист як члена Президії Всесоюзного і Всеукраїнського наукового товариства терапевтів та ревматологів, голови обласного товариства терапевтів і завідувача кафедри терапії були гідно вшановані урочистим засіданням вченої ради Університету та присвяченою його пам'яті науково-практичною конференцією «Артеріальна гіпертензія: виявлення, поширеність, диспансеризація, профілактика та лікування». Очевидно, було б справедливо, щоб і пам'ять про професора М.М. Бережницького як яскравого представника прикарпатської терапевтичної школи була увіковічена в присвоєнні його імені Івано-Франківському обласному фтизіопульмонологічному центру (колишня друга міська клінічна лікарня, керівником клініки якої

багато десятирок років був Мирослав Миколайович). Сподіваємось, що так воно і буде, і вже на 85-річчя його дня народження розкиданих по світах учнів професора М.М. Бережницького будуть тісно об'єднувати не тільки світлі спогади про Вчителя і причастність до його школи, але і стіни клінічної бази alma mater, де вони отримали науковий та клінічний вишкіл.

Органи дихання та кровообігу тісно пов'язані між собою фізіологічними функціями, що є визначальними в життєдіяльності людського організму і реалізуються в межах морфофункціонально єдиного кардіореспіраторного комплексу. Ураження серцево-судинної системи при захворюваннях легень є інтегральною проблемою для клініки внутрішніх хвороб [1, 6, 13, 21, 27, 30, 35]. Починаючи із досліджень французького лікаря Ласнека (R.Th.H. Laennec) 1819 р., ось уже майже 200 років вчені вивчають закономірності цього різнобічного та надскладного патологічного процесу. І на сьогодні актуально стає необхідність прийняття консенсусу з питань термінології, класифікації, клінічних проявів, діагностики та лікування легеневого серця (ЛС). Спектр захворювань, за яких формується ЛС, є дуже широким і прийняття таких узгоджень є надскладною задачею. Відомо більше 80 захворювань, за яких може розвинутих хронічне легеневе серце (ХЛС). І хоча епідеміологія ЛС вивчена недостатньо, за даними літератури, від 20 до 40% усіх випадків смерті від недостатності кровообігу зумовлені ЛС [22, 35]. У кожному окремому випадку декомпенсації ЛС лікар має вирішувати питання щодо надання невідкладної допомоги і подальшого «постдекомпенсаційного» лікування. Відтак синдром ЛС є водночас загальнотерапевтичною, пульмонологічною, кардіологічною та судинно-хірургічною проблемою і оптимальним було б прий-

няття узгодження щодо нього за участю як пульмонологів, кардіологів, терапевтів, лікарів загальної практики (сімейної медицини), так і судинних хірургів та реаніматологів.

У науковій літературі щодо симптомокомплексу ЛС використовували різні терміни: «легенева хвороба серця», «емфізематозне серце», «легенево-серцевий синдром», «легенево-серцева недостатність» тощо. На сьогодні офіційно визнаним в усьому світі є термін «легеневе серце» (cor pulmonale), який вперше був запропонований Марко Джіном та Уайтом у 30-х роках минулого сторіччя і понятійно влучно та коротко визначив особливості морфофункціонального статусу серця за захворювань легень. Правда, певний час і щодо цього терміну також тривала дискусія. Основним запереченням щодо терміну «легеневе серце» був аргумент, що він не в повній мірі відображає повноту системних змін в серцево-судинній системі за захворювань легень. Зазначалось також, що при підвищеному тиску у великому колі кровообігу ми застосовуємо термін «гіпертонічна хвороба» чи «симптоматична артеріальна гіпертензія», а не «гіпертонічне серце». У 1961 р. експертами ВООЗ «легеневе серце» було визначено як «гіпертрофія правого шлуночка на ґрунті захворювань, що ушкоджують функцію або структуру легень, або те й інше одночасно, за винятком випадків, коли ці легеневі зміни є результатом первинного ураження лівого серця або вроджених вад серця». Це визначення ґрунтується на суто анатомічному принципі і на сьогодні не відповідає вимогам клініки внутрішніх хвороб. Сама гіпертрофія правого шлуночка є закономірним компенсаторним механізмом за його гіперфункції і забезпечує функціонування кардіореспіраторного комплексу відповідно до підвищених вимог, а зниження скоротливої здатності правих відділів серця настає у разі їхньої дилатації. Для клініциста важливою є можливість прогнозування розвитку та визначення наявності ускладнень (скажімо, за даної ситуації недостатності кровообігу). Академік Б.Є. Вотчал в розвиток загального принципу визначення ЛС експертами ВООЗ в 1962 р. запропонував наступне: «Легеневе серце – це патологічний стан, який характеризується гіпертрофією і (або) дилатацією правого шлуночка серця в результаті легеневої гіпертензії, зумовленої первинними захворюваннями бронхолегеневого апарату, судин легень або торакодіафрагмальними порушеннями». На XV Всесоюзному з'їзді терапевтів (1964 р.) були прийняті це уточнене визначення ЛС і його класифікація. В клінічній практиці стали прогнозувати стан пацієнтів, зважаючи на рівень тиску в легеневій артерії та морфологічний стан правого шлуночка. Подальші вагомі наукові дослідження з вивчення морфофункціонального стану міокарда ЛС були здійснені в напрямку з'ясування особливостей його коронарного кровотоку [4, 5, 7, 9]. Їх результати дозволили встановити причини рідкості у пацієнтів із ХЛС інфаркту міокарда, стенокардії та миготливої аритмії. Виявилось, що визначальним в цьому відношенні є не стільки незначна вираженість атеросклеротичного ураження судин, а вперше (1971 р.) ґрунтовно вивчена професором Мирославом Миколайовичем Бе-

режницьким специфіка адаптивної перебудови коронарного кровотоку [11].

На сьогодні наші знання про синдром ЛС значно розширились і зазнали значних змін [14]. Виявилось, що недостатність кровообігу (НК) за синдрому ЛС може розвинути ще за нормального стану скоротливої здатності правих відділів міокарда і бути зумовленою підвищенням внутрішньогрудного тиску. Намагання розглянути рівні легеневої гіпертензії як стадії формування ЛС себе не виправдало. З'ясувалось, що легенева гіпертензія є досить поширеною в популяції [33]. І на сьогодні розрізняють первинну легеневу гіпертензію (ПЛГ) – рідке самостійне захворювання і асоційовану (вторинну), так звану симптоматичну ЛАГ – ускладнення цілої низки різних захворювань.

Зумовлене захворюваннями бронхолегеневого апарату, ураженнями легневих артерій чи торакодіафрагмальними порушеннями перенавантаження правого шлуночка тиском здатне реалізувати свій вплив у дуже широких межах, що зумовлено можливістю широкої варіабельності поєднання багатьох патогенетичних механізмів. Серед них ендотеліальна дисфункція привертає до себе все більше уваги [2, 15, 18, 19, 25, 31]. І справа не тільки у факті прогресуючого зниження ендотеліозалежної вазодилатації при формуванні хронічного ЛС. Завдяки досягненням останніх десятиріч у вивченні структури та функції ендотелію гемосудин, встановлено його визначальну роль у формуванні адекватного місцевого кровотоку (навіть за умов денервації). Сформований в процесі еволюції апарат рецепторного сприйняття тиску і обсягу крові (так званої напруги зрушення) миттєво реагує на будь-які їхні зміни продукуванням судинним ендотелієм дуже широкого спектра вазоактивних речовин. Переважна більшість вазодилаторів, що синтезуються судинним ендотелієм, маючи як дезагрегуючі, так і антикоагулянтні властивості, здатні ще й перешкоджати росту і міграції гладких м'язів судин. Вазоконстриктори за тривалої дії здатні ініціювати гіпертрофію гладком'язових волокон і, окрім того, мають виражені коагулюючі властивості. Зважаючи на це, стає зрозумілим тісний взаємозв'язок патогенетичних механізмів різних форм ЛС.

Вищевикладене свідчить, що синдром ЛС не може характеризуватися тільки морфологічним станом міокарда. В клінічному відношенні важливою є сукупна функціональна та морфологічна характеристика патологічного процесу. А оскільки цей синдром може розвиватись при дуже широкому колі патологій (захворюваннях паренхіми легень та повітрянопровідних шляхів різного характеру, ураженні легневих судин та опорно-рухового апарату грудної клітки, порушенні функції дихального центру тощо), то і співвідношення патогенетичних механізмів його становлення і навіть сама наявність певних із них може суттєво різнитися. Особливості патогенезу конкретної патології зумовлюють гострий чи хронічний перебіг синдрому ЛС та характерну специфіку його симптомокомплексу. Відтак для ЛС характерна гетерогенність патогенезу, морфофункціонального стану міокарда та судин, клінічного перебігу його різних форм. Для ХЛС

характерні слабка вираженість атеросклерозу, рідкість інфаркту міокарда, стенокардії, миготливої аритмії, «теплий ціаноз», часто беттолепсія (короткочасна втрата свідомості на висоті кашлю) і небезпечні гіпертензивні кризи на тлі легеневої гіпертензії [1, 8, 13, 29, 33, 35]. Свої особливості при ЛС мають набряковий синдром та капілярно-трофічна недостатність тощо [34]. Тому із сучасних позицій особливо актуальним є сприйняття синдрому ЛС як виникаючого за дуже широкого спектра патологій симптомокомплексу, часто не сумісних із життям порушень гемодинаміки малого кола кровообігу та їх ускладнень, що розвиваються за відсутності первинного ураження серця і зумовлені суттєвим зниженням адаптивно-компенсаторних можливостей легеневого апарату та специфічним ремоделюванням морфофункціонального статусу правих відділів серця. Актуальною на сьогодні є дискусія про те, за яких проявів такого симптомокомплексу та на якому етапі його розвитку є доцільним введення в нозологічний діагноз синдрому ЛС [13, 29]. На III з'їзді фтизіопульмонологів України (2003 р.) навіть запропоновано класифікацію гемодинамічних порушень при захворюваннях легень, згідно з якою в діагнозі констатують тільки випадки декомпенсованого ХЛС [17]. А оскільки недостатність кровообігу у пацієнтів із захворюваннями легень може розвинути ще до формування органічних змін в міокарді, то факт її наявності запропоновано констатувати в діагнозі одразу після пульмонологічного діагнозу. Основним аргументом доцільності такого підходу є дискусійне твердження, що оскільки успішне лікування бронхолегеневого запального процесу здатне на цьому етапі забезпечити ліквідацію НК, то у включенні в комплексну терапію лікування, специфічно спрямованого на нормалізацію порушень у серцево-судинній системі, немає рації. Проте слід зазначити, що з позицій сьогодення навіть саме «комплексне» лікування бронхолегеневого запального процесу не враховує навіть вже відомі патогенетичні механізми формування ЛС (наприклад, дисфункцію судинного ендотелію). Б.Є. Вотчал завжди підкреслював, що обмежити порушення в серцево-судинній системі тільки стадією недостатності кровообігу – означає спізнитися з діагностикою змін в серці, а фундаментальні дослідження професора М.М. Бережницького встановили наявність ремоделювання морфофункціонального статусу міокарда вже на ранніх етапах формування ХЛС.

Загалом, за різноманітного спектра патологій, що призводять до формування синдрому ЛС, реалізується ціла низка патогенетичних механізмів:

- легенева гіпертензія;
- підвищений внутрішньогрудний тиск;
- гіпоксія;
- інфекційно-токсичний вплив;
- ендотеліальна дисфункція.

Їхня наявність, співвідношення та патогенетична дія на морфофункціональні структури міокарда за кожного різновиду патології має свої особливості (рис. 1). Легенева гіпертензія та підвищений внутрішньогрудний тиск безпосередньо впливають на скоротливу здатність правих

відділів серця, а дії гіпоксичного та інфекційно-токсичного фактора і навантаження об'ємом зазнає весь міокард. Підвищення внутрішньогрудного тиску та подовження видиху при хронічних обструктивних захворюваннях легень і торакодіафрагмальних ураженнях створює передумови для механічної перешкоди току крові в системі верхньої і нижньої порожнистої вен та її екстраторакального депонування. Акт дихання сприятливо впливає на гемодинамічні процеси, тому дихальну функцію легень можна розглядати як «друге серце». Виключення притягального впливу грудної клітки на розташовані поза її межами великі венозні колектори зменшує швидкість кровоплину в них більш ніж у 3 рази, значно погіршує умови для венозного повернення крові до серця та зумовлює розлади діастолічної функції правого шлуночка.

Оскільки спільним для патогенезу всіх захворювань, що призводять до розвитку ЛС, є виражена легенева гіпертензія, то на формуванні її генезу потрібно зупинись детальніше. Безпосередньою причиною підвищення опору в малому колі кровообігу є виключення із кровотоку частини гемосудинного ложа легень. Остання може бути зумовлена функціональними механізмами (і бути зворотною) або/та органічними змінами (і бути незворотною). При цьому зменшення площі та об'єму капілярів респіраторного відділу на 5–10% призводить до розвитку клінічних проявів ЛС, на 15–20% – супроводжується вираженою гіпертрофією (чи/та ділатацією) правого шлуночка, а редукція 30–35% легеневих капілярів зумовлює правошлуночкову недостатність. Нормальні величини тиску в легеневій артерії не перевищують рівень 25–30 мм рт. ст. для систолічного, 9 мм рт. ст. для діастолічного та 13–20 мм рт. ст. для пульсового. Вони безпосередньо впливають на скоротливу здатність правих відділів серця. У людини в стані спокою ЛГ визначається за систолічного тиску в легеневій артерії вище 25 мм рт. ст., а під час фізичного навантаження – вище 30 мм рт. ст. В клінічному відношенні важливим є поділ ЛГ на латентну (виявляється лише при дозованому фізичному навантаженні); транзиторну (виявляється в спокої при загостренні бронхолегеневого запального процесу) та стабільну (спостерігається в спокої постійно незалежно від фази запального процесу). Доцільно розрізняти також стабільну ЛГ на тлі незміненої та зниженої скоротливої здатності правого шлуночка. За М.М. Амосовим (1971), розрізняють чотири ступеня легеневої гіпертензії:

I ступінь – 25–50 мм рт. ст.;

II ступінь – 51–75 мм рт. ст.;

III ступінь – 76–110 мм рт. ст.;

IV ступінь – понад 110 мм рт. ст.

За можливої при різних захворюваннях різноманітності механізмів становлення та вираженості легеневої гіпертензії загальною тенденцією є неминуче трансформування функціональних порушень в органічні зміни в легеневих артеріях. Патогенетичними механізмами становлення легеневої гіпертензії є такі:

1. Рефлекс Ейлера–Лільєстранда–Савицького при зумовленій бронхообструкцією альвеолярній гіповентиляції та гіпоксії стає патологічним і, втрачаючи своє

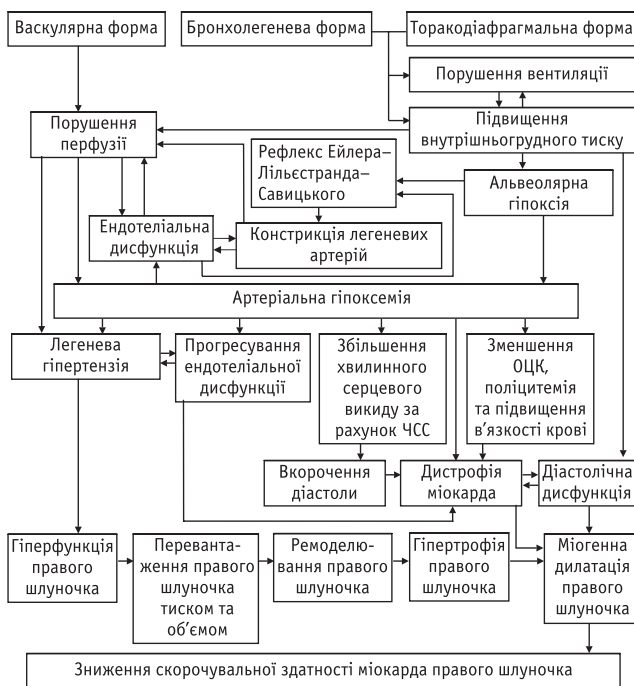


Рис. 1. Схема патогенезу легеневого серця

захисно-приспосувальне значення в забезпеченні адекватних вентиляційно-перфузійних співвідношень, зумовлює генералізований спазм легеневих артеріол і прекапілярів, а в подальшому – гіпертрофію їх гладких м'язів.

2. Збільшення хвилинного об'єму серця, що забезпечується тахікардією і є компенсаторною реакцією серцево-судинної системи на легеневу недостатність в межах кардіореспіраторного комплексу.

3. Зумовлене ендотеліальною дисфункцією зниження ендотеліальної вазодилатації.

4. Пряма компресія серця та внутрішньогрудних судин внаслідок легеневої гіперінфляції.

5. Анатомічне зменшення судинного русла легень внаслідок редукції судинного русла легень за органічних змін легеневої паренхіми чи легеневих артерій при первинній ЛГ та васкуліті.

6. Зумовлене поліцитемією у відповідь на гіпоксію збільшення густини крові, ініційована ендотеліальною дисфункцією коагулопатія потреби із тромбоутворенням у дрібних легневих судинах або занесення тромбів із током крові через праві відділи серця в легеневу артерію.

При цьому слід відзначити, що перераховані патогенетичні механізми є специфічними і визначальними тільки відносно формування легеневої гіпертензії за захворювань, при яких розвивається легеневе серце. На Третньому світовому симпозиумі з легеневої артеріальної гіпертензії, що проходив у Венеції (2003 р.), засвідчено, що вона може бути асоційована із дуже великою низкою захворювань, за яких патогенез її становлення на сьогодні дискутується. А щодо рубрикацій, де легенева гіпертензія пов'язана із захворюваннями лівих відділів серця, то вона взагалі має принципово інші механізми патогенезу.

Слід підкреслити, що розвиток компенсаторно-приспосувальних гемодинамічних реакцій можуть спричи-

няти як виражені порушення легеневої вентиляції, так і розлади перфузії в малому колі кровообігу. Розглядаючи їх, потрібно мати на увазі, що регіонарна регуляція кровотоку в легеновому та великому колі кровообігу має свої особливості. Так, гіпоксія в мікрогемосудинному руслі легень зумовлює виражену вазоконстрикцію їхньої докапілярної ланки, а судини системної циркуляції при збереженому функціональному стані реагують на гіпоксію вазодилатацією. На перших етапах зумовлена гіпоксією та гіперкапнією системна вазодилатація, зниження периферичного судинного опору і збільшення ємності артеріального русла великого кола кровообігу спричиняють компенсаторне збільшення хвилинного об'єму крові та тахікардію. При цьому збільшення на тлі тахікардії хвилинного об'єму серця може зрости майже втричі і часто перевищувати резервні можливості міокарда. Хронічна гіпоксія перш за все зумовлює розлади енергетичного забезпечення організму (синтезу АТФ, транспорту та утилізації енергії). При декомпенсованому ХЛС це призводить до значного збільшення кисневої заборгованості в кардіоміоцитах та зниження рівня міоглобіну в міокарді правого шлуночка більш ніж удвічі і зниження вироблення макроергів у мітохондріях. Поєднання хронічної гіпоксії та інфекційно-токсичного впливу на міокард зумовлює розвиток дистрофічних змін у всіх відділах серцевого м'яза та зниження його скоротливої здатності.

Професором М.М. Бережницьким визначено специфіку ремоделювання морфофункціонального статусу міокарда за ХЛС і показано нерозривний взаємозв'язок компенсаторно-приспосувальних реакцій кардіоміоцита із адаптивною перебудовою гістогематологічних структур, проміжної сполучної тканини та її трофокапілярної системи [5, 11, 30]. За результатами проведених ним клініко-анатомічних досліджень стану коронарного кровотоку при ХЛС було виявлено поряд із слабко вираженим атеросклерозом вінцевих судин характерні морфологічні компенсаторно-приспосувальні реакції артерій міокарда [4, 9]. Вони полягають у розширенні їх основних і вторинних гілок, перебудові правої вінцевої артерії із широкополого у вузькополий тип, збільшенні шляхів васкуляризації зон анастомозів між вінцевими судинами та їх судинної ємності. За цього стовбур правої вінцевої артерії подовжується, діаметр її збільшується на 30–40%, а сумарна площа поперечного розрізу – на 80–90%. Зміни лівої вінцевої артерії менш виражені: діаметр її збільшується на 25%, а сумарна площа поперечного розрізу – на 30%. Сумарна площа гілок вінцевих артерій 1–2-го порядку в правому шлуночку збільшується на 91%, лівому – на 26–30%, правому передсерді – на 128%, лівому – 47%. Вивчення особливостей капілярного русла міокарда у хворих із ХЛС показало, що його розвиток забезпечує найбільш виражене збільшення його обмінної поверхні саме в правому передсерді. У лівому шлуночку число капілярів також дещо збільшується, але їхня сумарна ємність за збереження обмінної поверхні дещо зменшується. А от в правому шлуночку (за умов поєднаної дії гіпоксії, перевантаження опором та інтоксикації) спостерігається одночасне зменшення як кількості і ємності

капілярів, так і їхньої обмінної поверхні. Таким чином, вже в процесі формування ХЛС на тлі повноцінних компенсаторно-приспосувальних реакцій мікрогемодинамічного русла в обох передсердях та лівому шлуночку в правому формується капілярно-трофічна недостатність, яка призводить до розвитку дистрофічних та склеротичних змін в ньому. Оскільки на такому тлі розгортання компенсаторно-приспосувальних реакцій в умовах гіпоксії та перенавантаження опором зміни паренхіматозно-стромальних взаємин неспроможні забезпечити функціональні потреби міокарда в ділянці правого шлуночка, то інтенсивне розростання сполучної тканини дифузного та вогнищового характеру відбувається перш за все в ньому. При цьому процеси склерозу проходять як у стінці судин мікроциркуляторного русла, так і в периваскулярній сполучній тканині, і зрештою поширюються на всю проміжну сполучну тканину міокарда. Встановлена специфіка адаптивно-компенсаторної перебудови гемосудинного ложа серця дозволила М.М. Бережницькому пояснити рідкість миготливої аритмії та швидке прогресування правошлуночкової НК у хворих із ХЛС [30].

Із сучасних позицій відзначимо, що будь-який із патогенетичних механізмів ЛС (див. рис. 1) може стати причиною дисфункції ендотелію судин, а вона в свою чергу зумовлює формування капілярно-трофічної недостатності. Судинний ендотелій представлений на внутрішній оболонці базальної мембрани гемосудин моношаром плоских полігональних клітин загальною масою близько 1,5 кг і площею 900 м² і згідно із сучасними уявленнями є важливим ендокринним органом [18, 19]. Капілярне русло легень є найбільшим серед судинних теренів організму, тому ендокринна активність його ендотелію в забезпеченні оптимального співвідношення вазодилатуючих (деагрегуючих, протизгортальних) та вазоконстрикторних (згортальних) субстанцій є вагомим. Сама будова судинної стінки створює певну закономірність у розподілі взаємодіючих факторів згортання і вазоконстрикції та протизгортання і вазодилатації. Судинний ендотелій покритий слизовим серпанком – глікокаліксом, у складі якого є глікопротеїни, для яких характерні антиадгезивні властивості і невеликий шар фібрину, що зв'язує тромбін. Крім того, ендотелій адсорбує із плазми крові чисельні протизгортальні речовини. Заряд стінки судин позитивний і це також перешкоджає зближенню тромбоцитів (позитивно заряджених) з ендотелієм. Однак основною причиною антикоагулянтної і вазодилаторної функції стінки судин є синтез його ендотелієм відповідних біологічно активних речовин. У нормальних фізіологічних умовах ендотелій судин, синтезуючи азоту оксид (NO), гіперполяризує фактор, простагландин (Pgl₂), антитромбін III тощо, перешкоджає агрегації, коагуляції крові та спазму судин, а також росту та міграції їх гладком'язових компонентів. Крім того, ендотелій, синтезуючи тромбомодулін, блокує активні коагулянти, що виділяються печінкою та перебувають у плазмі крові (тромбін). І, нарешті, адсорбуючи із плазми крові антикоагулянти (гепарин, протеїни C і S), ендотелій перешкоджає адгезії

та агрегації тромбоцитів на своїй поверхні. Сполучення на ендотелії антикоагулянтів і вазодилаторів у фізіологічних умовах є основою забезпечення нормального та відповідного метаболічним потребам місцевого кровотоку, особливо в судинах мікроциркуляції. Ушкодження ендотелію судин запускає реакції агрегації та згортання, спричиняє спазм судини, що є захисною реакцією, і охороняє організм від поширення патологічного процесу та втрати крові. За умов тривалого ушкодження ендотеліальна дисфункція здатна змінити умови функціонування не тільки кардіореспіраторного комплексу, а й всього організму [23]. Встановлено, що в реалізації ендотеліальної дисфункції виключно важливе значення має зниження синтезу ендотелієм нестабільного гормону з періодом напіврозпаду в кілька секунд – NO. Правда, за даними літератури, його вплив на регуляцію мікрогемодинаміки легень є менш значущим, ніж ендотеліального гіперполяризує фактора та простагландину (останні продукуються не тільки ендотеліоцитами, а також і альвеолоцитами II типу). Але він має виражений системний вплив і є сигнальною молекулою для всієї серцево-судинної системи, оскільки реакція судин визначається безпосередньо рівнем утворення NO [3, 32]. NO властивий виражений антиагрегуючий, протизгортальний та вазодилаторний ефект. Він також попереджує ріст і міграцію гладких м'язів судин, гальмує вироблення адгезивних молекул, перешкоджає розвитку спазму в судинах, виконує функції нейромедіатора, транслятора нервових імпульсів, бере участь у механізмах пам'яті, забезпечує бактерицидний ефект. Активування білків – K- та Ca-каналів, щільність яких на мембранах дуже велика, є основним механізмом дії NO. Як основний стимулятор утворення ЦГМФ NO активізує ЦГМФ-залежну протеїназу і створює умови для відкриття численних калієвих і кальцієвих каналів, що приводить до розслаблення гладких м'язів завдяки виходу калію та кальцію з м'язів при реполяризації (згасання біоелектричної дії). Збільшуючи кількість ЦГМФ, NO знижує вміст обов'язкового учасника всіх фаз гемостазу – кальцію – і в тромбоцитах. За хронічної гіпоксії порушення обміну NO призводить до виникнення його активних форм (пероксинітритів), які ушкоджують ендотеліоцити. Окрім вищеперерахованих біологічно активних речовин в забезпеченні адекватності регіонарного кровотоку велике значення мають ендотеліни. Доведено, що при ушкодженні ендотелію здатний синтезувати велику кількість ендотелінів, що приводять до збільшення на 50% судинного опору у великому колі кровообігу та на 130% – у малому [25, 31]. В нормі легені інактивують до 90% ендотелінів, але при легеневої гіпертензії в крові легень рівень цих речовин підвищується в 2–3 рази. Найактивніший серед цієї групи вазоактивних речовин – ендотелін-1 із встановленим гіпертензивним ефектом в малому колі кровообігу [25] – причетний до низки різноманітних патологічних процесів (інфаркту міокарда, порушення ритму серця, легеневої та системної гіпертензії, атеросклерозу тощо). Участь ендотелію легеневого судинного терена в активації ренін-ангіотензинової та симпатичної систем,

зміна при ушкодженні його метаболічної активності в напрямку синтезу оксидантів, вазоконстрикторів, агрегантів і тромбогенних факторів, різке зменшення його здатності до деактивації біологічно активних речовин є патогенетичним підґрунтям гетерогенності різних форм ЛС та розвитку широкого спектра можливої супутньої патології і синдрому взаємного обтяження. На сьогодні доведено, що в патогенезі ЛС ендотеліальна дисфункція зумовлює прогресуюче зниження ендотеліалізалежної вазодилатації та коагулопатію потреби, бере участь у розвитку гіпертрофії гладких м'язів судин. При цьому роль дисфункції ендотелію в розвитку капілярно-трофічної недостатності на сьогодні ще невизначено належним чином.

Професор М.М. Бережницький в своїх наукових дослідженнях довів відсутність при декомпенсованому ХЛС бронхолегеневого генезу кореляційного зв'язку між стадією НК та величиною гіпертрофії правого шлуночка серця [11, 30]. Грунтуючись на отриманих результатах, він стверджував, що за ХЛС недостатність кровообігу розвивається значно раніше, ніж будуть використані всі компенсаторні механізми міокарда [30]. В лекціях для лікарів він завжди підкреслював: «Клінічна практика свідчить, що при мітральному стенозі стійка компенсація гемодинаміки може тривати і 20–30 років, а за ХЛС – не більше 6–8 років із швидким переходом у фазу декомпенсації». При цьому він зазначав, що в кінцевому результаті особливості синдрому ЛС завжди визначаються тлом захворювання. З позиції сьогодення можна констатувати, що у разі конкретної патології кожен із патогенетичних механізмів формування ЛС має своє важливе значення, але, як правило, жоден із них не зустрічається ізольовано. При захворюваннях паренхіми легень та повітрянопровідних шляхів запального характеру всі вищеперераховані патогенетичні механізми беруть участь у формуванні ХЛС із визначальним значенням перенавантаження правого шлуночка компенсаторно незначно підвищеними опором та об'ємом на тлі хронічної гіпоксії, інтоксикації та підвищення внутрішньогрудного тиску. За неадекватності вентиляційних імпульсів з дихального центру, нейром'язових захворюваннях та торакодіафрагмальній патології порушення моторної функції опорно-рухового апарату грудної клітки альвеолярна гіповентиляція (та гіпоксія), компенсаторна легенева гіпертензія і підвищення внутрішньогрудного тиску відіграють головну роль в патогенезі ЛС. У хворих із первинною легеневою та хронічною постемболічною гіпертензією основним патогенетичним механізмом формування ЛС є зменшення судинного русла легень (внаслідок мускуляризації та гіперплазії стінок артерій, їхньої облітерації, тромбозу чи емболізації), що обумовлює перенавантаження правого шлуночка високим тиском в легеневій артерії. Відповідно при судинних формах ХЛС гіпертрофія правого шлуночка має виражений характер і за більш-менш значущої експозиції може відповідати ступеню ЛГ. Проте, як переконливо засвідчили результати досліджень професора М.М. Бережницького, в разі реалізації будь-якої сукупності вищевказаних патогенетичних механізмів

спостерігається швидке ремоделювання морфофункціонального статусу міокарда. Виходячи із вищевикладеного, Мирослав Миколайович вважав за необхідне раннє виявлення хворих із ризиком розвитку ЛС [6]. Виконати це надзавдання він вважав можливим тільки за умови ретельного здійснення диспансерного нагляду за хворими із хронічною патологією, потенційно здатною зумовлювати розвиток ЛС. За широкого введення в практику сучасної клінічної медицини ультразвукових методів дослідження серцево-судинної системи [26] і можливості здійснення контролю за показаннями ангіопульмонографії та сцинтиграфії легень, успішне виконання цього завдання стало не тільки цілком реальним (рис. 2), а є настійною необхідністю сьогодення. Користуючись рекомендаціями експертів ВООЗ (1998), можна в динаміці здійснювати об'єктивізацію фізичних можливостей пацієнтів із ХЛС (табл. 1, 2). Для цього Мирослав Миколайович свого часу запропонував електрокардіографічний показник визначення гіперфункції правого передсердя: $PII+PIII/TPI+TPH \geq 1$ [10]. Він давно отримав назву «показник професора М.М. Бережницького», є



Рис. 2. Схема діагностичного пошуку при ЛС

Таблиця 1
Функціональна класифікація хворих із ХЛС (ВООЗ, 1998)

Функціональний клас	Симптоматика
I	ЛГ без обмеження фізичної активності. Звичайні фізичні навантаження не призводять до появи задишки, втоми, болю в грудях і синкопального стану
II	ЛГ із незначним обмеженням фізичної активності. В стані спокою симптоми відсутні. Звичайні фізичні навантаження спричиняють появу задишки, втоми, болю в грудях або синкопальний стан
III	ЛГ із значним обмеженням фізичної активності. У стані спокою хворі почувають себе комфортно. Незначні фізичні навантаження спричиняють появу вираженої задишки, втоми, болю в грудях або синкопальний стан
IV	Хворі з ЛГ, які не можуть виконати жодного фізичного навантаження без виникнення симптомів. У хворих наявні симптоми правошлуночкової серцевої недостатності. На задишку і втому вони скаржаться навіть у спокої. Дискомфорт посилюється за найменшої фізичної активності

Таблиця 2
Об'єктивізація функціонального класу хворих із ХЛС за даними тестів фізичного навантаження (ВООЗ, 1998)

Функціональний клас	Відстань, яку здатний пройти пацієнт за 6 хв (в м)	Максимальне споживання кисню (мл/м за хв)
I	426–550	18,1–22,0
II	300–425	14,1–18,0
III	150–300	10,1–14,0
IV	<150	<10

актуальним і на сьогодні та абсолютно доступний для широкого використання в практичній медицині.

Наукове узагальнення результатів власних досліджень стало фундаментом для формування професором М.М. Бережницьким концепції адаптивно-компенсаторної перебудови мікрогемодинамічного русла та капіляротрофічної недостатності за синдрому ЛС будь-якого генезу [30]. В межах цієї концепції отримали своє пояснення клінічні особливості перебігу ХЛС, серед яких слабка вираженість у пацієнтів із ХЛС атеросклерозу, рідкість інфаркту міокарда, стенокардії, миготливої аритмії, а також «теплий ціаноз», небезпечні гіпертензивні кризи на тлі легеневої гіпертензії, розвиток НК значно раніше, аніж будуть використані всі компенсаторні механізми міокарда, тощо. На сьогодні основні засади цієї концепції стали визначальними в пошуку напрямків та розробці підходів до підвищення ефективності комплексного лікування пацієнтів з легенево-серцевою недостатністю. Зазвичай алгоритм лікування хворих із синдромом ЛС передбачає комплексний підхід (рис. 3). Цілком очевидно, що в ньому відсутні заходи щодо корекції

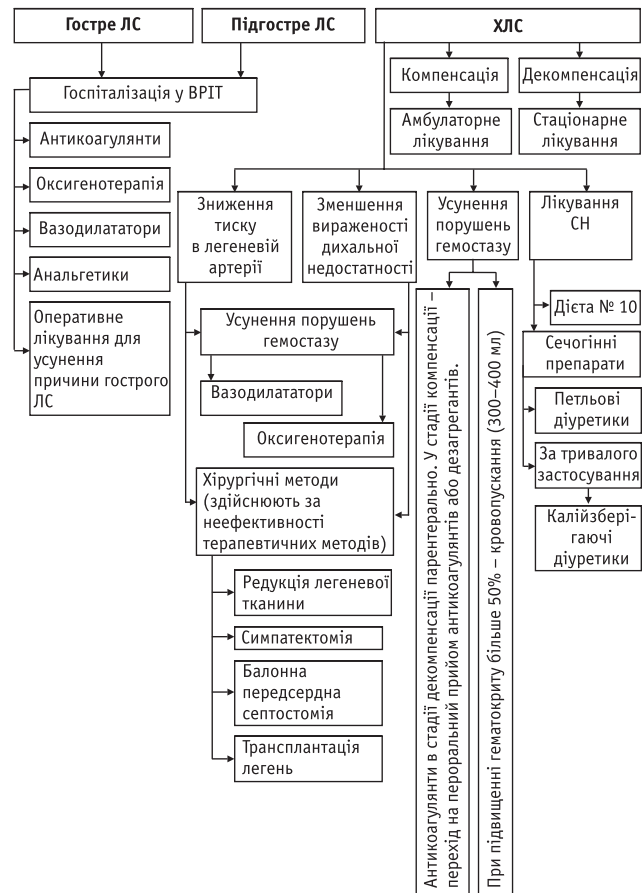


Рис. 3. Алгоритм лікування хворих з ЛС

ендотеліальної дисфункції. Чітко визначені професором М.М. Бережницьким роль трофокапілярної системи та взаємозв'язок компенсаторно-приспосувальних реакцій кардіоміоцита із адаптивною перебудовою гістогематологічних структур стали визначальними для застосування в комплексному лікуванні ЛС вітчизняних брендів препаратів корвітину, гранул кверцетину, фітосорбенту [12, 16, 20, 24] та тивортину аспартату [28]. Вже попередні результати досить переконливо засвідчили ефективність такого напрямку медикаментозної терапії щодо корекції ендотеліальної дисфункції. За декомпенсації ЛС в цьому відношенні ефективним є парентеральне введення корвітину та тивортину. Обнадійливими є і перші результати профілактики за ХЛС будь-якого генезу прогресування легенево-серцевих порушень за допомогою тривалих (роками) курсів застосування гранул кверцетину, фітосорбенту та тивортину в зручній пероральній формі.

Постать професора Мирослава Миколайовича Бережницького є непересічною в українській медицині другої половини ХХ ст., що яскраво спалахнула на благодатному небосхилі прикарпатської терапевтичної школи. Він залишив по собі науковий спадок важливого науково-фундаментального та прикладного значення щодо складної інтегративної проблеми внутрішньої медицини синдрому ЛС. Сформована Мирославом Миколайовичем концепція адаптивної перебудови коронарного кровотоку та

капіляротрофічної недостатності за синдрому ЛС на сьогодні є особливо актуальною щодо визначення напрямків підвищення ефективності його комплексного лікування. Її засади визначають доцільність пошуку ефективних засобів корекції ендотеліальної дисфункції. В перспективі їхнє успішне застосування дозволить суттєво підвищити ефективність комплексної терапії пацієнтів із ЛС різного генезу.

Список літератури

- Амосова Е.Н. Хроническое легочное сердце: сущность понятия и гетерогенность патогенеза, морфофункционального состояния сердца и сосудов, клинического течения различных форм / Е.Н. Амосова, Л.Ф. Коноплева // Укр. пульмонолог. журн. – 2002. – № 1. – С. 29–33.
- Антипкин Ю.Г. Лазерна доплерівська флоуметрія у дослідженні ендотеліальної функції у дітей з бронхіальною астмою / Ю.Г. Антипкин, Н.І. Гончаренко, Б.А. Тарасюк // Журн. АМН України. – 2010. – Т. 16, № 2. – С. 307–312.
- Блажко В.И. Роль оксида азота в адаптации к гипоксии у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких / В.И. Блажко, В.В. Ефимов, Т.Н. Бондарь // Укр. терапевт. журн. – 2005. – № 2. – С. 52–55.
- Бережницкий М.Н. О состоянии коронарного кровообращения у больных с синдромом легочного сердца / М.Н. Бережницкий // Терапевт. арх. – 1962. – № 12. – С. 45–48.
- Бережницкий М.Н. Гемодинамические сдвиги и состояние коронарного кровообращения у больных с синдромом легочного сердца: автореф. дис. на соискание степени канд. мед. наук / М.Н. Бережницкий; Черновицкий государственный медицинский институт. – Черновцы, 1964. – 16 с.
- Бережницкий М.Н. О профилактике и реабилитации больных с легочно-сердечной недостаточностью / М.Н. Бережницкий // Врачеб. дело. – 1985. – № 2. – С. 74–78.
- Бережницкий М.Н. Капилляроскопия у больных хроническими воспалительными неспецифическими заболеваниями легких / М.Н. Бережницкий // Клин. медицина. – 1964. – № 12. – С. 80–82.
- Бережницкий М.Н. Случай гипертонического криза в малом кругу кровообращения при хроническом легочном сердце / М.Н. Бережницкий, Н.И. Герасименко // Терапевт. арх. – 1966. – № 11. – С. 110–111.
- Бережницкий М.Н. Особенности коронарного кровообращения у больных с хроническим легочным сердцем / М.Н. Бережницкий // Терапевт. арх. – 1968. – № 5. – С. 90–91.
- Бережницкий М.Н. Электрокардиографическая диагностика гипертрофии правого предсердия у больных хроническим легочным сердцем / М.Н. Бережницкий // Врачеб. дело. – 1968. – № 11. – С. 16–18.
- Бережницкий М.Н. Клинико-анатомические материалы к проблеме хронического легочного сердца: автореф. дис. на соискание степени д-ра мед. наук / М.Н. Бережницкий; Львовский медицинский институт. – Львов, 1971. – 38 с.
- Використання нових лікарських форм кверцетину при ішемічних та радіаційних ушкодженнях (методичні рекомендації) / Н.П. Максютіна, О.О. Мойбенко, О.М. Пархоменко, Д.В. М'ясоєдов [та ін.]. – К., 2000. – 13 с.
- Гаврисюк В.К. Лечение больных с хроническим легочным сердцем / В.К. Гаврисюк // Укр. пульмонолог. журн. – 2004. – № 1. – С. 5–8.
- Гаврисюк В.К. Хроническое легочное сердце / В.К. Гаврисюк, А.И. Ячник. – К., 1997. – 96 с.
- Галицин П.В. Синдром обструктивного апноэ во время сна и дисфункция эндотелия / П.В. Галицин, А.Ю. Литвин, И.Е. Чазова // Кардиол. вестн. – 2007. – Т. 2, № 2. – С. 49–56.
- Історія розробки препарату корвітин – розчинної форми кверцетину / Н. Максютіна, Л. Пилипчук, Л. Безпалько, А. Шаламай // Вісн. фармакології та фармації. – 2007. – № 5. – С. 31–37.
- Клиническая классификация дыхательных и гемодинамических нарушений при заболеваниях легких / В.К. Гаврисюк, А.И. Ячник, С.С. Солдатченко, В.Ф. Кубышкин [и др.] // Укр. пульмонолог. журн. «Матеріали III з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України». – 2003. – № 2 (40). – С. 32–34.
- Коркушко О.В. Возрастные особенности функционального состояния эндотелия микрососудов / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневская, Г.В. Дужак // Кровообіг та гемостаз. – 2007. – № 4. – С. 5–10.
- Лупинская З.А. Эндотелий сосудов – основной регулятор местного кровотока / З.А. Лупинская // Вестн. КРСУ. – 2003. – № 7. – С. 75–82.
- Новые клинические аспекты патогенетической коррекции ишемических и реперфузионных повреждений миокарда / А.Н. Пархоменко, Ж.Б. Брыль, С.М. Кожухов, А.А. Мойбенко // В кн.: Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца / Под ред. акад. НАН Украины А.А. Мойбенко, д.м.н. В.Е. Досенко, д.м.н. А.Н. Пархоменко. – К.: Наук. думка, 2008. – С. 332–390.
- Норейко Б.В. Лечение хронического легочного сердца / Б.В. Норейко, С.Б. Норейко // Новости медицины и фармации. – 2011. – № 10 (365). – С. 12–15.
- Норейко Б.В. Хроническое легочное сердце: диагностика и патогенез / Б.В. Норейко, С.Б. Норейко // Новости медицины и фармации. – 2011. – № 11 (366) (тематический номер: «Аллергология и пульмонология»). – С. 11–17.
- Определение метаболитов оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха как способ оценки NO-реактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой / Б.И. Гельцер, Е.Е. Петешова, Е.А. Кочеткова, Е.В. Елисеева // Терапевт. арх. – 2003. – № 10. – С. 12–18.
- Патент України № 23996 А, 1998. Спосіб одержання корвітину. Розробники: Максютіна Н.П., Мойбенко О.О., Пилипчук Л.Б. та ін.

25. Самура Б.Б. Показники рівня ендотеліну-1 і регіональної гемодинаміки при вторинній легеневої гіпертензії у хворих на хронічний обструктивний бронхіт: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.02 «Внутрішні хвороби» / Б.Б. Самура; Запорізький державний медичний університет. – Запоріжжя, 2001. – 20 с.
26. Середюк В.Н. Оцінка діастолічної і систолічної функції міокарда правого шлуночка у хворих на хронічне легеневе серце в стадії декомпенсації // Архів клін. мед. – 2005. – № 1. – С. 58–62.
27. Середюк Н.М. Синдром хронічного легеневого серця – це кардіологічна, пульмонологічна проблема чи проблема лікаря-інтерніста? / Н.М. Середюк, В.Н. Середюк // Внутрішня медицина. – 2007. – № 1. – С. 20–27.
28. Трещинская М.А. Теоретические и практические аспекты применения L-аргинина с целью профилактики цереброваскулярной патологии / М.А. Трещинская // Укр. мед. часопис. – 2011. – № 5 (85). – С. 97–109.
29. Христич Т.Н. Значение легочной гипертензии, структурных изменений кардиопульмональной системы в формировании хронического легочного сердца / Т.Н. Христич // Укр. мед. альманах. – 2008. – Т. 11, № 6. – С. 170–174.
30. Хроническое легочное сердце / Бережницкий М.Н., Киселева А.Ф., Бигарь П.В. [и др.] // К.: Здоров'я, 1991. – 152 с.
31. Endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease / L. Moro, C. Pedone, S. Scarlata [et al.] // Angiology. – 2008. – Vol. 59. – P. 357–364.
32. Furchgott R.E. Nitric oxide as a signaling molecule in the cardiovascular system / R.E. Furchgott, L.S. Ignarro, F. Murad // Press Release: The 1998 Nobel Prize in Physiology of Medicine. – Webmaster.
33. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) // Eur. Heart J. – 2009. – Vol. 30, N. 20. – P. 2493–2537.
34. Leeuw de P.W. Почему развиваются отеки при хроническом обструктивном заболевании легких? / P.W. de Leeuw, A. Dees // Укр. пульмонол. журн. – 2005. – № 4. – С. 64–65.
35. Weitzenblum E. Хронічне легеневе серце (скорочений виклад) / E. Weitzenblum // Медицина світу. – 2003. – С. 270–277.

Актуальность научного наследия профессора М.Н. Бережницкого для современного изучения проблем легочного сердца

М.И. Дземан

РЕЗЮМЕ. Освещена актуальность научного наследия выдающейся личности украинской медицины второй половины XX ст., яркого представителя прикарпатской терапевтической школы, профессора Мирослава Николаевича Бережницкого для современного изучения проблем легочного сердца.

Ключевые слова: профессор Мирослав Николаевич Бережницкий, научное наследие, проблема легочного сердца, концепция адаптационной перестройки коронарного кровотока и капиллярно-трофической недостаточности.

Relevance of scientific heritage of Professor M.M. Berezhnitskiy to today's problems of pulmonary heart

M.I. Dzeman

SUMMARY. The article highlights the relevance of the scientific heritage of the outstanding personality of the Ukrainian medicine of the second half of the 20th century, the bright representative of the Prykarpattia therapeutic school Professor Myroslav M. Berezhnitskiy to today's problems of pulmonary heart.

Key words: Professor Myroslav M. Berezhnitskiy, scientific heritage, pulmonary heart, the concept of adaptive rearrangement of coronary blood flow and capillary-trophic insufficiency.

Адреса для листування:

Михайло Іванович Дземан

02095, Київ, вул. Анни Ахматової, 39б, кв. 15

УДК 616.94:616.12-008.46

В.А. Визир, А.Е. Березин

Запорожский государственный медицинский университет

Миокардиальная дисфункция, индуцированная сепсисом: прогностическое значение биологических маркеров

АННОТАЦИЯ

В обзоре рассматривается значение биологических маркеров миокардиальной дисфункции у пациентов с сепсисом и септическим шоком. Обсуждается диагностическая и прогностическая ценность различных индикаторов повреждения миокарда на стадии формирования синдрома SIRS/CARS и сепсиса. Приводятся данные экспериментальных и клинических исследований, посвященных этому вопросу.

Ключевые слова:

биологические маркеры, миокардиальная дисфункция, сепсис, прогноз, клинические исходы.

Сепсис рассматривается как общее тяжелое инфекционное заболевание, возникающее вследствие распространения инфекции из первичного очага в связи с нарушением механизмов местного и общего иммунитета. В настоящее время предполагается, что системная воспалительная реакция (Systemic Inflammatory Response Syndrom – SIRS), вызванная доказанной инфекцией, способствующая неконтролируемой моноцитарно-макрофагальной активации с последующей неконтролируемой продукцией провоспалительных цитокинов, является инициальной стадией септического процесса. Последняя сменяется так называемым компенсаторным противовоспалительным синдромом (Compensatory antiinflammatory response – CARS) [31]. На этом этапе возможно наступление выздоровления или появление нового качественного феномена – сепсиса. Таким образом, системная воспалительная реакция рассматривается как первая стадия в эволюции заболевания, в значительной мере определяющая вероятность возникновения синдрома полиорганной недостаточности, включающего в себя респираторный дистресс-синдром, кардиоренальный синдром, острую почечную и печеночную недостаточность, синдром ДВС, нарушение функций ЦНС и являющегося основной причиной летальности при сепсисе [62]. Несмотря на существование широкой дискуссии вокруг этой концепции, последняя во многом объясняет патогенетическую эволюцию многих сердечно-сосудистых событий, а также потенциальную роль биологических маркеров в идентификации больных с сепсисом и высоким риском их возникновения [8]. Кроме того, необходимо отметить, что

у пациентов с сепсисом без ранее документированного сердечно-сосудистого заболевания развивающаяся дисфункция миокарда носит потенциально обратимый характер [28, 52]. Это обстоятельство создает предпосылки для изучения роли биомаркерной диагностики у пациентов, находящихся в критическом состоянии вследствие SIRS/CARS/сепсиса и септического шока [3].

Система циркулирующих миокардиальных тропонинов

Миокардиальные тропонины (Tn) TnT и TnI являются структурными компонентами контрактильного элемента кардиомиоцита. Появление в плазме крови их циркулирующей фракции cTnT и cTnI в концентрации, превышающей 99-й перцентиль для здоровых лиц ($\geq 1,1$ нг/мл и $\geq 2,5$ нг/мл соответственно), обычно рассматривается как маркер некроза и тяжелого миокардиального повреждения.

Установлено, что около 50% всех пациентов, госпитализированных с диагнозом «сепсис или инфекционно-токсический шок», имели умеренно повышенные уровни cTnT и cTnI (0,1–1 и 1–2,4 нг/мл соответственно) [35]. Причем все они ранее не имели верифицированной ИБС и в момент госпитализации диагноз «острый коронарный синдром» (ОКС) не был подтвержден. Полагают, что умеренная элевация миокардиальных тропонинов является результатом нарушения мембранной проницаемости вследствие бактериальной цитотоксичности, микроваскулярной тромботической дисфункции, а также реперфузионного повреждения [13]. С другой стороны, септический шок может явиться индуктором манифестации

ранее асимптомной миокардиальной дисфункции, развившейся вследствие кардиоваскулярного заболевания, например АГ, ИБС или сахарного диабета. Такой сценарий наиболее вероятен у пациентов пожилого и старческого возраста, а также у лиц с документированной ИБС и СН [35, 61]. В любом случае элевация сTnT и сTnI отражает напряженность биомеханического стресса и тесно ассоциируется с ухудшением как ближайшего, так и отдаленного прогноза. Так, ожидаемая вероятность летального исхода в госпитальный период лечения сTnT-положительных пациентов с сепсисом колеблется, по разным данным, от 63 до 83% [37, 55]. Напротив, в когорте сTn-негативных больных с сепсисом показатель внутригоспитальной смертности был значительно ниже и составлял 24–37% [37, 55].

Таким образом, очевидно, что мониторинг уровня сTnT и сTnI у пациентов с сепсисом и/или инфекционно-токсическим шоком может иметь серьезное прогностическое значение. Однако перспективы рутинного измерения сTnT и сTnI у пациентов без ОКС/ИМ в настоящее время дискутируются, а единое мнение экспертов по этому вопросу отсутствует. Так, в соответствии с рекомендациями National Academy of Clinical Biochemistry (2007) использование сTnT и сTnI у пациентов с сепсисом и/или инфекционно-токсическим шоком, находящихся в критическом состоянии, может быть оправдано в контексте мониторинга тяжести их коморбидного статуса, оценки ближайшего прогноза, принятия решения о необходимости проведения инотропной поддержки, а также идентификации сопутствующего инфаркта миокарда [63]. С другой стороны, имеются отдельные данные, отражающие динамику сTnT и сTnI при проведении лечебных мероприятий у пациентов с сепсисом и/или инфекционно-токсическим шоком, противоречивый характер которых требует выполнения специально спланированных клинических исследований [63].

Система матриксных металлопротеиназ

Семейство матриксных металлопротеиназ (ММП) состоит из 20 энзимов, способных расщеплять почти все компоненты внеклеточного матрикса соединительных тканей. ММП представляют собой семейство цинк- и кальций-зависимых эндопептидаз [19]. Последние играют важную роль как модуляторы многих физиологических процессов, таких как эмбриогенез, морфогенез, репродукция, ангиогенез и ремоделирование тканей, при различных патологических состояниях, преимущественно при малигнизации/метастазировании опухолей, репарации тканей, а также занимают центральное место в патогенезе кардиоваскулярных, ревматических и метаболических заболеваний [23, 28]. Количество вновь синтезируемых ММП регулируется в основном на уровне транскрипции, а протеолитическая активность конституционально существующих ММП контролируется как активацией проферментов, так и ингибированием активных ферментов эндогенными ингибиторами, α_2 -крово-булином и тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМП) [11].

Матриксная протеиназа 2

Матриксная протеиназа-2 (ММП-2, желатиназа) прежде всего экспрессируется в мезенхимальных клетках (главным образом в фибробластах) в период развития и регенерации ткани, а также синтезируется нейтрофилами, макрофагами и моноцитами [19]. ММП-2 необходима для ингибирования процесса ангиогенеза в опухолях, и ее уровень повышен в эндотелии сосудов опухоли и в моче пациентов с различными опухолевыми образованиями [11, 19]. Вместе с ММП-9 она участвует в деградации коллагена IV типа, главного компонента базальных мембран и желатина (денатурированного коллагена), а также коллагенов других типов (V, VII и X), эластина и фибронектина [19, 20]. Она участвует в процессинге многих других молекул, модулируя их функции различными способами. Так, ММП-2 расщепляет моноцитарный хемотаксический белок-3, что приводит, в частности, к уменьшению активности воспалительного процесса и обеспечивает вазоконстрикцию [21]. Установлено, что элевация ММП-2 может быть обнаружена у пациентов как с SIRS, так и с документированным сепсисом и септическим шоком [10, 11, 46]. При этом содержание ММП-2 негативно коррелирует с баллами шкалы SAPS II. Вместе с тем оказалось, что использование мультимаркерного подхода, включающего в себя идентификацию ММП-2, ИЛ-1 α , IP-10 (липополисахаридзависимый хемокин семейства CXCL10), sFНО-R2 и sFas (sCD95), позволяет идентифицировать трансформацию SIRS в сепсис с чувствительностью 79% и специфичностью 86%. Все указанные выше цитокины обычно рассматриваются как маркеры повреждения ткани, не обладающие высокой специфичностью в отношении какой-либо этиологической причины [46]. В этой связи, даже используя мультимаркерный подход, нельзя с твердой уверенностью предсказать вероятность возникновения именно миокардиального повреждения, способного привести к формированию клинически манифестной СН и к неблагоприятному исходу.

Матриксная протеиназа 9

Матриксная протеиназа-9 (ММП-9, желатиназа В) секретируется как зимоген массой 92 кДа. Субстраты для ММП-9 включают денатурированный коллаген I типа (желатин), нативные коллагены типов IV, V, VII, X и XI, фибриноген, витронектин, IL-1 и энтактин, который соединяет ламинин и коллаген IV типа [47]. ММП-9 принимает участие в процессах воспаления, ремоделирования ткани и репарации, мобилизации матрикссвязанных факторов роста и процессинга цитокинов. У пациентов с SIRS, сепсисом и септическим шоком уровень ММП-9 отражает тяжесть поражения тканей, включая стенку артерий [54]. Предполагалось, что уровень ММП-1, ММП-3 и ММП-9, а также их тканевых ингибиторов позволит идентифицировать пациентов с высоким риском возникновения полиорганной недостаточности при SIRS [19]. Впоследствии оказалось, что среди всех ММП и ТИМП наибольшее прогностическое значение в отношении выживаемости в когорте больных с SIRS

имеет ТИМП-1, тогда как ММП-9 не продемонстрировала аналогичной предсказующей ценности [19]. Хотя существуют и противоположные наблюдения, но с невысокой статистической мощностью, свидетельствующие о защитном эффекте дефицита ММП-9 при сепсисе, вызванном *E. coli* [47]. В то же время сведения о диагностической и прогностической значимости ММП-9 при SIRS и сепсисе ограничены [38].

ADAM-17

ADAM-17 (A disintegrin and metalloprotease-17) относится к суперсемейству матриксных металлопротеиназ (ММП), экспрессированных на поверхности мембран клеток и ответственных за протеолиз мембранассоциированных протеинов, таких как ФНО, ИЛ-6R, L-селектин, а также лигандов рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor – EGF-R) [39, 48, 60]. ADAM-17 конститутивно представлена на мембранах клеток различных типов [40]. Индукция экспрессии ADAM-17 обычно достигается в результате ЛПС-зависимой активации [39]. Предполагается, что ADAM-17 может являться предиктором возникновения миокардиальной дисфункции/острой СН в этой когорте пациентов [65]. Вместе с тем ценность детекции ADAM-17 в условиях рутинной клинической практики у пациентов с сепсисом и септическим шоком не установлена.

Система хемокинов CXCL10

CXCL10 относится к семейству липополисахаридиндуцированных хемокинов, секретирующихся Th1-лимфоцитами в ответ на стимуляцию ИФ- γ [44, 45] и рассматривающихся в качестве одного из ключевых модуляторов иммунного ответа [42]. Основная биологическая роль CXCL10 сводится к рекрутированию Th1-лимфоцитов, включая естественные киллеры и дендритические клетки [45], путем связывания со специфическими рецепторами PRR (pattern recognition receptors), которые относятся к группе TLR (Toll-like receptors) [2]. Кроме того, CXCL10 вместе с CXCL4 способны контактировать с GPCR-рецепторами (cell-surface G protein-coupled receptors). Результатом взаимодействия с GPCR-рецепторами и TLR являются рекрутирование адаптор-протеина MyD88 и активация внутриклеточных сигнальных систем PI3K, MAPK/AP-1, NF- κ B, приводящих к активации синтеза провоспалительных цитокинов и модуляции иммунного ответа [25, 50]. Показано, что липополисахарид (ЛПС) бактериальной стенки может повышать экспрессию CXCL10 на поверхности мембран макрофагов, что способствует существенному снижению фагоцитирующей активности последних [20]. В ряде исследований было показано, что элевация CXCL10 ≥ 1250 пг/мл позволяет идентифицировать с высокой точностью SIRS у новорожденных [43]. В дальнейшем оказалось, что уровень CXCL10 позитивно коррелирует не только с тяжестью поражения тканей различных органов, но и негативно ассоциируется с вероятностью выживания при краткосрочном наблюдении [46]. Вместе с тем дискриминационный потенциал CXCL10 не позволяет осуществ-

лять дифференцированный подход к прогнозированию возникновения дисфункции миокарда [46].

Цитокининдуцируемый хемоаттрактант нейтрофильных гранулоцитов

Цитокининдуцируемый хемоаттрактант нейтрофильных гранулоцитов (CINC) представляет собой низкомолекулярный гликопротеид, основной биологической ролью которого является рекрутирование и иммобилизация нейтрофильных гранулоцитов и инфильтрация последними пораженной ткани в ответ на ее повреждение липополисахаридным антигеном.

Повышение экспрессии CINC наблюдается при различных инфекционных заболеваниях, а также на фоне стимуляции активности нейтрофилов факторами роста (гранулоцитарно-макрофагальный колоннестимулирующий фактор роста, васкулярный эндотелиальный фактор роста), ИФ- γ , ИЛ-6, ИЛ-8, а также ФНО-альфа [64]. Полагают, что повышение циркулирующего уровня CINC у пациентов с сепсисом может обладать предсказующей ценностью в отношении возникновения септического шока, миокардиальной дисфункции/острой СН с негативным прогнозом при краткосрочном наблюдении [64]. Однако эти предположения требуют подтверждения в условиях специально спланированных рандомизированных клинических исследований.

Растворимые триггерные рецепторы, экспрессированные на миелоидных клетках-1

Триггерные рецепторы, экспрессированные на миелоидных клетках-1 (triggering receptor expressed on myeloid cells-1 – TREM-1), относятся к суперсемейству рецепторов к иммуноглобулинам, которые широко экспрессированы на поверхности мембран моноцитов и нейтрофильных гранулоцитов и имеют два домена: трансмембранный и интрацеллюлярный [5]. Трансмембранный домен диссоциирует с образованием растворимой формы TREM-1 (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 – sTREM-1), детектируемой в периферической крови и отражающей уровень экспрессии TREM-1 [53]. Биологическая роль TREM-1 сводится к стимуляции трансмембранной сигнальной системы моноцитов и нейтрофильных гранулоцитов, реализующейся посредством активации адаптор-протеина DAP12, что приводит к вовлечению внутриклеточных PI3K, MAPK/AP-1, NF- κ B-зависимых сигнальных механизмов, способствующих модуляции иммунного ответа и продукции противовоспалительных цитокинов [15, 17].

В ранее проведенных исследованиях было показано, что элевация циркулирующего уровня sTREM-1 может являться неспецифическим индикатором наличия бактериальной инфекции (чувствительность 0,82; 95% ДИ 0,68–0,90; специфичность 0,86; 95% ДИ 0,77–0,91) и сепсиса [4, 9, 16]. Установлено, что у пациентов с сепсисом содержание sTREM-1 прогрессивно возрастает пропорционально тяжести заболевания и хорошо ассоциируется с баллами шкалы SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) ($r=0,443$; $p<0,001$) и риском возник-

новения септического шока [4]. Используя в качестве точки разделения циркулирующий уровень sTREM-1, равный 222,5 пг/мл, J. Zhang и соавторам [66] удалось показать, что превышение последнего ассоциируется с повышением вероятности наступления смертельного исхода в когорте пациентов с сепсисом (чувствительность 59,5%, специфичность 93,3%, позитивная и негативная предсказующая ценность составила 95,6 и 48,3% соответственно, отношение правдоподобия позитивного и негативного результата – 8,92 и 0,434 соответственно) [66]. По мнению ряда исследователей, точность оценки тяжести сепсиса при использовании концентрации sTREM-1 превосходила таковую, основанную на измерении циркулирующего уровня прокальцитонина и С-РП [30]. Диагностическое значение элевации sTREM-1 было подтверждено в метаанализе, выполненном J. Jiyong и соавторами [24]. Таким образом, sTREM-1 обладает достаточно высоким диагностическим значением и позитивной предсказующей ценностью в отношении негативной эволюции сепсиса и септического шока. В то же время не вполне ясно его значение в идентификации пациентов с сепсисом и высоким риском кардиоваскулярных осложнений, включая дисфункцию ЛЖ, что требует продолжения исследования в этом направлении.

Галектин-3

Галектин-3 представляет собой низкомолекулярный (молекулярная масса 31 кДа) лектин, связывающий β -галактозиды, и является интегральным протеином, обеспечивающим взаимодействие различных индукторов кардиоваскулярного ремоделирования, в частности, таких как трансформирующий фактор роста β , интерферон- γ , ангиотензин-2 и альдостерон [18]. Галектин-3 экспрессируется на поверхности мембран макрофагов, эозинофильных, нейтрофильных гранулоцитов, мастоцитов, а также идентифицируется в составе тканей легких, селезенки, пищеварительного тракта, надпочечников, мочеточников, яичников. В физиологических условиях содержание последнего в почках, сердце, мозге, поджелудочной железе и печени минимально. Биологическая роль галектинов состоит в связывании на поверхности клеток антигенов с их рецепторами путем формирования липополисахаридного комплекса, а также в трансдукции внеклеточного сигнала за счет связывания внутриклеточного лиганда. Кроме того, галектин-3 обладает способностью к распознаванию молекул углеводов и коллагеноподобных доменов, что позволяет взаимодействовать с широким спектром внеклеточных матриксных протеинов, сахаров, N-ацетиллактозов, а также негликолизированных молекул, таких как мембран-ассоциированные (CD11b/CD18 макрофагов) и внеклеточные рецепторы (коллаген IV типа). При этом указанная способность галектина-3 распространяется и на бактериальные клетки, грибы и простейших. Более того, макрофаги после связывания ЛПС антигеном способны активно взаимодействовать с молекулой галектина-3 [18]. Вместе с тем иммунологическое значение последнего не вполне понятно, хотя способность галектина-3 индуцировать

клеточную цитотоксичность в отношении разнообразных патогенов может иметь серьезное значение в патогенезе сепсиса и септического шока [12, 27].

При проведении клинических исследований было установлено, что экспрессия галектина-3 возрастает у пациентов с острой систолической СН пропорционально тяжести последней [26, 32]. Многие исследователи считают, что галектин-3 как естественный регулятор ЛПС-индуцированной активности макрофагов может служить индикатором риска возникновения острой СН или прогрессирования хронической СН [56]. С другой стороны, элевация галектина-3 у пациентов с тяжелыми бактериальными инфекциями дает протекторный эффект, предотвращая возникновение ЛПС-индуцированного септического шока [34]. В целом все эти предположения следует проверить при проведении специально спланированных клинических исследований с высокой статистической мощностью.

Гепаринсвязывающий протеин

Гепаринсвязывающий протеин (heparin binding protein – HBP) является провоспалительным медиатором, биологическая роль которого сводится к индукции васкулярной проницаемости [14]. HBP содержится в секреторных и азурофильных гранулах нейтрофилов и секретируется после стимуляции лейкоцитарным β_2 -интегрином [58]. Для HBP доказана способность к индукции изменения архитектуры цитоскелета эндотелиоцитов, что приводит к повышению проницаемости клеточных стенок последних [14]. Установлено, что HBP высвобождается из нейтрофильных гранулоцитов еще до момента их адгезии на поверхности эндотелиоцитов и, таким образом, способен оказывать паракринное влияние на механические качества эндотелия. Кроме того, HBP, активно секретируясь из азурофильных гранул нейтрофильных гранулоцитов в ответ на антигенную стимуляцию, способен к образованию циркулирующего комплекса с фибриногеном и ЛПС антигенами клеточной стенки *Gr* (+) кокков [36]. Полагают, что этот механизм лежит в основе реализации вирулентности последних и формирования поражения органов и тканей при бактериемии *in vivo* [36].

Установлено, что у пациентов с бактериальными инфекциями элевация уровня HBP детектируется до появления первых признаков нарушения микроциркуляции, гипотензии и острой СН. По данным A. Linder и соавторов [33], повышение плазменной концентрации HBP выше 15 нг/мл является значимым индикатором тяжести сепсиса и позитивным прогностическим маркером септического шока (чувствительность 87,1%; специфичность 95,1%; позитивная прогностическая ценность 88,4%; негативная прогностическая ценность 94,5%) [33]. При сопоставлении площадей под ROC-кривыми (areas under the receiver-operating characteristics curves) для HBP были получены наиболее высокие значения по сравнению с другими биологическими маркерами тяжести сепсиса, включающими в себя прокальцитонин, ИЛ-6, лактат, С-РП и содержание лейкоцитов в

периферической крови. При этом уровень HBP в плазме крови пациентов с SIRS/SARS/септическим шоком обычно не коррелирует с концентрацией С-РП, прокальцитонина и С-РП [33]. В целом, высокая прогностическая ценность позитивного результата теста в отношении элевации HBP выше точки разделения равной 15 нг/мл, в отличие от лактата, С-РП и ИЛ-6 рассматривается как мощный инструмент для идентификации пациентов высокого риска развития острой СН еще до появления первых клинических признаков циркуляторного дефицита и гипотензии. Вместе с тем очевидно, что совместное использование HBP и прокальцитонина в этой когорте больных может дать значительно больше клинических и прогностических преимуществ. Однако это предположение необходимо проверить в условиях специально спланированных исследований.

Фактор некроза опухоли альфа

Фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) является провоспалительным цитокином, основная биологическая роль которого заключается в модуляции пролиферации и дифференциации клеток, индукции апоптоза и стимуляции синтеза и секреции провоспалительных цитокинов активированными моноцитами/макрофагами.

ФНО-альфа реализует свой биологический эффект посредством связывания с поверхностно экспрессированными рецепторами ФНО-альфа-1 и ФНО-альфа-2, которые конституционально широко представлены в различных органах и тканях. ФНО-альфа способен оказывать прямое кардиодепрессивное влияние, что проявляется в манифестации диастолической и систолической дисфункции миокарда ЛЖ [1]. Однако точные механизмы кардиодепрессивного эффекта ФНО-альфа у пациентов с сепсисом не вполне ясны [10]. Полагают, что в основе последних могут лежать индуцированные ФНО-альфа нарушения внутриклеточного гомеостаза Ca^{2+} и разобщение контрактильных элементов кардиомиоцитов, а также микроваскулярная дисфункция, ассоциированная со снижением биодоступности оксида азота и оксидантным стрессом [11]. Во всяком случае способность ФНО-альфа стимулировать внутриклеточное накопление пероксинитрита и повышать экспрессию супероксиддисмутазы доказана [22]. Результатом этих процессов является как снижение продукции, так и повышение деградации азота оксида, что оказывает непосредственное негативное влияние на релаксационную и контрактильную способность миокарда и рассматривается как важный механизм в реализации цитокин-индуцированной сепсис-ассоциированной миокардиальной дисфункции [51]. Кроме того, в экспериментальных моделях *in vitro* было показано, что Toll-like рецепторы 4-го типа, экспрессированные на поверхности макрофагов/моноцитов, модулируют выраженность дисфункции миокарда, вероятно, посредством участия в высвобождении ФНО-альфа [59].

Установлено, что циркулирующий уровень ФНО-альфа хорошо коррелирует с тяжестью клинических проявлений сепсиса, а также зависит от вида выделенного

возбудителя. Так, средний уровень ФНО-альфа в случае детекции Gr(–) палочек достоверно выше, чем при верификации Gr(+) кокков [29]. Более того, в когорте пациентов с SIRS уровень ФНО-альфа достоверно ниже, чем у пациентов с документированным сепсисом с подтвержденной культурой инфекта (33 и 70 пг/мл соответственно; $p=0,01$). Установлено прогностическое значение элевации уровня ФНО-альфа у пациентов с сепсисом. Так, в когорте выживших пациентов его уровень был достоверно ниже, чем у больных, умерших от сепсиса (52 и 83 пг/мл соответственно) [29]. Однако само по себе повышение циркулирующего уровня ФНО-альфа при SIRS/сепсисе является достаточно поздним признаком, когда чувствительность клинических шкал в отношении оценки риска наступления неблагоприятных клинических исходов достаточно высока. Вместе с тем, по данным ряда авторов, среди таких маркеров про- и противовоспалительной активации, как ФНО-альфа, ИЛ-6, sФНО-RI, sФНО-RII, агонист рецепторов к ИЛ-1 (receptor agonist IL-1 – IL-1Ra), именно маркеры противовоспалительного стресса (sФНО-RI, sФНО-RII, IL-1Ra) обладают наибольшей предсказующей ценностью в отношении летального исхода у пациентов с сепсис-индуцированной СН [7]. Так, ROC-анализ (Receiver-operating characteristic) показал, что превышение циркулирующего уровня sФНО-RI и sФНО-RII более 2767 и 4619 пг/мл соответственно свидетельствует о высоком риске летального исхода при краткосрочном наблюдении (чувствительность 100 и 100%; специфичность 57,1 и 71,4%; AUC 0,759 и 0,841 соответственно). Снижение уровня IL-1Ra ниже 7033 pg/mL обладало высокой предсказующей ценностью в отношении вероятности выживания (чувствительность 60%; специфичность 100%; AUC=0,724). В этой связи прогностическая ценность изолированной элевации ФНО-альфа в крови больных с сепсисом и септическим шоком остается предметом научной дискуссии [21].

Система про- и антиоксидантных факторов

Оксидантный стресс активно участвует в патогенезе SIRS/сепсиса, играя центральную роль в формировании полиорганной недостаточности [6, 41]. Многочисленные продукты оксидантного и нитрозирующего стресса, контролирующие биодоступность NO посредством вмешательства в процессы его синтеза и деградации, оказывают опосредованное влияние на механические качества эндотелия и прямое воздействие на стабильность и проницаемость клеточных мембран [23]. Полагают, что формирующаяся при этом микроциркуляторная дисфункция предшествует манифестации полиорганной недостаточности при сепсисе [3]. Описано достаточно большое количество компонентов системы оксидантного стресса, таких как AGE (advanced end products) и RAGE (receptor for advanced end products), являющиеся лигандами для HMGB1-рецепторов (high mobility group box 1-receptor), активные формы кислорода, продукты перекисидации липидов, белков и нуклеиновых кислот, включая 3-нитротирозин, а также ферментные системы (супероксиддисмутаза, каталаза, глута-

тинпероксидаза и другие селеносодержащие ферменты), циркулирующий уровень которых существенно возрастает при SIRS/сепсисе, коррелируя с выраженностью эндотелиальной дисфункции, интенсивностью провоспалительной активации, оцененной по концентрации ИЛ-6, ФНО-альфа, С-ПП, а также тяжестью клинических проявлений SIRS/сепсиса [41, 57]. Однако среди всех изученных к настоящему времени маркеров оксидантного стресса и антиоксидантных факторов наибольшую предсказующую ценность, возможно, имеют F2-изопропан, асимметричный диметиларгинин, а также AGE и RAGE. В любом случае напряженность системы про- и антиоксидантных факторов свидетельствует о выраженности поражения периферических тканей и не является высоко специфичной для SIRS/сепсиса, что ограничивает ее позитивную предсказующую ценность. В этой связи измерение содержания про- и антиоксидантных маркеров SIRS/сепсиса не рекомендовано для условий рутинной клинической практики.

В заключение необходимо отметить, что из рекомендованных к настоящему времени биологических маркеров миокардиальной дисфункции ни один не обладает идеальным соотношением прогностического и диагностического потенциала для пациентов с сепсисиндуцированной СН. Все это диктует необходимость продолжения исследований в этом направлении. Вероятно, в условиях рутинной клинической практики могли бы найти свое применение галектин-3, гепаринсвязывающий протеин и ФНО-альфа. Однако их диагностическая чувствительность и специфичность не столь высоки, чтобы рассматривать последние в качестве надежных критериев острой СН на разных стадиях формирования септического процесса.

Список литературы

1. Abraham E., Glauser M.P., Butler T. et al. Tumor necrosis receptor fusion protein in the treatment of patients with severe sepsis and septic shock. A randomized controlled multicenter trial. JAMA. 1997; 277: 1531-1538.
2. Akira S., Uematsu S., Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. Cell. 2006; 124: 783-801.
3. Annane D., Bellissant E., Cavaillon J.M. Septic shock. Lancet 2005; 365: 63-78.
4. Barati M., Bashar F.R., Shahrami R. et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 and the diagnosis of sepsis. J. Crit Care. 2010; 25(2): 362.e1-e6.
5. Bouchon A., Dietrich J., Colonna M. Cutting edge: inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes. J. Immunol. 2000; 164 (10): 4991-4995.
6. Crimi E., Sica V., Williams-Ignarro S. et al. The role of oxidative stress in adult critical care. Free Radic. Biol. Med. 2006; 40: 398-406.
7. de Pablo R., Monserrat J., Reyes E. et al. Mortality in patients with septic shock correlates with anti-inflammatory but not proinflammatory immunomodulatory molecules. J. Intensive Care Med. 2011; 26(2): 125-132.
8. Dellinger R.P. Cardiovascular management of septic shock. Crit Care Med 2003; 31: 946-955.
9. Dimopoulou I., Orfanos S.E., Pelekanou A. et al. Serum of patients with septic shock stimulates the expression of TREM-1 on U937 monocytes. Inflamm. Res. 2009; 58(3): 127-132.
10. Fernandes C.J. Sepsis-induced myocardial depression: where is the missing link? Crit. Care Med. 2007; 35: 972-973.
11. Flierl M.A., Rittirsch D., Huber-Lang M.S. et al. Molecular events in the cardiomyopathy of sepsis. Mol. Med. 2008; 14: 327-336.
12. Fradin C., Poulain D., Jouault T. β -1,2-linked oligomannosides from *Candida albicans* bind to a 32-kilodalton macrophage membrane protein homologous to the mammalian lectin galectin-3. Infect. Immun. 2000; 68: 4391-4398.
13. Fromm R.E. Cardiac troponins in the intensive care unit: common causes of increased levels and interpretation. Crit. Care Med. 2007; 35: 584-588.
14. Gautam N., Olofsson A.M., Herwald H. et al. Heparin-binding protein (HBP/CAP37): a missing link in neutrophil-evoked alteration of vascular permeability. Nat. Med. 2001; 7: 1123-1127.
15. Giamarellos-Bourboulis E.J., Zakyntinos S., Baziaka F. et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as an anti-inflammatory mediator in sepsis. Intensive Care Med. 2006; 32 (2): 237-243.
16. Gibot S., Cravoisy A., Kolopp-Sarda M.N. et al. Time-course of soluble TREM-1, procalcitonine and C-reactive protein plasma concentrations during sepsis. Crit. Care Med. 2005; 33 (4): 792-796.
17. Gibot S., Massin F. Soluble form of the triggering receptor expressed on myeloid cells-1: an anti-inflammatory mediator? Intensive Care Med. 2006; 32 (2): 185-187.
18. Gupta S.K., Masinick S., Garrett M., Hazlett L.D. Pseudomonas aeruginosa lipopolysaccharide binds galectin-3 and other human corneal epithelial proteins. Infect. Immun. 1997; 65: 2747-2753.
19. Hoffmann U., Bertsch T., Dvortsak E. et al. Matrix-metalloproteinases and their inhibitors are elevated in severe sepsis: Prognostic value of TIMP-1 in severe sepsis. Scand J. Infect. Dis. 2006; 38: 867-872.
20. Huang X., Venet F., Wang Y.L. et al. PD-1 expression by macrophages plays a pathologic role in altering microbial clearance and the innate inflammatory response to sepsis Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2009; 106: 6303-6308.
21. Hunter J.D., Doddi M. Sepsis and the heart. Br. J. Anaesthesia. 2010; 104 (1): 3-11.
22. Ichinose F., Buys E.S., Neilan T.G. et al. Cardiomyocyte-specific overexpression of nitric oxide synthase 3 prevents myocardial dysfunction in murine models of septic shock. Circ. Res. 2007; 100: 130-139.
23. Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. Crit Care 2005; 9(suppl 4): S13-S19.
24. Jiyong J., Tiancha H., Wei C., Huahao S. Diagnostic value of the soluble triggering receptor expressed on

- myeloid cells-1 in bacterial infection: a meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2009; 35 (4): 587-595.
25. Kawai T., Akira S. TLR signaling. *Cell Death Differ.* 2006; 13: 816-825.
 26. Kimmenade R.R., Januzzi J.L.Jr., Ellinor P.T. et al. Utility of aminoterminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48: 1217-1224.
 27. Kohatsu L., Hsu D.K., Jegalian A.G. et al. Galectin-3 induces death of *Candida* species expressing specific β -1,2-linked mannans. *J. Immunol.* 2006; 177: 4718-4726.
 28. Krishnagopalan S., Kumar A., Parrillo J.E. et al. Myocardial dysfunction in the patient with sepsis. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2002; 8: 376-388.
 29. Kumar S., Rizvi M. Prognostic serum tumor necrosis factor- α in paediatric patients with sepsis. *J. Infect. Dev. Ctries* 2009; 3 (6): 437-441.
 30. Latour-Pérez J., Alcalá-López A., García-García M.A. et al. Diagnostic accuracy of sTREM-1 to identify infection in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Clin Biochem.* 2010; 43 (9): 720-724.
 31. Levy M.M., Fink M.P., Marshall J.C. et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003; 31: 1250-1256.
 32. Lin Y.H., Lin L.Y., Wu Y.W. et al. The relationship between serum galectin-3 and serum markers of cardiac extracellular matrix turnover in heart failure patients. *Clin. Chim. Acta.* 2009; 409: 96-99.
 33. Linder A., Christensson B., Herwald H. et al. Heparin-Binding Protein: An Early Marker of Circulatory Failure in Sepsis. *Clin Infect Dis.* 2009; 49 (7): 1044-1050.
 34. Liu F.T. Regulatory roles of galectins in the immune response. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2005; 136: 385-400.
 35. Maeder M., Fehr T., Rickli H., Ammann P. Sepsis associated myocardial dysfunction: diagnostic and prognostic impact of cardiac troponins and natriuretic peptides. *Chest.* 2006; 129: 1349-1366.
 36. McNamara C., Zinkernagel A.S., Macheboeuf P. et al. Coiled-coil irregularities and instabilities in group A *Streptococcus* M1 are required for virulence. *Science.* 2008; 319: 1405-1408.
 37. Mehta N.J., Khan I.A., Gupta V. et al. Cardiac troponin I predicts myocardial dysfunction and adverse outcome in septic shock. *Int. J. Cardiol.* 2004; 95: 13-17.
 38. Melani C., Sangaletti S., Barazzetta F.M. et al. Amino-biphosphonate-mediated MMP-9 inhibition breaks the tumor-bone marrow axis responsible for myeloid-derived suppressor cell expansion and macrophage infiltration in tumor stroma. *Cancer Res.* 2007; 67: 11438-11446.
 39. Müllberg J., Althoff K., Jostock T., Rose-John S. The importance of shedding of membrane proteins for cytokine biology. *Eur. Cytokine Netw.* 2000; 11: 27-38.
 40. Murphy G. The ADAMs: signalling scissors in the tumour microenvironment. *Nat. Rev. Cancer.* 2008; 8: 932-941.
 41. Nakamura T., Sato E., Fujiwara N. et al. Circulating levels of advanced glycation end products (AGE) and interleukin-6 (IL-6) are independent determinants of serum asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels in patients with septic shock. *Pharmacol Res.* 2009; 60 (6): 515-518.
 42. Ness T.L., Ewing J.L., Hogaboam C.M., Kunkel S.L. CCR4 is a key modulator of innate immune responses. *J. Immunol.* 2006; 177: 7531-7539.
 43. Ng P.C., Li K., Chui K.M. et al. IP-10 is an early diagnostic marker for identification of late-onset bacterial infection in preterm infants. *Pediatr. Res.* 2007; 61: 93-98.
 44. Ovstebo R., Olstad O.K., Brusletto B. et al. Identification of genes particularly sensitive to lipopolysaccharide (LPS) in human monocytes induced by wild-type versus LPS-deficient *Neisseria meningitidis* strains. *Infect. Immun.* 2008; 76: 2685-2695.
 45. Panzer U., Steinmetz O.M., Paust H.J. et al. Chemokine receptor CXCR3 mediates T cell recruitment and tissue injury in nephrotoxic nephritis in mice. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18: 2071-2084.
 46. Punyadeera C., Schneider E.M., Schaffer D. et al. A biomarker panel to discriminate between systemic inflammatory response syndrome and sepsis and sepsis severity. *J. Emerg. Trauma Shock.* 2010; 3 (1): 26-35.
 47. Renckens R., Roelofs J.J., Florquin S. et al. Matrix metalloproteinase-9 deficiency impairs host defense against abdominal sepsis. *J. Immunol.* 2006; 176: 3735-3741.
 48. Rodland K.D., Bollinger N., Ippolito D. et al. Multiple mechanisms are responsible for transactivation of the epidermal growth factor receptor in mammary epithelial cells. *J. Biol. Chem.* 2008; 283: 31477-31487.
 49. Roongsritong C., Warraich I., Bradley C. Common causes of troponin elevations in the absence of acute myocardial infarction: incidence and clinical significance. *Chest.* 2004; 125: 1877-1884.
 50. Rot A., von Andrian U.H. Chemokines in innate and adaptive host defense: basic chemokines grammar for immune cells. *Annu. Rev. Immunol.* 2004; 22: 891-928.
 51. Rudiger A., Singer M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med* 2007; 35: 1599-1608.
 52. Ruiz Bailén M., Aguayo de Hoyos E., López Martínez A. et al. Reversible myocardial dysfunction, a possible complication in critically ill patients without heart disease. *J. Crit. Care* 2003; 18 (4): 245-252.
 53. Sharif O., Knapp S. From expression to signaling: roles of TREM-1 and TREM-2 in innate immunity and bacterial infection. *Immunobiology.* 2008; 213 (9-10):701-713.
 54. Somerville R.P., Oblander S.A., Apte S.S. Matrix metalloproteinases: Old dogs with new tricks. *Genome Biol.* 2003; 4: 216.
 55. Spies C., Haude V., Overbeck M. et al. Serum cardiac troponin T as a prognostic marker in early sepsis. *Chest* 1998; 113: 1055-1063.
 56. Sweet M.J., Leung B.P., Kang D. et al. A novel pathway regulating lipopolysaccharide-induced shock by ST2/T1 via inhibition of Toll-like receptor 4 expression. *J. Immunol.* 2001; 166: 6633-6639.

57. Takebe G., Yarimizu J., Saito Y. et al. A comparative study on the hydroperoxide and thiol specificity of the glutathione peroxidase family and selenoprotein P. *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 41254-41258.
58. Tapper H., Karlsson A., Mörgelin M. et al. Secretion of heparin-binding protein from human neutrophils is determined by its localization in azurophilic granules and secretory vesicles. *Blood* 2002; 99: 1785-1793.
59. Tavener S.A., Kubes P. Is there a role for cardiomyocyte toll-like receptor 4 in endotoxemia? *Trends Cardiovasc. Med.* 2005; 15: 153-157.
60. Thiel S.W., Rosini J.M., Shannon W. et al. Early prediction of septic shock in hospitalized patients. *J. Hosp. Med.* 2010; 5 (1): 19-25.
61. ver Elst K.M., Spapen H.D., Nguyen D.N. Cardiac troponins I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. *Clin. Chem.* 2000; 46: 650-657.
62. Vieillard-Baron A., Schmitt J.M. et al. Acute cor pulmonale in acute respiratory distress syndrome submitted to protective ventilation: incidence, clinical implications, and prognosis. *Crit Care Med* 2001; 29: 1551-1555.
63. Wu I., Yu F., Chou J. et al. Predictive risk factors for upper gastrointestinal bleeding with simultaneous myocardial injury. *Kaohsiung J. Med. Sci.* 2007; 23: 8-16.
64. Yano K., Liaw P.C., Mullington J.M. et al. Vascular endothelial growth factor is an important determinant of sepsis morbidity and mortality. *J. Exp. Med.* 2006; 203 (6): 1447-1458.
65. Zanotti-Cavazzoni S.L., Hollenberg S.M. Cardiac dysfunction in severe sepsis and septic shock. *Curr Opin Crit Care.* 2009; 15 (5): 392-397.
66. Zhang J., She D., Feng D., Jia Y., Xie L. Dynamic changes of serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) reflect sepsis severity and can predict prognosis: a prospective study. *BMC Infect. Dis.* 2011; 11: 53.

Міокардіальна дисфункція, індукована сепсисом: прогностичне значення біологічних маркерів

В.А. Візир, О.Є. Березін

РЕЗЮМЕ. В огляді розглядається значення біологічних маркерів міокардіальної дисфункції у пацієнтів з сепсисом і септичним шоком. Обговорюється діагностична та прогностична цінність різних індикаторів пошкодження міокарда на стадії формування синдрому SIRS/CARS і сепсису. Наводяться дані експериментальних та клінічних досліджень, присвячених цьому питанню.

Ключові слова: біологічні маркери, міокардіальна дисфункція, сепсис, прогноз, клінічні виходи.

Myocardium dysfunction induced by sepsis and septic shock: prognostic value of biological markers

V.A. Vizir, A.E. Berezin

SUMMARY. The significance of biological markers of myocardium dysfunction in patients with sepsis and septic shock is discussed. The diagnostic and prognostic value of various indicators of myocardial injury at several stages of sepsis is considered. The authors presented the data of experimental and clinical research on these issues.

Key words: biological markers, myocardium dysfunction, sepsis, prognosis, clinical outcomes.

Адрес для переписки:

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

УДК [616-006.444+616.155.392.2].+ [616-003.725+616-097]

**В.А. Барілка¹, В.Є. Логінський¹, С.В. Примак¹, В.Л. Матлан², І.Г. Гіпп²,
О.О. Олексяк², Н.А. Володько²**¹ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», Львів²Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Вплив рекомбінантного людського фактора некрозу пухлини на проліферативну активність клітин судинного ендотелію

АНОТАЦІЯ

Досліджено проліферацію клітин судинного ендотелію пупкової вени плода людини (HUVECs) під впливом різних концентрацій рекомбінантного людського фактора некрозу пухлини (rhTNF, Sigma) *in vitro* на ґрунті визначення індексу проліферації (ІП) цих клітин. Показано, що rhTNF в концентрації від 0,013 до 30,0 нг/мл мав дозозалежний вплив на проліферацію HUVECs *in vitro*. Рістінгібіторний вплив цитокіна на ендотеліальні клітини (ЕК) встановлений як при умовно низьких дозах rhTNF (0,013–1,333 нг/мл), так і при високих дозах (27,00–30,0 нг/мл), які викликали загибель ЕК в культурі (ІП<1,0), ($r=-0,844$; $p<0,05$). Індукція проліферації HUVECs визначалась в діапазоні концентрації rhTNF (2,31–13,630 нг/мл) (ІП>1,0), ($r=0,966$; $p<0,05$). Отримані результати можуть мати певне практичне значення в з'ясуванні ролі TNF в ангіогенезі при різних патологічних станах і виступати моделлю дослідження ангіогенезу в умовах *in vitro*.

Ключові слова:

фактор некрозу пухлини, ендотеліальні клітини пупкової вени плода людини, проліферація, ангіогенез.

Вступ

Ангіогенез і лімфангіогенез відіграють важливу роль у підтриманні функціональної здатності як нормальних, так і патологічних, у тому числі неопластичних, тканин [2, 6–10]. Ангіогенез – це активний, багатогранний і всебічно контрольований процес. Формування нових судин проходить при тісній взаємодії ЕК із специфічними ліганд/рецепторними комплексами цитокінів, молекулами адгезії та позаклітинним матриксом [8, 10]. Ендотеліальні клітини (ЕК) у неактивованому стані розмножуються повільно, проте різні фізіологічні і патологічні стимули можуть індукувати їх проліферацію [3, 10].

Більшість досліджень в ангіогенезі присвячені ролі специфічного фактора росту ендотелію судин (VEGF) [7]. Поряд з цим є дані, що VEGF не відіграє основної ролі в ангіогенезі після дії запальних агентів і бактерійних ліпополісахаридів (ЛПС) на судини. Показано, що обробка ЕК специфічними антитілами проти сигналів VEGF і його рецепторів не знижувала проліферації ЕК після стимуляції ЛПС. При цьому була виявлена висока

концентрація фактора некрозу пухлини (TNF), що могло вказувати на його участь в ангіогенезі [7, 8].

TNF першим з'являється в крові при запаленні і вважається ключовим прозапальним цитокіном і гострофазним білком [5, 6]. Головною мішенню TNF в судинах виступають ЕК [7], де цей фактор індукує експресію понад 36,4% (20/55) генів, які змінюють структурний, функціональний і молекулярний фенотип ЕК. Активовані гени регулюють проліферацію або апоптоз ЕК, що зумовлено станом активності доменів смерті (DDs) на внутрішньоклітинних центрах рецепторів TNF – TNFRI і TNFRII. Згадана властивість відрізняє TNF від інших цитокінів [6, 8]. Застосування препарату талідоміду в експерименті гальмувало звільнення TNF з ЕК, але не інших ангіогенних цитокінів, внаслідок чого припинявся ріст судин [4]. Антиангіогенна дія TNF стала відома за індукцією геморагічного некрозу трансплантованих пухлин, і з цього часу фактор стали розглядати як потенційний протипухлинний агент [6, 9]. Поряд з цим вплив TNF на ангіогенез залишається доволі суперечливим. З одного боку, TNF блокує проліферацію

і міграцію ЕК в умовах *in vitro* і знижує регуляторну активність рецепторів II-го типу VEGF – VEGFR2, а з іншого – він, навпаки, за певних умов може стимулювати ріст ЕК [7, 8, 10]. Неоангіогенні судини внаслідок порушеного розподілу різних ангіогенних ростових факторів відрізняються від нормальних за своєю будовою і функціями, а вплив на них може змінювати умови росту пухлини [2, 9, 10]. Однак їх роль при пухлинах навіть однієї локалізації залишається неоднозначною і не завжди корелює із ступенем злоякісності та здатністю до метастазування [5, 9].

Підвищена концентрація TNF часто визначається в крові пацієнтів при багатьох неоплазіях, в тому числі при лімфоїдних пухлинах (ЛП), де цей фактор може бути промотором пухлинного росту [1, 2]. Дослідження методами імуногістохімії тканини лімфатичних вузлів при злоякісних лімфомах виявили mRNA TNF і його рецептори в пухлинних клітинах поблизу капілярів, що могло би вказувати на причетність цього фактора до пухлинного ангіогенезу [2]. Ми припускаємо, що підвищений рівень TNF в крові пацієнтів з ЛП, визначений нами раніше [1], може модифікувати судинний ендотелій до появи неоангіогенезу у вогнищах пухлинного росту і сприяти прогресуванню хвороби.

Одним із провідних методів дослідження ангіогенезу є визначення проліферації ЕК в присутності різних концентрацій цитокінів і оцінка росту ЕК з включенням ізотопів, флюорисцентних міток або підрахунок колоній ЕК у світловому інвертованому мікроскопі [7]. Проліферативна активність цитокіна може бути краще досліджена на ізолюваній культурі ЕК в умовах *in vitro* [3, 7, 10].

Метою нашої роботи було дослідити проліферативну активність клітин судинного ендотелію пупкової вени плода людини (HUVECs) під впливом різних концентрацій рекомбінантного TNF людини (rhTNF) *in vitro*.

Матеріали і методи дослідження

Об'єктом дослідження були ЕК культури HUVECs, отримані в лабораторії імуноцитології та генетики пухлин крові «ДУ ІПКТМ НАМНУ». Проліферативну активність цих клітин визначали після інкубації з різними концентраціями rhTNF. Дози rhTNF для визначення їх впливу на проліферацію ЕК підібрано відповідно до раніше визначеної нами концентрації ендогенного

TNF у крові здорових осіб і хворих на онкологічні та гематологічні пухлини [1], і умовно поділено на різні низькі, проміжні і високі. Їх наведено у таблиці.

Метод отримання культури клітин HUVECs [3, 7]

HUVECs отримували в стерильних умовах шляхом ферментативної дії колагенази на внутрішню поверхню стінки пупкової вени. Дослідження проводили в стерильних умовах. Судину переносили у пластикову чашку Петрі (d=14 см) і відмивали. Обидва краї вени фіксували судинними лігатурами (Medtech, Великобританія). Порожнину судини промивали 0,1 М К-На фосфатним буферним розчином, що містив 140 мМ NaCl, 30 мМ KCl, 7 мМ EDTA; pH 7,4. Після цього судину наповнювали 0,2% розчином колагенази (*Clostridium histolyticum*, type IV; ICN, США), приготуванням *ex tempore* у фосфатно-сольовому буферному розчині (12 мМ К-На фосфатний буферний розчин з 175 мМ NaCl, 3,5 мМ KCl; pH 7,2) (ФСБР). Краї вени герметично закривали та інкубували її в 200 мл ФСБР 30 хв при 37 °С. Після інкубації вміст вени виливали у конічні пробірки, наповнені 3,0 мл поживного середовища 199, що містило 20% телячої ембріональної сироватки (Сангва, Україна), 15 мМ HEPES (Sigma, США), 5,0 од/мл гепарину, 150,0 мкг/мл гентаміцину (ПС). Клітинну суспензію центрифугували 7 хв при 1,5 тис. об/хв. Надосадову рідину зливали, а осад ресуспендували у 6,0 мл свіжого ПС. Життєздатність клітин оцінювали в камері Горяєва з 0,1% водним розчином трипанового синього. Отриману суспензію клітин з концентрацією 1×10^6 /мл ПС та в об'ємі 3,0 мл висівали у пластикові чашки Петрі (d=4 см) (Nuncclon, Данія) або культуральні флакони T25 (Sigma, США), поверхня яких попередньо вкрита 0,2% розчином колагену (Gelatine-reinst «non plus ultra»; Serva, Німеччина).

На 5-й день культивування клітинний моношар розсівали у нові флакони, використовуючи 0,4% розчин трипсину з градацією 1–250 (ICN, США), приготуванням на 4 мМ EDTA-карбонатному буферному розчині з 110 мМ NaCl, 4 мМ KCl, 0,8 г/л глюкози (ТЕСБР). Після цього суспензію HUVECs розсівали по 0,5 мл у нові флакони, додаючи по 3,0 мл ПС. Посівна концентрація становила $3-5 \times 10^5$ клітин/мл ПС. Клітини підтримували в культурі протягом 12 пасажів в атмосфері CO₂ при 37 °С.

Таблиця

Характеристика впливу rhTNF на проліферативну активність HUVECs

Показник	Концентрація rhTNF у культурі HUVECs				
	низька	проміжна	стимуляційна	гальмівна	смертельна
Межі концентрації rhTNF, нг/мл	0,013–1,333	1,550–1,555	2,310–13,630	14,50–25,00	27,00–30,0
Межі визначеного ІП	0,300–0,740	1,000–1,040	1,220–2,520	2,360–1,988	1,008–1,002
Фаза впливу rhTNF на ріст HUVECs	Фаза індукції проліферації ЕК			Фаза пригнічення проліферації ЕК	Фаза смертельної дії rhTNF на ЕК
Ефект дії	Сповільнений ріст ЕК	Відновлення росту ЕК	Прискорений ріст ЕК	Пригнічення росту ЕК	Загибель ЕК

Метод визначення проліферативної активності ЕК [3, 7, 8]

HUVECs після 3-го пасажу висівали у 24-лункові планшети (Nunclon, Данія), вкриті 2% розчином колагену, з концентрацією 5×10^5 клітин/мл та в об'ємі по 200 мкл, інкубували у ПС протягом 24 год в атмосфері CO_2 при 37°C . Після цього до клітин додавали по 200 мкл розчину rhTNF (Sigma, USA) у відомій концентрації в межах 0,013–30,00 нг/мл (див. таблицю). Для контролю використовували HUVECs, які інкубували у ПС без rhTNF. Всі дослідження проводили у триплетах. Заповнену планшету витримували впродовж 72 год в атмосфері CO_2 при 37°C . За 12 год перед закінченням інкубації до лунок додавали ^3H -метилтимідин (Amersham, Англія) у дозі 2,0 мкКі/мл. Після цього старе середовище з лунок зливали, моношар HUVECs тричі промивали. Клітини руйнували лізуючим розчином, їх лізати переносили у флакони із сцинтиляційною рідиною і вимірювали радіоактивність на приладі БЕТА-2 (Україна).

Проліферативну активність клітин оцінювали за величиною індексу проліферації (ІП) за формулою:

$$\text{ІП} = \text{Д/К},$$

де: Д – середня величина включеної мітки в дослідному зразку; К – середнє із трьох визначень кількості радіоактивних розпадів за 1 хв (срм) у контролі.

Результати дослідження та їх обговорення

Показники проліферативної відповіді HUVECs після інкубації з rhTNF у зростаючій концентрації представлено на рис. 1 і 2 та узагальнено у таблиці. Виявлено, що rhTNF має складний дозозалежний вплив на проліферацію HUVECs (рис. 1). Під впливом низьких доз цитокіна (0,013–1,333 нг/мл) констатовано гальмування росту ЕК, при якому включення ^3H -метилтимідину у HUVECs знижено порівняно з контролем (ІП < 1,0). Зростання концентрації цитокіна від проміжних до стимуляційних (1,550–13,630 нг/мл) значень призводило до поступового посилення проліферативної активності ЕК до рівня ІП=1,0 і вище. Значна індукція проліферації HUVECs відбувалася у діапазоні значень концентрації

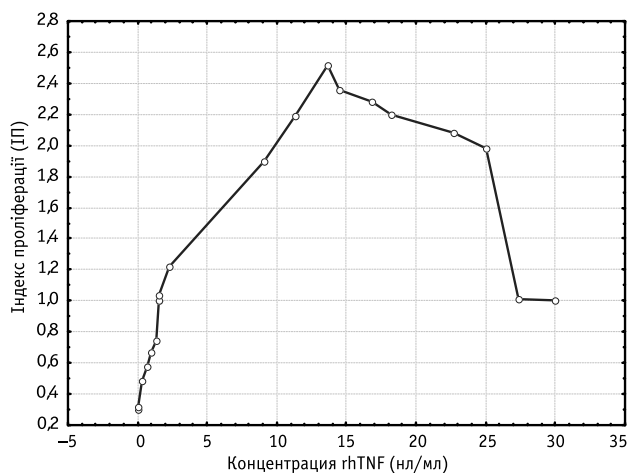


Рис. 1. Дозозалежний вплив rhTNF на проліферативну активність HUVECs

rhTNF від 1,555 нг/мл до 13,630 нг/мл. Індукцію проліферації ЕК під впливом rhTNF продемонстровано на рис. 2, на якому показано мікрофотографії культури HUVECs без rhTNF і після інкубації з 2,31 нг/мл rhTNF.

У межах концентрацій rhTNF від 0,013 нг/мл до 13,63 нг/мл констатували сильний прямий кореляційний зв'язок між концентрацією цитокіна і ІП ($r=0,966$; $p<0,05$). Залежність ІП HUVECs (y) від концентрації rhTNF (x) у межах зростання ІП (0,013–13,63 нг/мл) описується рівнянням лінійної регресії: $y=0,571+0,147x$.

Пік проліферативної відповіді (ІП=2,52) виявлено за концентрації rhTNF 13,63 нг/мл. Подальше зростання концентрації rhTNF HUVECs викликало поступове зниження проліферації ЕК. У проміжку концентрацій від 13,63 нг/мл до 22,70 нг/мл включення радіоактивної мітки в ЕК залишалося стабільно високим (ІП > 2,0; «фаза плато»). Ріст HUVECs не відбувався під впливом rhTNF, концентрація якого перевищувала 25,00 нг/мл. Концентрації цитокіна 27,00–30,00 нг/мл викликали загибель клітин.

При зниженні чутливості HUVECs (ІП – y) до впливу rhTNF в межах концентрацій цитокіну 14,50–30,00 нг/мл (x) відзначено сильну зворотну кореляційну залежність між цими величинами ($r=-0,844$; $p<0,05$), а рівняння лінійної регресії цієї залежності: $y=3,843-0,041x$.

Таким чином, прискорена проліферація HUVECs виникає за концентрації rhTNF 2,31 нг/мл і вище. Концентрації TNF, які виявлено нами у крові здорових осіб ($0,089 \pm 0,017$ нг/мл) та при лімфоїдних проліфераціях (хронічна лімфоцитарна лейкемія – $0,938 \pm 0,124$ нг/мл; негоджкінські лімфоми – $0,792 \pm 0,103$ нг/мл) [1], відповідають сповільненому росту ЕК (ІП < 1,0). Подібні низькі значення продукції TNF визначено нами раніше у поживних середовищах інкубації мононуклеарів периферичної крові, лімфатичних вузлів та селезінки як здорових осіб, так і хворих на лімфоїдні неоплазії [1].

TNF первинно ідентифікований за його протипухлинною дією, механізми якої включають індукцію геморагічного некрозу деяких типів злоякісних клітин, активацію протипухлинної імунної відповіді та селективне пошкодження кровоносних судин пухлини. З іншого боку, деякі пухлини здатні продукувати TNF, який через рецептори до його лігандів впливає на ЕК судин, пухлинну строму і діє як автокринний фактор росту, зумовлюючи резистентність до хіміотерапевтичних препаратів [2, 6, 9]. Однак високі дози цитокіна, які руйнували пухлинні судини, не призводили до повної деструкції пухлини [8, 9]. Низькі дози TNF сприяли проникненню препаратів до пухлини, переважно через зниження внутрішньопухлинної гіпертензії [8].

Наше дослідження виходило із припущення, що підвищений рівень ендогенного TNF у крові гематоонкологічних хворих, визначений у попередніх роботах [1], може впливати на функціональний стан ендотелію. Однак тільки у поодиноких роботах вказано на можливу кореляцію між рівнем TNF і ангіогенезом та іншими параметрами при лімфоїдних неоплазіях [2].

Аналізуючи результати проведених досліджень, встановлено, що вплив rhTNF на проліферацію HUVECs має

виразний дозозалежний характер (див. таблицю). Рістінгібіторний вплив цитокіна характеризувався двома важливими піками концентрації фактора, один з яких визначався при умовно низьких дозах фактора, а інший – при високих дозах rhTNF, які були смертельними для клітин HUVECs. Слід зазначити, що при дії низьких концентрацій rhTNF клітини ЕК залишалися живими і не відкріплювалися від дна з желатиновою підстилкою до утворення моношару у звичайному поживному середовищі. Планшети з їх культурами використані для отримання мікрофотографій (рис. 2).

Отримані результати тільки частково співзвучні з повідомленнями інших дослідників, які визначили індукцію апоптозу ЕК під впливом 1–100 од/мл rhTNF α , а вищі дози цього фактора (100–1000 од/мл) стимулювали ріст капілярів у культурі [9]. Так, під впливом 1 нг/мл rhTNF α виникає некроз трансплантованих фібросаркоми Meth A та аденокарциноми Colon 26 у мишей. З іншого боку, всі клітини культури фібробластів миші лінії L929 гинули під дією такої дози [6, 7, 10]. TNF викликав проліферацію клітин після взаємодії з TNFR1 через один з його відомих сигнальних шляхів, опосередкований доменом нейтральної сфінгомелінази (NSD), в результаті чого активується MAP кіназа ERK, яка індукуює експресію *c-myc* та генів інших цитокінів, що регулюють клітинну проліферацію [6].

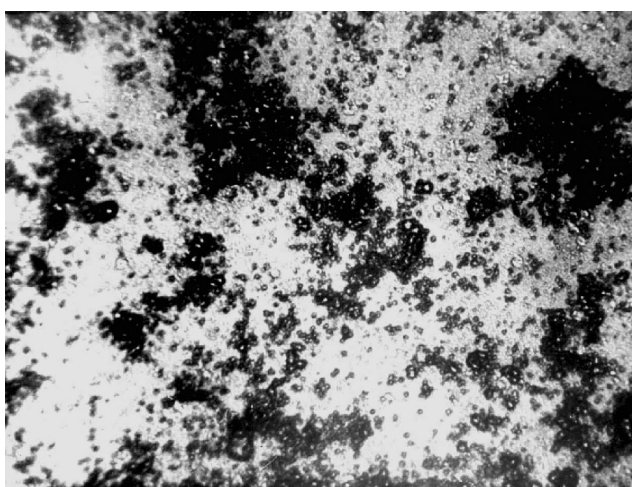
Іншими авторами показано, що терапевтичний антиангіогенний ефект цитокіна виникав після введення високих доз TNF (100 нг/мл), але вони мали важкі побічні ефекти, подібні до тих, які виникають при септичному шоці. Введення низьких доз TNF (1,0–3,0) нг/мл також викликали антиангіогенний ефект і мали низьку цитотоксичність в організмі [9]. Поряд з цим більш тривале застосування препарату індукувало появу інгібіторів, розчинних рецепторів TNF, sTNFR, і секрецію VEGF. Ці відомості підтверджують плейотропний ефект цитокіна, біологічна поведінка якого визначається певною дозою, тривалістю дії, умовами середовища і навістю специфічних рецепторів цитокіна [6, 7].

Привертають увагу отримані нами результати, які засвідчили, що під впливом концентрацій rhTNF, наближених до рівня ендогенного TNF в крові здорових осіб або гематоонкологічних хворих, не відбувалось зростання проліферативної відповіді HUVECs [1]. rhTNF в дозах від 1,555 і до 13,630 нг/мл поступово стимулював ріст HUVECs до утворення щільного конфлюенту (див. рис. 2). Отримані результати можуть пояснити причетність цитокіна до пухлинного ангіогенезу, а з іншого боку, можуть наблизити нас до розуміння ролі TNF у процесах репарації ЕК та ангіопластики.

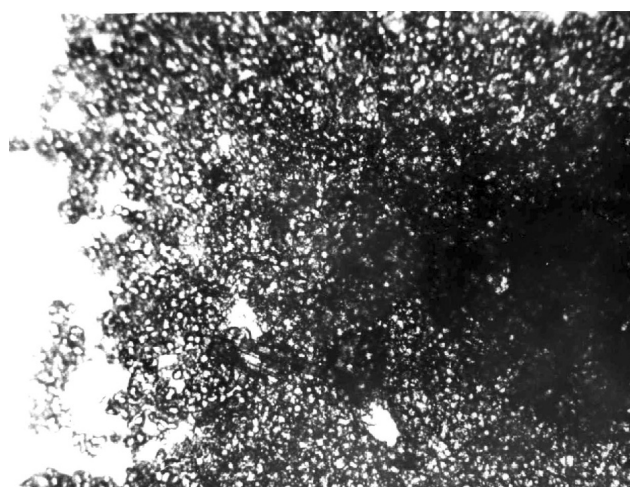
Попередніми дослідженнями встановлено, що високі дози TNF викликають цитоліз HUVECs [8]. Посередниками цих реакцій виступають розчинні рецептори TNF, в той же час ендогенний TNF не має такої дії [5, 7, 9]. Однак ми отримали протилежні результати, а саме, що під впливом доз цитокіна в проміжку (2,31–13,630) нг/мл отримує найвищий розвиток індукція росту HUVECs. Це може свідчити про важливу роль TNF у ангіогенезі за умови, що пухлини здатні локально секретувати фактор і нагромаджувати цитокін у позаклітинному матриксі і стромі [2, 6, 8].

Нашими дослідженнями встановлено, що високі концентрації rhTNF, які перевищують 14,50 нг/мл, викликають гальмування проліферації і при подальшому зростанні – загибель ЕК. Загибель клітин TNF ініціює після взаємодії з TNFR1 через білок домену смерті (TRADD) і активацію каспаз у мітохондріях багатьох клітин. Як з'ясовано, ініціація апоптозу в ЕК нормальних судин відбувається через перевагу в експресії TNFR1 на клітинах ЕК і перичитах [6, 7]. Дія TNF на ендотелій пухлинних судин може відрізнятися. На прикладі ЕК, отриманих з пухлино-асоційованих судин раку грудної залози, раку шлунка, секретований TNF, навпаки, гальмував апоптоз і сприяв виживанню через індукцію експресії ядерного фактора NF κ B і інших ангіогенних факторів VEGF, bFGF [2, 9].

Зрозуміло, що для досягнення прямого антиангіогенного ефекту rhTNF необхідні значно вищі дози цитокіна,



а



б

Рис. 2. Культура HUVECs на 3-тю добу інкубації в поживному середовищі без додавання rhTNF (а) і з додаванням 2,310 нг/мл rhTNF (б) (мікрофото нативного препарату HUVECs у поживному середовищі 199, $\times 100$)

ніж ті, що здатні самостійно продукуватися в організмі. З іншого боку, привертають увагу низькі дози rhTNF, які б не пошкоджували ЕК і не викликали появи розчинних рецепторів цитокіна, sTNFRI та sTNFRII, інгібіторів активності rhTNF. Адже потенційно можливим може бути застосування комбінованих сполук rhTNF разом з моноклональними антитілами до специфічних поверхневих антигенів на судинному ендотелії пухлин. Однак це тільки припущення, яке потребує подальших клініко-імунологічних експериментів [4, 10].

Висновки

1. Встановлено, що rhTNF має дозозалежний вплив на проліферацію HUVECs *in vitro* в межах концентрації від 0,013 до 30,00 нг/мл.

2. Низькі концентрації rhTNF (0,013–1,333 нг/мл) викликали гальмування росту ЕК (ІП<1) і не пошкоджували клітин HUVECs.

3. Поступове збільшення концентрації rhTNF від 2,31 до 13,630 нг/мл стимулювало проліферацію HUVECs.

4. Ріст HUVECs не відбувався під впливом rhTNF, концентрація якого перевищувала 25,00 нг/мл. Концентрації цитокіна, вищі за 27,00 нг/мл, викликали загибель клітин HUVECs.

5. Отримані результати можуть мати важливе значення в з'ясуванні ролі TNF в ангиогенезі при різних патологічних станах, зокрема пухлинах, і виступати моделлю дослідження ангиогенезу в умовах *in vitro*.

Список літератури

1. Продукція фактора некрозу пухлин при лімфопроліферативних захворюваннях: взаємодія пухлини та організму / [Матлан В.Л., Володько Н.А., Барілка В.А. та ін.]. – Онкологія. – 2000. – № 2. – С. 167–171.
2. Ho C.-L. Immunohistochemical expression of angiogenic cytokines and their receptors in reactive benign lymph nodes and non-Hodgkin lymphoma / Ho C.-L.,

- Sheu L.-F., Li C.-Y. – Ann. Diagn. Pathol. – 2003. – V. 7. – P. 1–8.
3. Larrivee B. Isolation and culture of primary endothelial cells / B. Larrivee, A. Karsa – Methods in molecular biology. – 2005. – V. 290. – P. 315–342.
4. Mechanism of action of lenalidomide in hematological malignancies / [Kotla V., Goel S., Nischal S., et al.]. – Journal of Hematology and Oncology. – 2009. – V. 2, N.36. – P. 1756–1767.
5. Signals and genes induced by angiogenic growth factors in comparison to inflammatory cytokines in endothelial cells / [Schweighofer B., Schultes J., Pomyje J., Hofer E.]. – Clin. Hemorheol. Microcirc. – 2007. – V. 37, N.1–2. – P. 57–62.
6. Transmembrane TNF- α : structure, function and interaction with anti-TNF agents / [Horiuchi T., Mitoma H., Harashima S., et al.] – Rheumatology. – 2010. – V. 49. – P. 1215–1228.
7. Tumor necrosis factor employs a protein-tyrosine phosphatase to inhibit activation of KDR and vascular endothelial cell growth factor-induced endothelial cell proliferation / [Guo D.-Q., Wu L.-W., Dunbar J.D., et al.] – The Journal of Biological Chemistry. – 2000. – V. 275, N. 15. – P. 11216–11221.
8. TNF primes endothelial cells for angiogenic sprouting by inducing a tip cell phenotype / [Richard C.A.S., Douglas A.J., Henry C.C. et al.] – Blood. – 2008. – V. 111, N. 10. – P. 4997–5007.
9. Tumor necrosis factor- α damages tumor blood vessel integrity by targeting VE-cadherin / [Menon C., Ghartey A., Canter R., et al.] – Annals of Surgery – 2006. – V. 244, N. 5. – P. 781–791.
10. TNF- α drives remodeling of blood vessels and lymphatics in sustained airway inflammation in mice / [Baluk P., Yao L.-C., Feng J., et al.] – The Journal of Clinical Investigation. – 2009. – V. 119, N. 10. – P. 2954–2964.

Влияние рекомбинантного человеческого фактора некроза опухоли на пролиферативную активность клеток сосудистого эндотелия

В.А. Барилка, В.Е. Логинский, С.В. Примак, В.Л. Матлан, И.Г. Гипп, О.О. Олексак, Н.А. Володько

РЕЗЮМЕ. Исследован пролиферативный ответ клеток сосудистого эндотелия пуповинной вены человеческого плода (HUVECs) после обработки различными концентрациями рекомбинантного человеческого фактора некроза опухоли (rhTNF, Sigma) *in vitro* на основе определения индекса пролиферации (ИП). Показано, что rhTNF в пределах от 0,013 и до 30,00 нг/мл имел дозозависимое влияние на пролиферацию клеток HUVECs *in vitro*. Ростингибирующий эффект цитокина на эндотелиальные клетки (ЭК) установлен как при условно низких дозах rhTNF (0,013–1,333 нг/мл), так и при высоких дозах (27,00–30,0 нг/мл), которые вызывали гибель ЭК в культуре (ИП<1,0), ($r=-0,844$; $p<0,05$). Индукция пролиферации HUVECs отмечена в диапазоне концентраций rhTNF (2,31–13,63 нг/мл) (ИП>1,0), ($r=0,966$; $p<0,05$). Полученные результаты могут иметь определенное практическое значение в выяснении ангиогенной роли TNF при разных патологических состояниях организма и служить моделью исследования ангиогенеза в условиях *in vitro*.

Ключевые слова: фактор некроза опухоли, эндотелиальные клетки из пуповинной вены плода человека, пролиферация, ангиогенез.

Influence of human recombinant tumor necrosis factor on proliferative activity of the vascular endothelial cells

V.A. Barilka, V.E. Loginsky, S.V. Prymak, V.L. Matlan, I.G. Hipp, O.O. Oleksyak, N.A. Volodko

SUMMARY. Data on the influence of human recombinant tumor necrosis factor (rhTNF, Sigma) in various concentrations on the proliferative activity of human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) *in vitro* are presented. Mitogenic activity of TNF in HUVECs was estimated by the proliferation index (IP). It was shown that rhTNF ranged from 0.013 to 30.00 ng/ml influenced on proliferative activity of HUVECs *in vitro* in a dose-dependent manner. Low concentrations of rhTNF (0.013–1.333 ng/ml) and high concentrations of rhTNF (27–30 ng/ml) has inhibited HUVECs growth – caused the death of endothelial cells in biocytoculture ($IP < 1.0$, $r = -0.844$, $p < 0.05$). The significant increase of endothelial cells was seen in the presence of 2.31–13.630 ng/ml of rhTNF ($IP > 1.0$) ($r = 0.966$, $p < 0.05$). In conclusion, the rhTNF plays a significant role in the regulation of endothelial cells function and in the angiogenesis control during normal and pathological processes *in vitro*.

Key words: tumor necrosis factor, human umbilical vein endothelial cells, proliferation, angiogenesis.

Адреса для листування:

Віра Анатоліївна Барілка

ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»,
29044, Львів, вул. Генерала Чупринки, 45

НОВИНИ

Антиоксиданти підвищують смертність

Окислительный стресс играет важную роль в формировании сердечно-сосудистых заболеваний и рака. В то же время считается, что правильное и сбалансированное питание, богатое антиоксидантами, может помочь в профилактике или способствовать улучшению состояния и снижению смертности при указанных заболеваниях.

С целью более полного изучения этого факта доктор Горан Бьелакевич и соавторы провели Кокрановский системный обзор с метаанализом, в котором рассмотрели и проанализировали результаты всех релевантных научных работ, посвященных теме влияния антиоксидантов на смертность пациентов с различными заболеваниями.

В обзор вошли 78 рандомизированных контролируемых исследований – РКИ (отобраны из 568 научных работ), в которых приняли участие 296 707 пациентов. Обследуемые из экспериментальных групп принимали такие антиоксиданты, как бета-каротин, витамины А, С, Е и селен.

В целом среди пациентов, принимавших антиоксиданты, смертность на протяжении периода наблюдения (28 дней – 14,1 года, в среднем – 3,4 года) составила 11,7%, а в конт-

роле – 10,2%. В исследованиях с низким риском системной ошибки смертность при применении антиоксидантов была достоверно выше, чем в контрольных группах (относительный риск (ОР) 1,04; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,01–1,07). Однако в РКИ с высоким риском системной ошибки этот показатель в экспериментальных группах был значительно ниже, чем при использовании плацебо (ОР 0,91; 95% ДИ 0,85–0,98).

В РКИ с низким риском системной ошибки применение антиоксидантов достоверно повышало уровень смертности как в группах первичной, так и вторичной профилактики различных заболеваний (ОР 1,03; 95% ДИ 0,97–1,08 и ОР 1,03; 95% ДИ 0,99–1,07). В РКИ с высоким риском, наоборот, значительно ее снижало (ОР 0,93; 95% ДИ 0,84–1,03 и ОР 0,90; 95% ДИ 0,81–0,99 соответственно).

Для анализа влияния отдельных антиоксидантов на смертность ученые использовали результаты РКИ только с низким риском системной ошибки.

Единственным антиоксидантом из вошедших в обзор, который не повышал смертность, был селен (ОР 0,97; 95% ДИ 0,91–1,03). В то же время применение бета-каротина, витаминов А, Е и С повышало этот показатель (ОР 1,05, 95% ДИ 1,01–1,09; ОР 1,07, 95% ДИ 0,97–1,18; ОР 1,03,

95% ДИ 1,00–1,05 и ОР 1,02, 95% ДИ 0,98–1,07 соответственно).

Более детальный анализ показал, что влияние бета-каротина, витаминов А и Е на смертность является существенным (в сторону повышения), а селена и витамина С – несущественным.

Таким образом, результаты обзора показали, что применение антиоксидантов повышает смертность, и опровергли ранее существовавшую гипотезу о том, что старение является следствием накопления в организме свободных радикалов.

По мнению исследователей, окислительный стресс является скорее не причиной, а следствием различных заболеваний. Высвобождение свободных радикалов клетками иммунной системы при фагоцитозе является важным защитным механизмом, препятствующим размножению чужеродных агентов. Кроме того, свободные радикалы играют важную роль в апоптозе, процессе запрограммированной гибели клеток, обеспечивающем клеточный гомеостаз.

В дальнейшем ученые планируют более детально изучить целесообразность применения антиоксидантов при некоторых заболеваниях.

Bjelakovic G. et al. (2012) Cochrane Database of Systematic Reviews

УДК 616.12-008.331.1-053.9-08:615.22

А.М. Христофорова, Л.М. Ена

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

Влияние комбинированной гемодинамической и метаболической терапии на упруговязкие свойства артерий и состояние сосудистого эндотелия у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией и сопутствующей ишемической болезнью сердца

АННОТАЦИЯ

Обследованы 90 больных с артериальной гипертензией и сопутствующей ИБС, получающих стабильную антигипертензивную и антиангинальную терапию и достигших целевого уровня артериального давления. Дополнительно назначали препараты метаболического действия – триметазидин (30 пациентов) или калиево-магниевою соль глюконовой кислоты – Ритмокор® (30 пациентов). 30 пациентов (контрольная группа) продолжили базисное лечение. Оценивали упруговязкие характеристики артерий мышечного и эластического типа сфигмографическим методом, эндотелийзависимую вазодилатацию на основании измерения реакции плечевой артерии на реактивную гиперемия ультразвуковым методом и уровень стабильных метаболитов азота оксида. Показано, что дополнительное назначение препаратов метаболического действия к базисной гемодинамической терапии приводит к улучшению упруговязких характеристик артерий и функций сосудистого эндотелия.

Ключевые слова:

артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, метаболическая терапия, упруговязкие свойства артерий, эндотелиальная дисфункция.

В течение последних двух десятилетий, с одной стороны, значительно расширились наши представления о механизмах развития сердечно-сосудистых заболеваний, а с другой – увеличились возможности медикаментозных и немедикаментозных вмешательств [12]. Становится все более очевидным основное направление в современной кардиологии – воздействие на процесс ремоделирования сосудистой стенки как через модификацию известных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, так и путем целенаправленного фармакологического воздействия [13, 14]. По данным многочисленных исследований, жесткость сосудистой стенки и развитие дисфункции эндотелия являются независимыми предикто-

рами риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (ИБС) [8, 10]. Ряд исследователей считает, что улучшение функции эндотелия на фоне атеросклеротического поражения артерий у пациентов с ИБС может быть достигнуто путем назначения препаратов метаболического действия, способных связывать свободные радикалы и улучшать биодоступность оксида азота [3, 6]. Новая концепция лечения пациентов предполагает рассматривать препараты с кардиоцитопротекторным действием не как адъювантную терапию, а как средства основного комбинированного лечения [17]. Особенно актуальным этот вопрос был и остается в гериатри-

ческой кардиологии, где традиционно метаболическая терапия рассматривается как патогенетически обоснованная и имеющая широкий спектр показаний [18].

Цель исследования – оценить влияние комбинированной гемодинамической и метаболической терапии на упруговязкие свойства артерий (УВСА) и состояние сосудистого эндотелия у пациентов пожилого возраста с гипертонической болезнью (ГБ) и сопутствующей ИБС, получающих стабильную антигипертензивную и антиангинальную терапию.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования были 90 пациентов обоего пола – 49 (54%) мужчин и 41 (46%) женщина в возрасте 60–75 лет (средний возраст $66,6 \pm 0,37$ года) с артериальной гипертензией (мягкая умеренная артериальная гипертензия) и сопутствующей хронической ИБС: стабильной стенокардией напряжения II–III ФК. Все пациенты находились под наблюдением в отделении клинической и эпидемиологической кардиологии Института геронтологии АМН Украины. Верификацию ГБ проводили в соответствии с критериями, регламентируемыми Украинским обществом кардиологов [4]. Диагноз ИБС устанавливали согласно критериям Канадской ассоциации кардиологов (1976) с определением четырех функциональных классов стенокардии и обосновывали с учетом характера болевого синдрома, переносимости физических нагрузок и данных инструментальных методов исследования. Все пациенты находились на стабильной комбинированной гемодинамической терапии не

менее 3 мес и достигли целевых уровней артериального давления (АД) по данным его офисного измерения. Базисная терапия подбиралась индивидуально и включала: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) – периндоприл в дозе 10 мг/сут или лизиноприл в дозе 20 мг/сут, блокаторы кальциевых каналов (БКК) – амлодипин в дозе 5 мг/сут и мочегонные – гидрохлоротиазид 12,5 мг/сут. 39 пациентов получали бета-адреноблокаторы – бисопролол в дозе 2,5–5 мг/сут. Из сопутствующих препаратов все пациенты получали ацетилсалициловую кислоту (АСК) в дозе 75–125 мг/сут и нитраты короткого действия для купирования приступов стенокардии. 44 (49%) больных принимали статины (симвастатин).

Всех пациентов равномерно распределили на 3 группы, сопоставимые по возрасту, полу, стадии ГБ, гипотензивной и сопутствующей терапии (табл. 1).

В I группу (контрольную) были включены 30 пациентов, которые продолжили прием назначенной ранее базисной гемодинамической терапии.

Во II группу (группа триметазидина) вошли 30 пациентов, которым к назначенной базисной терапии добавляли триметазидин короткого действия в таблетках по 20 мг. Режим приема – 3 раза в день после еды в течение 3 мес.

В III группу (группа Ритмокор®) включены 30 пациентов, которым к назначенной базисной терапии добавляли калиевомагниевою соль пентогидрооксикапроновой (глюконовой) кислоты (Ритмокор®) в капсулах по 0,36 г. Режим приема – по 2 капсулы 2 раза в день после еды в течение 3 мес.

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных больных

Показатель		Группа обследованных (n=90)		
		I (n=30)	II (n=30)	III (n=30)
Возраст, лет		66,8±1,4	66,5±0,53	66,4±0,71
Пол	Мужчин	17 (56%)	16 (53%)	16 (53%)
	Женщин	13 (44%)	14 (47%)	14 (47%)
Офисное АДс, мм рт. ст.		129,2±1,0	132±1,7	130,5±1,8
Офисное АДд, мм рт. ст.		77,9±1,5	78±1,1	79,3±1,2
Длительность АГ, лет		11,1±1,0	10,3±0,9	9,6±0,8
Длительность ИБС, лет		4,6±0,7	3,6±0,4	4,1±0,5
Сахарный диабет в анамнезе, чел. (%)		4 (13%)	5 (16%)	5 (16%)
Инфаркт миокарда в анамнезе, чел. (%)		10 (33%)	9 (30%)	11 (36%)
Количество приступов стенокардии в неделю		4,8±0,16	4,7±0,19	4,9±0,16
Количество принимаемого нитроглицерина в неделю		4,0±0,14	4,1±0,2	4,0±0,12
Комбинированная терапия				
ИАПФ, ВКК и БАБ, чел. (%)		17 (57%)	17 (57%)	17 (57%)
ИАПФ и ВКК, чел. (%)		13 (100%)	13 (100%)	13 (100%)
АСК, чел. (%)		30 (100%)	30 (100%)	30 (100%)
Статины, чел. (%)		14 (47%)	15 (50%)	15 (50%)

Для оценки УВСА определяли скорость распространения пульсовой волны (СПВ) сфигмографическим методом по сосудам эластического (Сэ) и мышечного типа (См) с использованием приставки для записи сфигмограммы на аппаратно-программном комплексе Megacart («Siemens», Германия, программная версия 4.8). Рассчитывали: СПВэ, м/с=длина аорты (La, м)/время между началом анакроды сонной и бедренной артерии (tэ, с). СПВм, м/с= длина лучевой артерии (Lм, м)/время между началом анакроды сонной и лучевой артерии (tm, с). Рассчитывали: соотношение СПВ м/ СПВэ, модуль упругости E (дин/см²) сосудов эластического (Еэ) и мышечного типа (Ем) [18].

Функцию эндотелия (ФЭ) определяли на основании измерения реакции плечевой артерии (ПА) на реактивную гиперемии ультразвуковым методом по методике D.S. Celermajer на аппарате «Siemens» (Германия) [11]. Измеряли диаметр плечевой артерии (ДПА) и объемную скорость кровотока (V): исходно в покое (ДПА), на пике реактивной гиперемии (ДПА1) на 30, 60-й и 90-й минуте после снижения АД в артерии, на 3-й минуте после прекращения окклюзии плечевой артерии (ДПА2). Эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) рассчитывали по формуле: (ДПА при реактивной гиперемии – диаметр выходной ПА)/диаметр выходной ПА. Признаком сохраненной сниженной ФЭ считали расширение ПА более 10% и менее 20%, эндотелиальной дисфункции (ЭД) – расширение ПА менее 10% [20].

Уровень стабильных метаболитов азота оксида – нитритов (NO₂ и NO₃) в крови определяли спектрофотометрическим методом. Признаком ЭД считали снижение суммарного уровня NO₃ и NO₂ более 10 мкмоль/л [2].

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0 for Windows. Рассчитывали средние величины, их средние стандартные ошибки и доверительный 95% интервал. Достоверность различий попарно связанных выборок оценивали при помощи непараметрического Т-критерия Вилкоксона. Для оценки межгрупповых различий независимых выборок использовали t-критерий Стьюдента. Корреляционную связь между полученными данными оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона. Достоверным считали уровень значимости p<0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Изучение влияния 3-месячной терапии на упруго-вязкие характеристики артерий продемонстрировали различия во влиянии гемодинамических препаратов и комбинированного лечения с включением метаболической терапии (табл. 2). Следует отметить, что уменьшение СПВ по сосудам мышечного типа наблюдалось у всех пациентов, однако дополнительный прием триметазидина оказывал более выраженное воздействие на состояние артерий мышечного типа при сравнении с контрольной группой (p<0,01) и с группой Ритмокор® (p<0,01). Так, если в контрольной группе СПВм уменьшилась на 4%, в группе Ритмокор® – на 4,8%, то в группе триметазидина отмечается уменьшение этого показателя более чем на 18%. В группе триметазидина отмечалось не только количественно более выраженное снижение СПВ по артериям мышечного типа (–1,88±0,3 м/с; p<0,001), но и достоверно, более чем на 7%, снизилась СПВ по аорте (–0,56±0,3 м/с), что отражает влияние препарата и на состояние крупных артерий эластического типа. Изменение других показателей – уменьшение коэффициента См/Сэ (–0,12±0,05; p<0,05), модуля упругости Еэ (–0,76±0,4 дин/см²; p<0,05) и Ем (–1,68±0,22 дин/см²; p<0,05) – свидетельствует не только о снижении тонуса сосудов под влиянием триметазидина, но и указывает на гармонизацию взаимоотношений между артериями эластического и мышечного типов. При сравнении с триметазидином в контрольной группе и группе Ритмокор® отмечается достоверное улучшение показателей, характеризующих состояние только артерий мышечного типа. В обеих группах отмечалось однонаправленное снижение СПВ по a. radialis (на 0,4±0,1 и 0,5±0,2 м/с соответственно; p<0,05) и модуля упругости Ем (на 0,3±0,1 и 0,4±0,2 дин/см² соответственно; p<0,05). Следует отметить, что в группе Ритмокор® отмечается достоверное снижение модуля упругости Еэ на 0,72±0,3 дин/см², что, возможно, отражает тенденцию к улучшению состояния и снижению тонуса артерий эластического типа. Наличие подобных тенденций не исключает того факта, что для Ритмокор® необходим более длительный период приема для реализации положительных эффектов либо необходимы более высокие дозы препарата.

Таблица 2

Показатели упруговязких характеристик артерий в сосудах мышечного и эластического типа у пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующей ИБС (M±m)

Показатель	I группа (n=30)		II группа (n=30)		III группа (n=30)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
СПВэ, м/с	8,2±0,2	8,06±0,20	8,46±0,21	7,90±0,35*	8,53±0,23	8,05±0,29
СПВм, м/с	10,4±0,3	10,0±0,3*	10,12±0,21	8,24±0,14**	10,43±0,37	9,98±0,26*
СПВм/СПВэ	1,30±0,05	1,26±0,05	1,21±0,04	1,09±0,05*	1,23±0,04	1,28±0,06
Еэ, дин/см ²	11,1±0,3	10,9±0,3	11,43±0,29	10,67±0,47*	11,56±0,32	10,88±0,39*
Ем, дин/см ²	9,3±0,3	9,0±0,3*	9,04±0,19	7,36±0,13**	9,26±0,33	8,91±0,23

Примечание: здесь и в табл. 3 и 5: * – p<0,05; ** – p<0,01 – достоверность до и после лечения.

Дополнительный прием триметазида оказывал более выраженное воздействие не только на упруго-вязкие характеристики артерий, но и на состояние сосудистого эндотелия (табл. 3). Анализ функционального состояния эндотелия показал увеличение прироста диаметра артерий в ответ на пробу с реактивной гиперемией во всех группах больных, однако только у пациентов, получавших триметазидин в дополнение к базисной терапии, эти изменения были достоверны. ЭЗВД после лечения в группе триметазида увеличилась на $3,74 \pm 1,1\%$ ($p < 0,05$), в группе Ритмокор® и у пациентов контрольной группы недостоверно – на $1,43 \pm 1,4$ и $1,78 \pm 1,7\%$ соответственно. К окончанию лечения у 10% пациентов, получавших триметазидин, сохранялись признаки ЭД, более чем в 2 раза увеличилось количество больных с нормальной функцией эндотелия (табл. 4). Положительная динамика отмечалась и в группе Ритмокор®, где количество пациентов с сохраненной нормальной и сохраненной сниженной ЭФ увеличилось на 6,7%, тогда как в контрольной группе подобная динамика отсутствовала. Отрицательная корреляция между динамикой СПВм и ЭЗВД свидетельствует о значении улучшения ФЭ в снижении тонуса сосудов мышечного типа ($r = -0,45$; $p < 0,05$).

При определении концентрации азота у обследованных оказалось, что средний уровень свободных метаболитов NO во всех трех группах пациентов был выше 10 мкмоль/л , т.е. находился на уровне нормальных показателей. В совокупной же выборке частота выявления сниженного уровня активных метаболитов азота оксида наблюдалась в 31% случаев, при этом наиболее часто в группе триметазида (36%) и сопоставимо в контрольной

группе и группе Ритмокор® (23%). После проведения 3-месячной терапии достоверных сдвигов уровня активных метаболитов NO у пациентов контрольной группы выявлено не было (табл. 5). Как в группе триметазида, так и в группе Ритмокор® отмечалось достоверное увеличение уровней стабильных метаболитов NO на $1,6 \pm 0,6$ и на $0,84 \pm 0,3 \text{ мкмоль/л}$ соответственно. Несмотря на то, что изменение этих показателей было количественно выше в группе триметазида, статистически достоверных различий между группами по величине увеличения уровня стабильных метаболитов оксида азота не установлено. Изменения уровня активных метаболитов у пациентов, получающих дополнительную метаболическую терапию, по-видимому, тесно связано с улучшением сосудодвигательной функции эндотелия и уменьшением СПВ [18]. Дополнительная терапия триметазидином оказывала более отчетливое улучшение ФЭ и упруго-вязких характеристик артерий эластического типа. Отсутствие достоверных различий между группами может быть обусловлено тем, что мы изучали только исходный базисный уровень активных метаболитов NO, а не при проведении пробы с вазодилатацией, что и ограничивает данный метод из-за низкой реактивности системы, обеспечивающей синтез азота оксида.

В литературе имеется достаточно данных о влиянии триметазида на состояние сосудистого эндотелия [6, 7, 9]. ФЭ под влиянием триметазида изучалась при различных видах патологии: ИБС, артериальной гипертензии, хронической болезни почек, сахарном диабете [5, 7, 15, 16]. Следует отметить, что в основе дополнительного влияния триметазида на состояние сосудистого

Таблица 3
Показатели пробы с реактивной гиперемией у пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующей ИБС ($M \pm m$)

Показатель	I группа (n=30)		II группа (n=30)		III группа (n=30)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ДПА, мм	$3,99 \pm 0,05$	$3,97 \pm 0,04$	$3,96 \pm 0,04$	$3,95 \pm 0,03$	$4,03 \pm 0,06$	$4,52 \pm 0,05$
ДПА1, мм	$4,46 \pm 0,07$	$4,49 \pm 0,06$	$4,46 \pm 0,05$	$4,60 \pm 0,05$	$4,22 \pm 0,05$	$3,97 \pm 0,05$
ДПА2, мм	$4,24 \pm 0,07$	$4,23 \pm 0,05$	$4,17 \pm 0,05$	$4,25 \pm 0,05$	$4,52 \pm 0,07$	$4,17 \pm 0,05$
V, м/с	$0,69 \pm 0,03$	$0,69 \pm 0,02$	$0,70 \pm 0,03$	$0,68 \pm 0,02$	$0,69 \pm 0,02$	$0,73 \pm 0,02$
V1, м/с	$0,73 \pm 0,02$	$0,73 \pm 0,02$	$0,71 \pm 0,03$	$0,65 \pm 0,02$	$0,69 \pm 0,02$	$0,69 \pm 0,02$
V2, м/с	$0,65 \pm 0,02$	$0,67 \pm 0,02$	$0,66 \pm 0,02$	$0,62 \pm 0,02$	$0,72 \pm 0,02$	$0,64 \pm 0,02$
ЭЗВД, %	$11,9 \pm 1,1$	$13,3 \pm 1,0$	$12,74 \pm 0,99$	$16,48 \pm 0,95^*$	$12,49 \pm 1,16$	$13,98 \pm 0,74$

Таблица 4
Динамика изменения ЭЗВД у пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующей ИБС

Увеличение ЭЗВД	I группа (n=30)		II группа (n=30)		III группа (n=30)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
>10%, чел. (%)	8 (27%)	8 (27%)	9 (30%)	3 (10%)	8 (26,7%)	6 (20%)
<10% >20% чел. (%)	21 (70%)	18 (60%)	18 (60%)	20 (66,7%)	17 (56,7%)	22 (73,3%)
<20% чел. (%)	1 (3%)	4 (13%)	3 (10%)	7 (23,3%)	5 (16,6%)	2 (6,7%)

Таблиця 5

Уровень активных метаболитов азота оксида у больных с артериальной гипертензией и сопутствующей ИБС в пожилом возрасте ($M \pm m$, мкмоль/л)

Показатель	I группа (n=30)		II группа (n=30)		III группа (n=30)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
NO ₂	3,84±0,1	5,29±0,3	3,86±0,17	5,58±0,28	4,04±0,13	5,99±0,19
NO ₃	7,31±0,3	5,58±0,19	6,71±0,34	6,57±0,29	7,47±0,34	6,35±0,24
NO ₂ ±NO ₃	11,16±0,32	10,87±0,30	10,57±0,40	12,17±0,46*	11,50±0,36	12,34±0,33*

эндотелия лежит уменьшение оксидантного стресса, который является одним из существенных механизмов улучшения биодоступности оксида азота [9]. Данные собственных исследований свидетельствуют о достоверном повышении уровня ЭЗВД в группе пациентов, принимавших триметазидин.

В группе пациентов, принимавших калиевомагниевою соль пентогидрооксикапроновой кислоты (Ритмокор®), дополнительное влияние на ЭЗВД не выражено, хотя в литературе имеются данные об антиоксидантном действии Ритмокора® и его влиянии на перекисное окисление липидов [1]. Результаты исследования показали, что дополнительная метаболическая терапия как триметазидином, так и Ритмокором® оказывает положительное воздействие на упруговязкие характеристики артерий, в большей степени влияя на изменение тонуса сосудов мышечного типа. При этом отмечалась обратная корреляционная зависимость между снижением СПВ по артериям мышечного типа и уровнем ЭЗВД. Улучшение состояния сосудов эластического типа и снижение СПВ на аорте отмечали у пациентов, получавших триметазидин. В литературе мы не нашли данных о влиянии триметазидина на упруговязкие характеристики артерий, однако известно, что имеется четкая взаимосвязь между ЭД и нарастанием жесткости магистральных артерий эластического типа, поэтому дополнительное целенаправленное воздействие на сосудистый эндотелий может быть одним из механизмов, способных положительно влиять на жесткость сосудистой стенки [19].

Выводы

1. Добавление препаратов метаболического действия – триметазидина и калиевомагниеовой соли пентогидрооксикапроновой (глюконовой) кислоты (Ритмокор®) – к базисной антиишемической и антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующей ИБС приводит к улучшению функции эндотелия и упруговязких свойств артерий преимущественно мышечного типа

2. Присоединение триметазидина к базисной антигипертензивной и антиишемической терапии оказывает более выраженное действие на состояние сосудистого эндотелия и вызывает улучшение упруговязких свойств артерий мышечного и эластического типа.

3. Присоединение триметазидина и Ритмокора® к базисной антигипертензивной и антиишемической терапии

приводит к уменьшению оксидантного стресса и увеличивает биодоступность азота оксида, что является дополнительным фактором для улучшения функции эндотелия и снижения артериальной жесткости у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией и сопутствующей ИБС.

Список литературы

1. Волков В.Н., Строна В.И. Антиишемическая эффективность Ритмокора и его влияние на качество жизни у больных, перенесших инфаркт миокарда / В.Н. Волков, В.И. Строна // Кровообіг та гемостаз. – 2007. – № 5. – С. 23–26.
2. Голиков П.П. Метод определения нитрита/нитрата (NO) в сыворотке крови / П.П. Голиков, Н.Ю. Николаева // Биомед. химия. – 2004. – № 1. – С. 79–85.
3. Мойбенко А.А. Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца / А.А. Мойбенко, В.Е. Досенко, А.Н. Пархоменко – К.: Наук. думка, 2008. – 520 с.
4. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії, п'яте видання / Свіщенко Є.П., Багрий А.Е., Горбась І.М. [та ін.]. – К., 2011. – 46 с.
5. Стоянов А.Н. Изучение клинической эффективности триметазидина в лечении больных с преходящими нарушениями мозгового кровообращения / А.Н. Стоянов, М.Ю. Сергеев, В.С. Вишневский // Здоровье Украины. – 2008. – № 2. – С. 49–50.
6. Шабалин А.В. Влияние цитопротекции на окислительные процессы и эндотелиальную функцию у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца / А.В. Шабалин, Ю.И. Рагино, С.А. Любимцева // Успехи геронтологии. – 2006. – Вып. 19. – С. 116–119.
7. Effects of trimetazidine on atrial structural remodeling and platelet activation in dogs with atrial fibrillation / W. Han, W. Li, H. Zhou [et al.] // Chin. Med. J. (Engl.). – 2009, Sep 20. – Vol. 122 (18). – P. 2180–2183.
8. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension / H. Brunner, J.R. Cockcroft, J. Deanfield [et al.] // J. Hypertens. – 2005. – Vol. 23. – P. 233–246.

9. Belardinelli R. Trimetazidine improves endothelial dysfunction in chronic heart failure: an antioxidant effect / R. Belardinelli // Eur. Heart J. – 2007. – May 01. – Vol. 28 (9). – P. 1102–1108.
10. Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after long-term angiotension-converting enzyme inhibition in diabetic hypertensives / A.-J. Tropeano, P. Boutouyrie, B. Pannier [et al.] // Hypertension. – 2006. – Vol. 10. – P. 1161–1169.
11. Carotid stiffness and the risk of new vascular events in patients with manifest cardiovascular disease. The SMART study / J.M. Dijk, A. Algra, Y. van der Graaf [et al.] // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26 (12). – P. 1213–1220.
12. Celermajer D.S. Testing endothelial function using ultrasound / D.S. Celermajer // J. Cardiovasc Pharmacol. – 1998. – Vol. 32. – Suppl 3. – P. 29–32.
13. Cockcroft J.R., Deanfield J. [et al.] // J. Hypertens. – 2005. – Vol. 23. – P. 233–246.
4. Jahangir A. Aging and cardioprotection / A. Jahangir, S. Sagar, A. Terzic // J. Appl. Physiol. – 2007. – Vol. 103. – P. 2120–2128.
15. Metabolic and endothelial effects of trimetazidine on forearm skeletal muscle in patients with type 2 diabetes and ischemic cardiomyopathy / L.D. Monti, E. Setola, G. Fragasso et al. // Am. J. Physiol. Endocrinol Metab. – 2006, Jan 01. – Vol. 290 (1). – P. 54–59.
16. Metabolic Modulation: A New Therapeutic Target of Heart Failure / Palaniswamy C., Mellana W.M., Selvaraj D.R., Mohan D. // Am. J. Ther. – 2010, Apr 10. – Vol. 3. – P. 2011–2031.
17. Parang P. Metabolic Modulators for Chronic Cardiac Ischemia / P. Parang, B. Singh, R. Arora // J. of Card. Pharm. and Therapeutics. – 2005, Oct. 1. – Vol. 10 (4). – P. 217–223.
18. Relation between aortic stiffness and coronary flow reserve in patients with coronary artery disease / Fukuda D., Yoshiyama M., Shimada K. [et al.] // Heart. – 2006. – Vol. 92 (6). – P. 759–62.
19. Safar M. The X-cellent Study / M. Safar // Am. J. Hypertens. – 2006. – Vol. 19, Jan. – P. 8–9.
20. Vogel R.A. Measurement of endothelial function by brachial artery flow-mediated vasodilatation / R.A. Vogel // Am. J. Cardiol. – 2001. – Vol. 88 (2A). – P. 31E–34E.

Вплив комбінованої гемодинамічної та метаболічної терапії на пружнов'язкі властивості артерій та стан судинного ендотелію у пацієнтів похилого віку з артеріальною гіпертензією та супутньою ішемічною хворобою серця

Г.М. Христофорова, Л.М. Єна

РЕЗЮМЕ. Обстежено 90 хворих з артеріальною гіпертензією та супутньою ІХС, які приймали стабільну антигіпертензивну та антиангінальну терапію та досягли цільового рівня артеріального тиску. Додатково призначали препарати метаболічної дії – триметазидин (30 хворих) або калієвомагнієву сіль глюконової кислоти – Ритмокор® (30 хворих). 30 хворих (контрольна група) продовжили призначене раніше базисне лікування. Оцінювали пружнов'язкі властивості артерій м'язового та еластичного типу сфігмографічним методом, ендотелійзалежну вазодилатацію на підставі вимірювання реакції плечової артерії на реактивну гіперемію ультразвуковим методом та рівень стабільних метаболітів азоту оксиду. Показано, що додаткова метаболічна терапія покращує пружнов'язкі властивості артерій та стан судинного ендотелію.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, метаболічна терапія, пружнов'язкі властивості артерій, ендотеліальна дисфункція.

Effects of combined hemodynamic and metabolic therapy on arterial stiffness and endothelium functioning in elderly patients with arterial hypertension and concomitant ischemic heart disease

G.M. Khrystoforova, L.M. Yena

SUMMARY. In the group of 90 patients with arterial hypertension and concomitant ischemic heart disease, who had received stable antihypertensive and antiischemic therapy and gained the target arterial pressure level, we added the metabolic drug trimetazidine (n=30) and potassium magnesium salt of gluconum acid – Rhythmocor® (n=30). Thirty patients (control group) continued undergoing basic treatment. The following measurements were done: pulse wave velocity (sphygmography), endothelium-dependent vasorelaxation (ultrasonic method) and oxide nitrogen stable metabolites. In conclusion, the additional prescription of metabolic therapy improves arterial stiffness and endothelium functioning in elderly patients.

Key words: arterial hypertension, ischemic heart disease, metabolic therapy, pulse wave velocity, endothelium dysfunction.

Адрес для переписки:

Анна Михайловна Христофорова

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

04114, Киев, ул. Вышгородская, 67

УДК 616.12-008.331.1:616.61-07

И.М. Фуштей, С.Л. Подсевахина, А.И. Паламарчук, О.А. Савченко

ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

Влияние антигипертензивной терапии на суточный профиль артериального давления, эндотелиальную дисфункцию и активность системного воспаления у больных с гипертензивной нефропатией

АННОТАЦИЯ

Обследованы 39 пациентов с гипертонической болезнью II и III стадии, с артериальной гипертензией 1–2-й степени и дисфункцией почек (скорость клубочковой фильтрации 30–89 мл/мин). Пациенты были разделены на две группы: 1-я (n=19) получала алискирен один раз в сутки (187,5±37,5 мг), 2-я (n=20) – лозартан один раз в сутки (75,0±6,25 мг). Антигипертензивная терапия алискиреном на протяжении 3 мес обеспечивала достаточный контроль АД, ассоциировалась с увеличением регистрации благоприятного профиля «dipper», способствовала улучшению функции почек, эндотелиальной функции сосудов и уменьшала активность неспецифического иммунного воспаления достоверно выше, чем при использовании лозартана.

Ключевые слова:

гипертоническая болезнь, функция почек, суточное мониторирование артериального давления, дисфункция эндотелия, цитокины, алискирен.

Лечение артериальной гипертензии (АГ) считается эффективным если, кроме достижения целевого уровня артериального давления (АД), оно сопровождается органопротекторным влиянием и улучшением прогноза заболевания. Кроме традиционных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений (возраст, пол, АГ, сахарный диабет (СД), семейный анамнез, повышенный уровень холестерина (ХС), выделяют еще целый ряд факторов риска, которые требуют профилактических мероприятий. К ним относят показатели микроальбуминурии (МА) [4], скорость клубочковой фильтрации (СКФ) [12], маркеры системного воспаления [2], функциональное состояние эндотелия [3], гиперурикемия и др.

Согласно классическим представлениям, ренин-ангиотензиновая система (РАС) играет ключевую роль в регуляции уровня АД. Основным компонентом, обеспечивающим практически все известные эффекты РАС, является ангиотензин II. Поэтому в последние годы фармакологический контроль над активностью РАС осуществлялся в направлении ограничения продукции ангиотен-

зина II за счет ингибирования ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокады рецепторов ангиотензина (БРА) II и альдостерона [14]. В то же время многочисленные исследования показали, что адекватное снижение активности РАС с помощью иАПФ, БРА II или альдостерона скорее постулируется, чем реально достигается, так как развивается феномен «ускользания» антигипертензивного и органопротекторного эффектов блокаторов РАС при их длительном применении [1]. Установлено, что использование иАПФ или БРА часто ассоциируется с активацией альтернативных путей активации РАС [7]. Появление прямых ингибиторов ренина (ПИР) – киренов, способствующих снижению секреции последнего и ограничивающих интенсивность продукции ангиотензина II, стало рассматриваться как возможный способ достижения более полного контроля над активностью РАС и преодоления феномена «ускользания», особенно у пациентов с АГ и поражением почек [9]. Ближайшие перспективы дальнейшего усиления позиций ПИР в лечении больных с альбуминурией и,

следовательно, в лечении АГ высокого и очень высокого риска в целом связаны с продолжающимся исследованием ALTITUDE [6]. Таким образом, исследования клинической эффективности ПИР, касающиеся антигипертензивного потенциала и способности реализовывать благоприятный эффект в отношении органов-мишеней, требуют проведения дополнительных исследований по увеличению объема доказательной базы по выявлению механизмов его влияния на факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ.

Цель исследования – изучить и сравнить влияние терапии алискиреном и лозартаном на функциональное состояние почек, суточный профиль АД, дисфункцию эндотелия и активность провоспалительных цитокинов у больных с гипертензивной нефропатией.

Материалы и методы исследования

Обследованы 39 пациентов (20 мужчин и 19 женщин) с гипертонической болезнью (ГБ) II и III стадии, с АГ 1–2-й степени и дисфункцией почек (СКФ 30–89 мл/мин); возраст больных составил 56 лет – 71 год ($67,4 \pm 1,7$ года). Критериями исключения были симптоматическая АГ, воспалительные процессы в почках, сердечная недостаточность III–IV функционального класса по NYHA, СД, некомпенсированные заболевания печени и другие заболевания, которые могли бы повлиять на результаты исследования. Все пациенты в зависимости от проводимой гипотензивной терапии были разделены на две группы: 1-я ($n=19$) получала монотерапию препаратом алискирен один раз в сутки в дозе 75–300 мг (средняя доза $187,5 \pm 37,5$ мг/сут) и 2-я ($n=20$) – в эквивалентной дозе лозартан один раз в сутки в дозе 50–100 мг (средняя доза $75,0 \pm 6,25$ мг/сут). Базовое обследование проводили на 7-е сутки безмедикаментозного периода, повторное – через 3 мес монотерапии.

Всем больным проведено общеклиническое исследование, офисное измерение и суточное мониторирование АД (СМАД) на аппарате АВРМ-04 (Венгрия). Показатели регистрировали каждые 15 мин в дневной промежуток времени (с 6.00 до 22.00) и каждые 30 мин ночью (с 22.00 до 6.00). Определяли средние значения систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД за сутки, суточный индекс (СИ) и вариабельность АД. Состояние функции почек оценивали по уровню креатинина, величине СКФ и наличию микро- и макроальбуминурии. СКФ рассчитывали по формуле Cockcroft–Gault. Для изучения функции эндотелия использовали доплерографию плечевой артерии (ПА) в средней трети по методу D.S. Celermajer до и после окклюзии манжетой тонометра и сублингвального приема 500 мг нитроглицерина с определением диаметра ПА, показателей эндотелийзависимой (ЭЗВД) и эндотелийнезависимой (ЭНВД) вазодилатации. Определение в сыворотке крови провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухолей (ФНО)- α , интерлейкина (ИЛ) – 1 β и ИЛ-6) выполняли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем ООО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург, Россия). Контрольные значения

лабораторных показателей определяли в группе 30 практически здоровых лиц.

Статистическую обработку полученных результатов проводили стандартным методом вариационной статистики с использованием статистических программ «Statistica 6». Достоверность результатов определяли с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

При базовом обследовании больных после 7-дневного безмедикаментозного периода офисные САД и ДАД составили в 1-й группе $159,2 \pm 6,8$ и $96,8 \pm 4,1$ мм рт. ст. соответственно; во 2-й группе – $158,7 \pm 5,6$ и $95,1 \pm 4,7$ мм рт. ст. соответственно. СКФ в среднем по группе – $64,7 \pm 2,6$ мл/мин, уровень креатинина – $112,3 \pm 7,5$ мкмоль/л, МА – $91,2 \pm 4,7$ мг/сут.

Через 3 мес терапии целевого уровня АД достигли 71,5% пациентов 1-й группы и 62,4% больных 2-й группы ($p < 0,01$). Средние показатели САД и ДАД за сутки, дневной и ночной периоды достоверно снизились в обеих группах по сравнению с исходными, но достоверно более значительно в 1-й группе (табл. 1).

У больных 2-й группы отмечалась достоверно большая вариабельность САД и ДАД за сутки ($p < 0,001$), а также за ночной период ($p < 0,05$). Суточный индекс САД в 1-й группе составил $10,5 \pm 0,9\%$, что указывает на адекватное снижение САД в ночной период. Во 2-й группе суточный индекс САД составил $7,2 \pm 1,1\%$ и был достоверно ниже по сравнению с таковым в 1-й группе ($p < 0,001$), что свидетельствует о недостаточном снижении САД в ночной период и нарушении суточного ритма у больных этой группы. Величина и скорость утреннего прироста САД и ДАД существенно не отличались в обеих группах. Алискирен обеспечивал достаточный контроль АД в ранний утренний период, а также на фоне его приема увеличилась регистрация благоприятного профиля «dipper» по сравнению с 2-й группой (рисунок). Полученные нами данные согласуются с результатами других исследований [13].

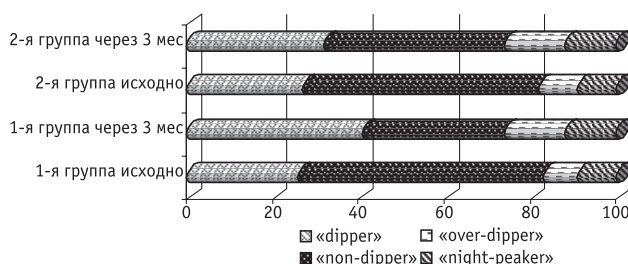


Рисунок. Распределение больных с гипертензивной нефропатией по суточному профилю АД в зависимости от проводимой терапии по данным СМАД

Алискирен и лозартан достоверно позитивно влияли на функцию почек. Однако отмечено достоверно более значимое влияние алискирена на показатели функционального состояния почек по сравнению с лозартаном: увеличение СКФ с $64,7 \pm 2,6$ мл/мин до $79,2 \pm 1,7$ мл/мин и с $63,7 \pm 1,5$ мл/мин до $69,4 \pm 1,4$ мл/мин соответственно ($p < 0,001$); снижение уровня креатинемии с $118,3 \pm 7,5$ мкмоль/л до $91,8 \pm 7,5$ мкмоль/л и с $115,9 \pm$

Таблиця 1

Показатели суточного АД у больных с гипертензивной нефропатией в зависимости от проводимой терапии (M±m)

Показатель	1-я группа (n=19)		2-я группа (n=20)	
	исходно	через 3 мес	исходно	через 3 мес
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	151,7±6,8	141,8±5,9***	152,4±7,2	145,8±4,8*
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	91,5±4,7	82,6±5,8***	93,4±6,7	88,3±4,4*
Среднедневное САД, мм рт. ст.	151,8±5,8	139,3±5,8***	155,3±5,6	145,8±5,9*
Среднедневное ДАД, мм рт. ст.	85,6±7,3	79,3±5,3***	98,4±6,8	85,3±6,1*
Средненочное САД, мм рт. ст.	149,6±4,7	132,8±4,9***	150,4±5,3	140,2±7,1*
Средненочное ДАД, мм рт. ст.	86,7±2,6	73,3±6,6***	85,3±3,9	79,7±4,9*
Вариабельность САД за сутки, мм рт. ст.	19,9 ±0,4	17,8±0,4*	19,6 ±0,5	16,7±0,7*
Вариабельность ДАД за сутки, мм рт.ст.	14,3 ±0,3	12,6±0,4*	13,8±0,2	11,7±0,5*
Вариабельность САД за день, мм рт. ст.	17,4±0,4	16,7±0,6	18,4 ±0,5	17,5±0,5
Вариабельность ДАД за день, мм рт. ст.	15,3±0,2	12,3±0,2*	14,3±0,4	12,7±0,4*
Вариабельность САД за ночь, мм рт. ст.	18,1±0,2	14,1±0,2**	18,8±0,5	16,1±0,2*
Вариабельность ДАД за ночь, мм рт. ст.	13,3±0,4	10,3±0,3***	13,8±0,3	12,1±0,4*
Суточный индекс САД, %	7,2±0,6	10,5±0,9***	6,1±0,7	6,8±1,1*
Суточный индекс ДАД, %	8,3±0,7	9,7±0,9*	8,7±0,7	9,3±0,7*

Примечание: * – достоверность изменения показателей по сравнению с исходными; ** – достоверность изменения показателей в группах сравнения при $p < 0,05$ – $0,001$.

±6,3 мкмоль/л до 104,8±7,5 мкмоль/л ($p < 0,01$); МА с 91,2±4,7 мг/сут до 68,36±4,72 мг/сут и с 90,6±3,9 мг/сут до 78,36±4,72 соответственно ($p < 0,001$).

На основе литературных данных можно предположить, что алискирен может оказывать органопротекторное влияние посредством ингибирования специфических рецепторов ренина, представленных в мезангиальной ткани почек, в субэндотелии ренальных и коронарных артерий [8]. Существуют доказательства благоприятного влияния алискирена на активность локальной почечной РАС. В эксперименте доказана способность алискирена индуцировать вазодилатацию почечных артерий и повышать минутный диурез [11]. Перспективы в применении алискирена с целью торможения развития поражения почек определяются также его высокой безопасностью в связи с меньшим риском нарастания креатининемии и калиемии. Экскретируясь преимущественно с желчью, а не с мочой, он сохраняет антигипертензивное действие и не приводит к ухудшению почечной функции.

При анализе показателей, характеризующих состояние функции эндотелия, отмечено, что исходно диаметр ПА у 71,2% больных был больше контрольных значений, снижение ЭЗВД ПА отмечалось в 69,8% случаев ($p < 0,01$). Мы не отметили значительного ухудшения ЭНВД ПА у пациентов, которые принимали участие в исследовании, т.е. прирост диаметра ПА в ответ на прием нитроглицерина был больше 15%. При контрольном исследовании через 3 мес показатели, характеризующие состояние эндотелия, достоверно улучшились в обеих группах (табл. 2). Однако более выраженный эндотелийпротекторный эффект отмечен в 1-й группе, о чем сви-

детельствует статистически значимое увеличение ЭЗВД по сравнению с группами контроля и лозартана.

При использовании алискирена и лозартана на протяжении 3 мес отмечено положительное влияние на активность неспецифического иммунного воспаления, проявившееся снижением уровней провоспалительных цитокинов. Однако более выраженный эффект был отмечен у пациентов 1-й группы.

Известно, что РАС непосредственно участвует в процессах роста и дифференцировки тканей, модуляции процессов воспаления и апоптоза, а также потенциации синтеза и секреции целого ряда нейрогуморальных субстанций, влияющих на развитие эндотелиальной дисфункции [10]. Системное неспецифическое воспаление вызывает повреждение эндотелия и нарушение эндотелийзависимой вазодилатации, что может негативно влиять на почечную гемодинамику и микроциркуляцию, способствуя развитию гломерулярной гипертензии и в результате появлению МА, которая сама по себе является фактором повреждения эндотелия [5].

Выводы

1. У больных с гипертензивной нефропатией использование алискирена и лозартана на протяжении 3 мес способствует улучшению функции почек – повышается СКФ и уменьшаются уровни МА и креатинемии, однако нефропротекторный эффект достоверно более выражен у алискирена.

2. Антигипертензивная терапия алискиреном обеспечивает достаточный контроль АД в ранний утренний период и ассоциируется с увеличением регистрации

Таблиця 2

Показатели функционального состояния эндотелия и содержания провоспалительных цитокинов у больных с гипертензивной нефропатией в зависимости от проводимой терапии ($M \pm m$)

Показатель	Контроль (n=30)	1-я группа (n=19)		2-я группа (n=20)	
		исходно	через 3 мес	исходно	через 3 мес
Диаметр ПА, мм	3,56±0,34	4,51±0,63*	4,23±0,63*	4,55±0,29*	4,41±0,63*
ЭЗВД ПА, %	12,70±1,12	7,64±0,72*	10,25±0,32*,**	6,12±0,39*	8,64±0,51*
ЭНВД ПА, %	18,21±2,34	19,86±0,92	19,12±0,33	19,72±0,86	19,41±0,63
ИЛ-1β, пг/мл	34,60±3,67	56,52±2,76*	41,52±1,15*,**	58,63±4,31*	49,52±2,76*
ИЛ-6, пг/мл	40,72±5,65	58,31±6,73*	48,36±3,24*,**	61,82±4,23*	56,52±1,15*
ФНО-α, пг/мл	22,45±3,18	49,78±4,17*	31,27±4,64*,**	50,12±3,87*	39,36±3,44*

Примечание: * – достоверность изменения показателей в сравнении с контролем; ** – достоверность изменения показателей в группах сравнения при $p < 0,05-0,001$.

благоприятного профиля «dipper» по сравнению с лозартаном.

3. Алискирен способствует улучшению эндотелиальной функции сосудов, о чем свидетельствует статистически значимое увеличение ЭЗВД по сравнению с группами контроля и лозартана, и уменьшает активность неспецифического иммунного воспаления, проявившееся в снижении уровней провоспалительных цитокинов.

Список литературы

- Березин А.Е. Прямые ингибиторы ренина – новый класс антигипертензивных лекарственных средств: потенциальные возможности и перспективы / А.Е. Березин // Новости медицины и фармации – 2009. – № 274. – С. 10–18.
- Визир В.А. Особенности провоспалительной активации у больных с артериальной гипертензией, ассоциированной со стенокардическими поражениями брахиоцефальных артерий / В.А. Визир, А.Е. Березин // Укр. мед. журн. – 2007. – № 2. – С. 25–31.
- Кучеренко Н.В. Состояние сосудистого эндотелия у больных артериальной гипертензией при различных вариантах лечения / Н.В. Кучеренко, О.В. Настрада, Е.В. Елисеева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – № 1. – С. 29–32.
- Сіренко Ю.М. Функція нирок у хворих з артеріальною гіпертензією: методи дослідження та стратегії підходи до лікування. Частина I / Ю.М. Сіренко, Г.Д. Радченко, В.М. Граніч // Укр. кардіол. журн. – 2005. – № 4. – С. 10–18.
- Чазова И.Е. Прямой ингибитор ренина алискирен – новые возможности защиты почек при артериальной гипертензии / И.Е. Чазова, В.В. Фомин, Е.М. Пальцева // Клин. нефрология. – 2009. – № 1. – С. 44–49.
- Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints (ALTITUDE): rationale and study design // Nephrol Dial Transplant. – 2009. – Vol. 24 (5). – S. 1663–1671.
- Azizi M. Pharmacologic demonstration of the synergistic effects of a combination of the renin inhibitor aliskiren and the AT1-receptor antagonist valsartan on the angiotensin II-renin feedback interruption / M. Azizi, J. Menard, A. Bissery [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2004. – Vol. 15. – P. 3126–33.
- Azizi M. Renin inhibition with aliskiren: where are we now, and where are we going? / M. Azizi, R. Webb; J. Nussberger [et al.] // J. Hypertens. – 2006. – Vol. 24. – P. 243–256.
- Herron J. The novel renin inhibitor aliskiren is not associated with rebound effects on blood pressure or plasma renin activity following treatment withdrawal / J. Herron, J. Mitchell, B. Oh [et al.] // J. Clin. Hypertens. – 2006. – Vol. 8 (Suppl A). – A 93.
- Kim S. Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II-mediated cardiovascular and renal diseases / S. Kim, H. Iwao // Pharmacol. Rev. – 2008. – Vol. 52 (1). – P. 11–34.
- Kobori H. The Intrarenal Renin-Angiotensin System: From Physiology to the Pathobiology of Hypertension and Kidney Disease / H. Kobori, M. Nangaku, L.G. Navar, A. Nishiyama // Pharmacol. Rev. – 2007. – Vol. 59 (3). – P. 251–287.
- Leoncini G. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis / G. Leoncini, F. Viazzi, R. Pontremoli // The Lancet. – 2010. – Vol. 375. – P. 2073–2081.
- Oh B.H. Aliskiren, an oral renin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and sustained 24-hour blood pressure control in patients with hypertension / B.H. Oh, J. Mitchell, J.R. Herron [et al.] // Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 49. – S. 1157–1163.
- Watanabe T. Angiotensin II and the endothelium: diverse signals and effects / T. Watanabe, T.A. Barker, B.C. Berk // Hypertension. – 2005. – Vol. 45. – P. 163–9.

Вплив антигіпертензивної терапії на добовий профіль артеріального тиску, ендотеліальну дисфункцію та активність системного запалення у хворих з гіпертензивною нефропатією

I.М. Фуштей, С.Л. Подсевахіна, О.І. Паламарчук, О.О. Савченко

РЕЗЮМЕ. Обстежено 39 пацієнтів з гіпертонічною хворобою II и III стадії, з артеріальною гіпертензією 1–2-го ступеня і дисфункцією нирок (швидкість клубочкової фільтрації 30–89 мл/хв). Хворі були розподілені на дві групи: 1-ша (n=19) отримувала аліскірен один раз на добу (187,5±37,5 мг) і 2-га (n=20) – лозартан один раз на добу (75,0±6,25 мг). Антигіпертензивна терапія аліскіреном протягом 3 міс забезпечила достатній контроль артеріального тиску, асоціювалась зі збільшенням реєстрації сприятливого профілю «dipper», сприяла поліпшенню функції нирок, ендотеліальної функції судин та зменшила активність неспецифічного імунного запалення достовірно вище, ніж при застосуванні лозартану.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, функція нирок, добове моніторування артеріального тиску, дисфункція ендотелію, цитокіни, аліскірен.

Effects of antihypertensive treatment on daily profile of blood pressure, endothelial dysfunction and systemic inflammation activity in patients with hypertensive nephropathy

I.M. Fushchey, S.L. Podsevakhina, A.I. Palamarchuk, O.A. Savchenko

SUMMARY. Thirty-nine patients with stage II and III essential hypertension, degree 1 and 2 arterial hypertension and renal dysfunction (glomerular filtration rate 30–89 ml/min) were examined. The patients were ascribed to two groups: 1st group (n=19) treated with aliskiren (187.5±37.5 mg once daily) and 2nd group (n=20) treated with Lasortan (75.0±6.25 mg once daily). Three-month course of antihypertensive therapy with aliskiren has ensured: (a) proper blood pressure control, (b) greater rate of registered favorable blood pressure daily profile («dipper»), (c) renal and endothelial function improvement and (d) more significant non-specific immune inflammation activity in the comparison with the Lasortan-treated group of patients.

Key words: essential hypertension, renal function, daily blood pressure monitoring, endothelium dysfunction, cytokines, aliskiren.

Адрес для переписки:

Иван Михайлович Фуштей

ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

69096, Запорожье, бульвар Винтера, 20

УДК 616.61:616.379-008.64-085

І.І. Топчій, В.П. Денисенко, О.М. Щенявська, В.В. Мазій, Т.М. Бондар

ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», Харків

Застосування резвератролу в лікуванні хворих з діабетичною нефропатією

АНОТАЦІЯ

Розвиток та прогресування діабетичної нефропатії відбуваються на тлі активації процесів перекисного окиснення ліпідів за наявності тенденції до виснаження антиоксидантної системи. Додаткове призначення резвератролу підвищує ступінь антиоксидантного захисту, зменшує ендотеліальну дисфункцію та покращує стан ниркового кровотоку.

Ключові слова:

резвератрол, діабетична нефропатія, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантна система, ендотеліальна дисфункція, нирковий кровотік.

Діабетична нефропатія (ДН) – специфічне поліфакторне ураження нирок при цукровому діабеті (ЦД), яке ускладнюється розвитком нефросклерозу. Згідно із сучасними даними, за ЦД 2-го типу ДН розвивається близько у 30% пацієнтів вже протягом перших 2–3 років захворювання [4]. Висловлено припущення, що прогресування судинних ускладнень ЦД, в тому числі ДН, залежить від вільнорадикального механізму ушкодження тканин і, зокрема, перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) мембран клітин, оскільки нирки дуже чутливі до оксидантного стресу [5]. Вільні радикали кисню призводять до підвищення проникності судин, некрозу і склерозу капілярів нирок. У разі ушкодження ниркової паренхіми на тлі ДН, особливо за наявності гіпертонічної хвороби (ГХ), розвивається хибне коло – аутоокиснення мембран порушує їхню проникність, що, у свою чергу, призводить до активації процесів згортання крові, активації аутоімунних механізмів, посилення ПОЛ та мікротромбоутворення в нирках. [1]. У разі зменшення ниркового кровотоку і погіршення мікроциркуляції розвивається процес альтерації цитомембран ниркової тканини, що зумовлює зниження клубочкової фільтрації та зменшення кількості функціонуючих капілярів [2]. Дефіцит споживання кисню ниркою і розвиток гіпоксії можуть спричинити другу хвилю лавиноподібного утворення вільних радикалів [13].

У таких пацієнтів основну роль у профілактиці та лікуванні ДН відіграє фармакологічна корекція виявлених порушень. Для запобігання окислювальному ушкодженню тканин використовують N-ацетилцистеїн, який діє як потужний антиоксидант шляхом прямої нейтралізації кисневих радикалів [15], та пробукол для захисту нирок у разі прогресуючої ДН [6]. Для нейтралізації вільних радикалів, що утворилися із кисню, при-

значають також аскорбінову кислоту [8, 12]. Протягом останнього десятиріччя для корекції оксидантного стресу почали застосовувати новий ефективний засіб, одержаний із червоного винограду, – резвератрол. Результати популяційних досліджень продемонстрували, що багата на резвератрол середземноморська дієта сприяє суттєвому зниженню ризику розвитку серцево-судинної патології. [9]. Додавання до раціону резвератролу справляє протизапальний та антиоксидантний ефект в різних моделях старіння і серцево-судинних хвороб у ссавців [7]. У клінічній практиці ці поліфеноли зарекомендували себе як перспективна протидія атерогенним фенотипічним змінам в судинній системі [4, 14]. Разом з тим ефективність резвератролу при ДН вивчено недостатньо.

Мета дослідження – визначення впливу резвератролу на показники оксидантного стресу, обмін азоту оксиду (NO) та нирковий кровотік у хворих з ДН в порівнянні з показниками у пацієнтів з ГХ на фоні базисної нефропротекторної терапії.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 60 хворих з ДН та 20 пацієнтів з ГХ, із них 48 жінок та 32 чоловіків у віці від 30 до 72 років. Групу контролю склали 10 здорових осіб віком до 32 років. У досліджених визначено відносно однакові показники функції нирок та артеріального тиску (АТ) в динаміці лікування інгібіторами АПФ чи/або антагоністами рецепторів ангіотензину II (АРА II) із додаванням антагоністів альдостерону. Для корекції оксидантного стресу використовували транс-резвератрол з кореня гірчака гострокінцевого японського (препарат Евелор виробництва компанії Medochemie) в дозі 50 мг один раз на добу.

Рівень малонового діальдегіду (МДА) визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою, яка при високій

температурі (100 °C) в середовищі з рН 2,5–3,5 відбувається з утворенням забарвленого триметилового комплексу; вміст сульфгідрильних груп (SH-груп) вираховували за допомогою методу з використанням специфічного тіолового реагенту – 5,5 дитіобіснітробензойної кислоти (ДТНБ) за реакцією тіолдисульфідного обміну. ДТНБ є дисульфідним хромогеном, який легко відновлюється SH-речовинами і утворює з ними забарвлений комплекс ($D_{\max}=412$ нм).

Рівень нітрату в плазмі венозної крові визначали фотометричним методом за реакцією Гриса, вміст суми метаболітів NO – за реакцією Гриса після відновлення нітрату до нітриту цинковим пилом.

Індекс резистентності (RI) судин нирок визначали за допомогою доплерографії сегментарних ниркових артерій.

Показники вивчали до, через 2 тиж та через рік після лікування. Статистичну обробку проводили за допомогою стандартних ліцензійних комп'ютерних програм «SPSS 13» та «Microsoft Excel 2000».

Результати дослідження та їх обговорення

Як показали результати дослідження, рівень вторинних продуктів ПОЛ – МДА у плазмі крові хворих з ДН був вірогідно вищим у порівнянні з таким у пацієнтів з ГХ (табл. 1), що свідчить про більш глибоке пошкодження клітинних мембран нирок за наявності гіперглікемії. Зниження вмісту SH-груп у плазмі крові хворих з ДН може бути пов'язане з підвищенням їхнього окиснення в умовах активації ПОЛ, що можна вважати предиктором виснаження антиоксидантної системи (АОС) у хворих цієї категорії.

Таблиця 1

Рівень МДА та вміст SH-груп у плазмі крові хворих з ДН та ГХ в динаміці лікування препаратами базисної терапії ($M \pm m$)

Показник	МДА, мкмоль/л		SH-групи, ммоль/л	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Хворі з ДН (n=60)	8,26± ±0,52*	6,12± ±0,46**	1,18± ±0,11	1,26± ±0,22
Пацієнти з ГХ (n=20)	6,35± ±0,31	5,29± ±0,57**	1,36± ±0,14	1,66± ±0,20**

Примітки. Тут і в табл. 2, 3: * – $p < 0,05$ – достовірність різниці показників у порівнянні з такими у пацієнтів з ГХ; ** – $p_1 < 0,05$ – достовірність різниці показників в динаміці лікування.

Отже, найбільш виражені активацію ПОЛ та зниження активності АОС спостерігали в групі хворих з ДН. Цей факт свідчить про те, що метаболічні механізми, а саме гіперглікемія, більшою мірою, ніж гемодинамічні (підвищення рівня АТ) зміни, порушують баланс у системі ПОЛ/АОС.

Упродовж двотижневого лікування препаратами базисної терапії (інгібітором АПФ периндоприлом у дозі 2,5–5 мг/добу або АРА II лосартаном у дозі 50–100 мг/добу та антагоністом альдостерону спіронолакто-

ном у дозі 25–50 мг/добу) рівень МДА в плазмі крові як у хворих з ДН, так і у пацієнтів з ГХ вірогідно знижувався. При цьому у хворих з ДН вміст SH-груп змінювався невірогідно, спостерігали лише тенденцію до зростання вмісту цього ферменту АОС. Це свідчить про те, що корекція дисфункції АОС потребує тривалішого терміну лікування.

У той же час у пацієнтів з ГХ після лікування рівень МДА і вміст SH-груп змінювались вірогідно, що, з одного боку, свідчить про сприятливіший перебіг захворювання у пацієнтів з ГХ, а з іншого – підкреслює можливість зворотних змін в системі ПОЛ/АОС.

Для досягнення антиоксидантного ефекту хворим з ДН та ГХ додатково призначали резвератрол (препарат Евелор). Показники ПОЛ/АОС у хворих з ДН та ГХ наведено в табл. 2.

Таблиця 2

Рівень МДА та вміст SH-груп у плазмі крові хворих з ДН та ГХ в динаміці лікування препаратами базисної терапії та резвератролом ($M \pm m$)

Показник	МДА, мкмоль/л		SH-групи, ммоль/л	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Хворі з ДН (n=60)	6,12± 0,46	5,07± ±0,32	1,26± ±0,22	1,37± ±0,21
Пацієнти з ГХ (n=20)	5,29± ±0,57	4,64± ±0,41**	1,66± ±0,20	1,79± ±0,19**

Рівень вторинних продуктів ПОЛ – МДА у плазмі крові хворих з ДН був вірогідно вищим у порівнянні з таким у пацієнтів з ГХ. При цьому максимальний вміст МДА спостерігали у плазмі крові хворих з ДН, що є ознакою більш глибокого пошкодження клітинних мембран нирок при гіперглікемії. Зниження вмісту SH-груп у плазмі крові хворих з ДН може бути пов'язане з підвищенням їхнього окиснення в умовах активації ПОЛ, що можна вважати предиктором виснаження АОС у хворих цієї категорії. Отже, метаболічні механізми, а саме гіперглікемія, більшою мірою, аніж гемодинамічні (підвищення рівня АТ) зміни, порушують баланс у системі ПОЛ/АОС.

Упродовж двотижневого лікування рівень МДА в плазмі крові як у хворих з ДН, так і у пацієнтів з ГХ вірогідно знижувався. Вміст SH-груп у хворих з ДН змінювався невірогідно, отже, корекція дисфункції в системі АОС потребувала тривалішого терміну лікування. В той же час у пацієнтів з ГХ після лікування рівень МДА і вміст SH-груп змінювались вірогідно, що свідчить про сприятливіший перебіг захворювання у пацієнтів з ГХ.

За даними оцінки показників МДА та SH-груп у сечі хворих з ДН та ГХ встановлено, що дисфункція в показниках системи ПОЛ/АОС у сечі була значно вираженішою у порівнянні із значеннями показників у плазмі крові, особливо у хворих з ДН.

Отримані дані свідчать про необхідність визначення рівня МДА та вмісту SH-груп у плазмі крові та сечі, що сприятиме більш ранній діагностиці уражень нирок у

хворих з ДН і дасть можливість обґрунтовано призначати антиоксидантну терапію.

Отже, розвиток та прогресування ДН відбуваються на тлі активації процесів ПОЛ при тенденції до виснаження системи АОС. Фармакологічна нефропротекторна терапія може покращувати показники в системі ПОЛ/АОС, а саме знижувати вміст вторинних продуктів ПОЛ – МДА та підвищувати вміст SH-груп у хворих з ДН і гальмувати подальший розвиток дисфункції в системі ПОЛ/АОС у пацієнтів з ГХ (табл. 3).

Таблиця 3
Рівень МДА та вміст SH-груп у сечі хворих з ДН та ГХ в динаміці лікування (М±m)

Показник	МДА, мкмоль/л		SH-групи, ммоль/л	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Хворі з ДН (n=60)	12,32±0,58*	9,38±0,64**	0,18±0,04	0,24±0,06
Пацієнти з ГХ (n=20)	7,62±0,45	5,25±0,32**	0,68±0,12	0,92±0,09**

Проте антиоксидантний ефект стандартної нефропротекторної терапії є недостатнім. Разом з тим відомо, що резвератрол може індукувати головні клітинні антиоксидантні ферменти (наприклад, глутатіонпероксидазу, гемоксигеназу, супероксиддисмутази) в кардіальних та судинних клітинах [14], що зумовлює суттєве послаблення оксидантного стресу. Резвератрол зменшує судинну та кардіальну експресію ФНП-α та інгібує NADPH-оксидазу в судинній системі [11]. Крім того, він блокує мітохондріальну продукцію кисневих радикалів у клітинах ендотелію [3].

За нашими даними, призначення резвератролу як джерела антиоксиданта сприяє підсиленню нефропротекторної дії інгібіторів АПФ або АРАІІ та антагоніста альдостерону у хворих цієї категорії. Крім того, резвератрол інгібує запальні процеси, включаючи активацію NF-κB, експресію запальних генів та послаблює можливості адгезії моноцитів до ендотеліальних клітин [10], що може сприяти його нефрозахисним ефектам при ДН. Важливими аспектами дії резвератролу є стимуляція eNOS та збільшення біодоступності NO [7].

Після призначення препаратів базисної терапії хворим з ДН та ГХ відзначено позитивний вплив на ендотеліальну функцію, що виражалось в підвищенні рівня нітриту до 2,85±0,24 мкмоль/л (на 16,3%; p<0,05) та зниженні вмісту суми (нітрит+нітрат) до 27,11±2,40 мкмоль/л (на 23,1%; p<0,05). Комплексна схема лікування хворих з ДН, яка включала резвератрол у вищезазначених дозах, також забезпечила підвищення рівня нітриту та зниження вмісту суми (нітрит+нітрат) (табл. 4, 5). Найбільш виражений ефект відзначено у хворих з ДН без протейнурії через рік спостереження: підвищення рівня нітриту – на 26,3% (p<0,05) та зниження вмісту суми метаболітів NO – на 41,6% (p<0,01).

За нашими даними, призначення резвератролу мало позитивний вплив на функцію ендотелію та обмін NO у

Таблиця 4
Вплив терапії резвератролом на рівень нітриту в плазмі крові хворих з ДН (мкмоль/л)

Показник	До лікування	Через 2 тиж лікування	Через рік лікування
ДН без протейнурії (n=34)	2,28±0,11	2,76±0,09*	2,90±0,10**
ДН з протейнурією (n=26)	1,98±0,12	2,24±0,14	2,42±0,12*

Примітки: * – p<0,05 порівняно з періодом до лікування; ** – p<0,01 порівняно з періодом до лікування.

Таблиця 5
Вплив терапії резвератролом на вміст суми (нітрит+нітрат) у плазмі крові хворих з ДН (мкмоль/л)

Показник	До лікування	Через 2 тиж лікування	Через рік лікування
ДН без протейнурії (n=34)	48,36±3,64	33,68±2,68*	25,86±2,04**#
ДН з протейнурією (n=32)	56,62±4,22	42,22±3,12*	35,12±3,36**

Примітки: * – p<0,05 порівняно з періодом до лікування; ** – p<0,01 порівняно з періодом до лікування; # – p<0,05 порівняно з періодом лікування протягом 2 тиж.

хворих з ДН та ГХ. Вірогідними причинами позитивного впливу резвератролу на функціональний стан ендотелію є покращання співвідношення в системі ПОЛ/АОС, що сприяє відновленню метаболізму NO.

У хворих з ДН лікування препаратами базисної терапії зумовлювало покращання кровотоку в нирках, що підтверджується вірогідним підвищенням RI судин нирок за ДН різних стадій (табл. 6). Включення до схеми лікування резвератролу сприяло додатковому зменшенню судинного опору і підвищенню еластичних властивостей стінок судин у хворих з ДН. Більш виражене зниження RI в ранніх стадіях захворювання можна пояснити тим, що у хворих з ДН із протейнурією вже відбулися суттєві анатомічні зміни стінок судин нирок із втратою їхніх пружних властивостей та зменшенням здатності до пасивної та примусової дилатації.

Отримані результати свідчать про те, що розвиток та прогресування ДН відбуваються на тлі активації процесів

Таблиця 6
RI судин нирок у хворих з ДН в динаміці лікування

Показник	ДН I	ДН II	ДН III
RI до лікування, ум. од.	0,68±0,05	0,75±0,07*	0,87±0,08*
RI після лікування базисними препаратами, ум. од.	0,64±0,05	0,65±0,05**	0,71±0,09**
RI після лікування базисними препаратами та резвератролом, ум. од.	0,60±0,04	0,61±0,05**	0,66±0,06**

Примітки: * – ступінь ймовірності відмінностей в порівнянні з групою контролю (p<0,05); ** – ступінь ймовірності відмінностей в порівнянні з показниками до лікування (p<0,05).

ПОЛ за наявності тенденції до виснаження АОС. Додаткове призначення антиоксидантної терапії хворим з ДН на фоні базисної нефропротекторної терапії може покращувати показники системи ПОЛ/АОС та гальмувати подальший розвиток дисфункції в системі ПОЛ/АОС у хворих на ЦД шляхом зменшення ендотеліальної дисфункції. Отже, резвератрол дозволяє доповнити ренопротекторний ефект ІАПФ, АРА II та блокатора альдостеронсинтетази, що підтверджується позитивною дією засобу на стан ниркового кровотоку.

Подальші дослідження мають відповісти на ряд важливих питань: чи може лікування з використанням резвератролу затримати чи запобігти пов'язаним із ЦД зменшенням густини капілярів у нирках та сприяти уповільненню фіброзуючих процесів при ДН?

Висновки

1. У хворих з ДН виявлено значне порушення співвідношень в системі ПОЛ/АОС у бік зростання процесів ПОЛ.
2. Терапія резвератролом на фоні базисного лікування сприяє суттєвій оптимізації співвідношень в системі ПОЛ/АОС.
3. Після тривалого прийому резвератролу у хворих з ДН констатовано зменшення ендотеліальної дисфункції.
4. Завдяки лікуванню у хворих з ДН покращився нирковий кровотік, що зумовило додаткову нефропротекцію.

Список літератури

1. Майданник В.Г., Бурлака Є.А., Багдасарова І.В., Фоміна С.П. Роль клітинної гіпоксії в прогресуванні хронічного гломерулонефриту у дітей // Укр. журн. нефрології та діалізу. – 2012. – Т. 1, № 33. – С. 52–58.
2. Топчий І.І., Кондаков І.К., Криворотько Ю.В., Гаргин В.В. Плотность капилляров, гистохимические особенности распределения NO-синтаз и лейкоцитов в почках больных гломерулонефритом и диабетической нефропатией // Укр. журн. нефрології та діалізу. – 2009. – Т. 2. – С. 13–18.
3. Castilla P., Dávalos A., Teruel J.T. Comparative effects of dietary supplementation with red grape juice and vitamin E on production of superoxide by circulating neutrophil NADPH oxidase in hemodialysis patients. American Journal of Clinical Nutrition. 2008; 87, 4: 1053-1061.
4. Giacco F., Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. Circ Res. 2010; 29, 107 (9): 1058-1070.
5. Hakim F.A. Role of oxidative stress in diabetic kidney disease. Med. Sci. Monit. 2010; 16 (2): RA37-48.
6. Hsiang-Chun Lee, Sheng-Hsiung Sheu, I-Hsin Liu. Impact of short-duration administration of N-acetylcysteine, probucol and ascorbic acid on contrast-induced cytotoxicity. J. Nephrol. 2012; 25 (01): 56-62.
7. Klinge C.M., Wickramasinghe N.S., Ivanova M.M., Dougherty S.M. Resveratrol stimulates nitric oxide production by increasing estrogen receptor alpha-Src-caveolin-1 interaction and phosphorylation in human umbilical vein endothelial cells. FASEB J. 2008; 22: 2185-2197.
8. Li G., Yin L., Liu T. Role of probucol in preventing contrast-induced acute kidney injury after coronary interventional procedure. Am. J. Cardiol. 2009; 103: 512-514.
9. Moon S.O., Kim W., Sung M.J. Resveratrol suppresses tumor necrosis factor-alpha-induced fractalkine expression in endothelial cells. Mol. Pharmacol. 2006; 70: 112-119.
10. Pacholec M., Chrzynek B.A., Cunningham D. SRT1720, SRT2183, SRT1460 and resveratrol are not direct activators of SIRT1. J. Biol. Chem. 2010; 285: 8340-8351.
11. Sánchez M., Galisteo M., Vera R. Quercetin downregulates NADPH oxidase, increases eNOS activity and prevents endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats. J. Hypertens. 2006; 24: 75-84.
12. Tang X.Y., Yang X.D., Peng Y.F., Lin J.H. Protective effects of lycopene against H₂O₂-induced oxidative injury and apoptosis in human endothelial cells. Cardiovasc Drugs Ther. 2009; 23: 439-448.
13. Yamagishi S., Matsui T. Advanced glycation end products, oxidative stress and diabetic nephropathy. Oxid. Med. Cell. Longev. 2010; 3 (2): 101-108.
14. Zern T.L., Fernandez M.L. Cardioprotective effects of dietary polyphenols. J. Nutr. 2005; 135: 2291-2294.
15. Jo S.H., Koo B.K., Park J.S. N-acetylcysteine versus ascorbic acid for preventing contrast-Induced nephropathy in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography: NASPI study – a prospective randomized controlled trial. Am. Heart J. 2009; 157: 576-583.

Применение резвератрола в лечении больных с диабетической нефропатией

И.И. Топчий, В.П. Денисенко, Е.М. Щенявская, В.В. Мазий, Т.Н. Бондарь

РЕЗЮМЕ. Развитие и прогрессирование диабетической нефропатии происходят на фоне активации процессов перекисного окисления липидов при тенденции к истощению антиоксидантной системы. Дополнительное назначение резвератрола повышает степень антиоксидантной защиты, уменьшает эндотелиальную дисфункцию и улучшает состояние почечного кровотока.

Ключевые слова: резвератрол, диабетическая нефропатия, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, эндотелиальная дисфункция, почечный кровоток.

Application of resveratrole in treatment of patients with diabetic nephropathy

I.I. Topchiy, V.P. Denisenko, O.M. Schenyavskaya, V.V. Maziy, T.M. Bondar

SUMMARY. Diabetic nephropathy progression takes place against the background of activation of lipids peroxidation, with a tendency towards antioxidant system exhaustion. The drug resveratrole added to treatment scheme has enhanced antioxidant defence, diminished endothelial dysfunction and improved kidney blood flow.**Key words:** resveratrole, diabetic nephropathy, lipid peroxidation, antioxidant system, endothelial dysfunction, kidney blood flow.**Адреса для листування:**

Іван Іванович Топчій

ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України»
61039, Харків, просп. Постишева, 2-а

НОВИНИ

Эффективны ли блокаторы рецепторов ангиотензина II при сердечной недостаточности?

Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в патофизиологических процессах, обуславливающих развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний, многократно подтверждена и не подвергается сомнению. В настоящее время в клинической практике применяют несколько различных классов лекарственных средств, подавляющих гиперактивность РААС на различных этапах, в том числе ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) II. Напомним, что механизм действия иАПФ в основном обусловлен угнетением активности АПФ и как следствие этого – снижением продукции ангиотензина II – основного эффекторного пептида РААС в крови. Однако не весь ангиотензин II в организме человека образуется с участием АПФ – например, в тканевом звене РААС он продуцируется из ангиотензина I в том числе и под влиянием химазы (сердце, почки, стенки сосудов) и ренина (головной мозг). Таким образом, можно предположить, что БРА II окажут более значительный эффект, чем иАПФ, за счет более полной блокады тканевой РААС.

Тем не менее результаты систематического обзора Кокрановского сотрудничества, обновленного 18 апреля 2012 г., свидетельствуют о том, что применение БРА II не дает никаких преимуществ в отношении снижения заболеваемости и смертности среди

пациентов с сердечной недостаточностью.

Рецензенты Кокрановского сотрудничества изучили следующие базы данных: Кокрановский центральный регистр контролируемых испытаний (Cochrane Central Register of Controlled Trials – CENTRAL), MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), Embase, DARE (Database of Reviews of Effectiveness), HTA (Health Technology Assessment) по июль 2010 г. включительно.

В обзор вошли 22 двойных слепых рандомизированных контролируемых клинических испытания, участниками которых стали 17 900 пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью (функциональный класс II–IV по классификации NYHA – New York Heart Association) и систолической дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) ≤ 40%). Средний период наблюдения составил 2,2 года. По результатам метаанализа, у таких пациентов применение БРА II не способствовало достоверному снижению смертности (относительный риск (ОР) 0,87; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,76–1,00) или общей заболеваемости (ОР 0,94; 95% ДИ 0,88–1,01) по сравнению с плацебо.

При сравнении групп больных, получавших терапию блокаторами рецепторов ангиотензина II и иАПФ, также не выявлено достоверных различий в отношении общей смертности (ОР 1,05; 95% ДИ 0,91–1,22), частоты госпитализаций (ОР 1,00; 95% ДИ 0,92–1,08), частоты развития ишемического инсульта (ОР 1,63;

95% ДИ 0,77–3,44). Единственное, в чем различия между группами были достоверны, – частота отказа от терапии из-за побочных эффектов: среди больных, получавших БРА II, такие случаи отмечаются реже (ОР 0,63; 95% ДИ 0,52–0,76). Использование комбинации препаратов обеих групп вызывало повышение риска развития побочных эффектов (ОР 1,34; 95% ДИ 1,19–1,51), однако не способствовало снижению общей смертности и числа госпитализаций по сравнению с применением иАПФ.

В ходе еще двух плацебо-контролируемых исследований изучали влияние БРА II на общую смертность и заболеваемость у пациентов с сохранной функцией левого желудочка (ФВЛЖ > 40%); средний период наблюдения составил 3,7 года. При этом выявлено, что препараты данного класса достоверно не снижают ни общую смертность (ОР 1,01; 95% ДИ 0,93–1,12), ни заболеваемость (ОР 1,00; 95% ДИ 0,97–1,05) по сравнению с плацебо. Закономерно, что частота отказа от лечения в связи с побочными эффектами была выше при применении БРА II, чем в группах плацебо, независимо от величины ФВЛЖ (ОР 1,06; 95% ДИ 1,01–1,12).

Таким образом, эффективность БРА II в отношении общей заболеваемости и смертности при симптоматической сердечной недостаточности, независимо от того, сохранена или нарушена сократительная функция левого желудочка, в настоящее время не доказана.

Heran B.S. et al. (2012) Cochrane Database Syst. Rev.

УДК 616.124-08:612.017.1

Н.Ю. Осовська

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Досвід застосування препарату Рамізес® (раміприл, «Фармак») у лікуванні пацієнтів з високим кардіоваскулярним ризиком та помірною систолічною дисфункцією лівого шлуночка

АНОТАЦІЯ

Вивчено ефективність препарату Рамізес® у пацієнтів з ішемічною хворобою серця і помірною систолічною дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ). Його застосування упродовж 6 міс сприяло досягненню більш вираженого антиішемічного ефекту, що супроводжувалось посиленням антигіпертензивної дії та проявлялось в нормалізації показників добового профілю артеріального тиску. Завдяки тривалому лікуванню препаратом Рамізес® досягнуто покращання структурно-функціонального стану серця, що виявлялося у зниженні індексу маси міокарда ЛШ за рахунок зменшення кінцево-сistolічного та кінцево-діастолічного об'єму ЛШ, зростання скоротливої функції ЛШ та зменшення інструментальних ознак діастолічної дисфункції ЛШ. Дані зміни супроводжувалися вірогідним зменшенням функціонального класу серцевої недостатності. Усе вищеперераховане ще раз довело антиремоделювальний ефект раміприлу та його ефективність щодо зменшення ознак хронічної серцевої недостатності.

Ключові слова:

ішемічна хвороба серця, систолічна дисфункція лівого шлуночка, раміприл.

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) упродовж останнього десятиліття займають лідируючі позиції в профілактиці та лікуванні серцево-судинних захворювань, що пояснюється їхньою високою ефективністю, безпекою і широким спектром показань до застосування [6].

Основні фармакологічні ефекти однакові для всього класу, проте вибір конкретного препарату групи іАПФ для лікування певного пацієнта має вирішальне значення.

З точки зору доказової медицини одним із найбільш виправданих представників цієї групи у лікуванні пацієнтів з високим кардіоваскулярним ризиком є раміприл [4].

На вітчизняному фармацевтичному ринку представлений український раміприл – Рамізес® («Фармак», Україна). Препарат має європейську якість і відповідає всім вимогам, що пред'являють до генериків. Рамізес® характе-

ризується збалансованим кліренсом, тривалим періодом напіввиведення, а також доброю переносимістю.

Мета дослідження – вивчення ефективності препарату Рамізес® у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) і помірною систолічною дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ).

Матеріали і методи дослідження

У дослідження було включено 120 пацієнтів з ІХС зі стабільною стенокардією напруження I–III функціонального класу (ФК), які перебували на поліклінічному спостереженні та стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова. Переважну більшість пацієнтів, які брали участь у дослідженні, становили чоловіки – 88 (73,3%). В усіх пацієнтів були наявні ознаки хронічної серцевої недостатності (ХСН) I–III ФК за NYHA. Середній вік пацієнтів склав 52,1±2,9 року. Відповідно до

дизайну дослідження хворих було розділено на дві рівні групи: 1-шу склали 60 пацієнтів, які отримували стандартну терапію, 2-гу – 60 пацієнтів, які отримували стандартну терапію з додаванням препарату Рамізес® у добовій дозі 2,5–10 мг в один-два прийоми з титруванням дози в перший місяць прийому. Термін лікування становив 6 міс.

У дослідження не включали хворих зі стабільною стенокардією IV ФК та нестабільною стенокардією, артеріальною гіпертензією (АГ) III ступеня, симптоматичною АГ, цукровим діабетом та іншими ендокринними захворюваннями, уродженими та набутими вадами серця, вираженими змінами з боку печінки та нирок, нормальною фракцією викиду (ФВ) та ФВ<40% за даними ехоКГ.

У всіх пацієнтів оцінювали стан ЛШ, його діастолічну функцію, проводили холтеровське моніторування ЕКГ (ХМЕКГ) в амбулаторних та стаціонарних умовах та амбулаторне моніторування артеріального тиску (АТ). Аналіз показників добового моніторування АТ із визначенням ступеня АГ виконували згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів [5].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням методів параметричної та непараметричної статистики.

Результати дослідження та їх обговорення

У третини (33,3%) з усіх пацієнтів, включених в дослідження, в анамнезі були дані про перенесений інфаркт міокарда (ІМ), у більшості частини (58,3%) виявлено ознаки гіпертонічної хвороби з АГ I–II ступеня.

I ФК СН встановлено у 35% пацієнтів, II ФК – у 55%, III ФК – у 10%. ФВ ЛШ у групі коливалася в межах 42–49%.

Стан пацієнтів був усебічно проаналізований до початку лікування. У всіх учасників дослідження виявлено гіпертрофію ЛШ (ГЛШ), причому у 77% з них – концентричну, у 33% – ексцентричну, що було обумовлено наявністю в них післяінфарктного кардіосклерозу. Дані зміни геометрії стали причиною систолічної дисфункції з помірним зменшенням ФВ, яка в цілому в групі до лікування становила 44,8%. Крім того, у переважної більшості пацієнтів (45,5%) виявлено ознаки порушення й діастолічної функції, переважно за типом порушення розслаблення (I тип).

Після 6-місячного безперервного лікування в пацієнтів обох груп визначено позитивні зміни гемодинаміки, хоча з певними розбіжностями. У 1-й групі встановлено позитивну тенденцію до зменшення об'ємів серця, виражених в індексованих показниках КДІ та КСІ, що обумовило появу тенденції до зменшення індексу міокарда ЛШ (ІММЛШ) та зростання ФВ (табл. 1).

У пацієнтів 2-ї групи дані показники вірогідно позитивно змінилися: КДІ та КСІ зменшилися відповідно на 9,1 та 15% ($p<0,05$), ІММЛШ – майже на 7%, що, ймовірно, стало причиною зростання ФВ на 8% у цілому в групі (рис. 1, 2). При цьому у 18 (30%) з 60 пацієнтів ФВ збільшилася за 55%. Ще більш чутливим до змін виявився показник скоротливої функції – час циркулярного скорочення волокна (Vcf), який вірогідно зріс на 14,8% ($p<0,01$). Слід

Таблиця 1

Динаміка ехокардіографічних показників залежно від виду терапії

Показник	До лікування	Стандартна терапія (1-ша група)	Стандартна терапія + Рамізес® (2-га група)
Індекс лівого передсердя, мм/м ²	23,2 (22,0; 26,6)	21,0 (19,0; 23,5)	20,5 (19,0; 23,0)**
Кінцево-діастолічний індекс, мл/м ²	65,7 (58,0; 85,3)	63,0 (54,0; 75,0)	59,7 (54,0; 72,0)*.**
Кінцево-систолічний індекс, мл/м ²	30,0 (21,0; 35,0)	27,0 (21,0; 33,0)	25,5 (20,0; 29,5)*.**
Ударний індекс, мл/м ²	33,4 (29,0; 41,0)	36,0 (30,0; 42,0)	35,0 (27,3; 42,4)
Фракція викиду, %	44,8 (39,7; 49,0)	49,6 (43,7; 54,4)	52,5 (44,0; 54,0)*
Швидкість циркулярного укорочення волокон міокарда (Vcf), с ⁻¹	1,21 (1,15; 1,23)	1,22 (1,02; 1,09)	1,28 (1,18; 1,32)*.**
Товщина задньої стінки шлуночка в діастолу, мм	12,0 (11,0; 13,0)	12,0 (11,0; 13,0)	12,1 (11,3; 13,0)
Товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу, мм	13,0 (11,0; 13,0)	12,0 (11,0; 13,0)	12,4 (12,0; 13,6)
Індекс маси міокарда лівого шлуночка, г/м ²	131,6 (117,3; 141,1)	130,0 (105,2; 149,1)	122,2 (102,0; 140,0)*
Відносна товщина стінки	0,47 (0,46; 0,54)	0,47 (0,43; 0,52)	0,46 (0,43; 0,56)
E/A	0,81 (0,51; 1,4)	1,1 (0,58; 2,1)*	1,2 (0,80; 1,9)*
Час сповільнення раннього діастолічного наповнення, мс	181,0 (155,0; 206,0)	172,5 (143,0; 188,0)*	153,0 (135,0; 171,0)*.**
Час ізоволюметричного розслаблення, мс	92,0 (61,0; 110,0)	84,0 (65,0; 101,0)*	81,0 (68,0; 100,0)*.**

Примітки: тут і в табл. 2, 3: * – вірогідність розбіжностей між пацієнтами до лікування та дослідженими 1-ї і 2-ї груп ($p<0,05$); ** – вірогідність розбіжностей між пацієнтами 1-ї та 2-ї груп ($p<0,05$).

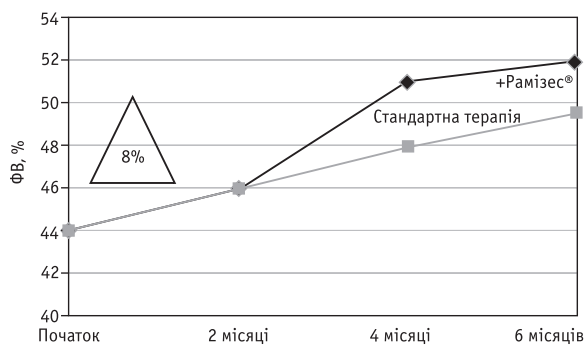


Рис. 1. Динаміка ФВ у пацієнтів з ІХС та систолічною дисфункцією на фоні лікування препаратом Рамізес®

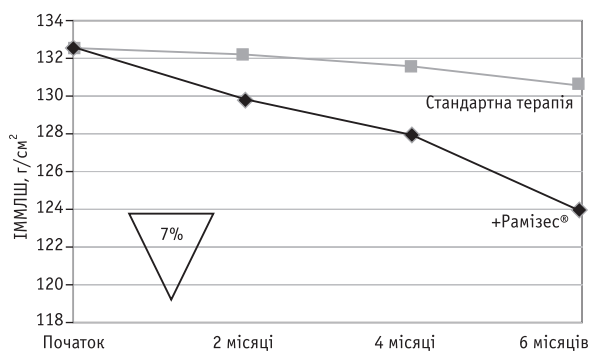


Рис. 2. Динаміка ІММЛШ у пацієнтів з ІХС та систолічною дисфункцією на фоні лікування препаратом Рамізес®

зазначити, що розбіжності на користь препарату Рамізес® були вірогідними не тільки порівняно з показниками до лікування, а й в обох групах між собою, тобто у пацієнтів, які отримували та не отримували Рамізес®. Хоча відносна товщина стінки (ВТС) та безпосередня товщина стінок ЛШ (ТМШП та ТЗСЛШ) залишились практично незмінними (див. табл. 1), вірогідне зниження ІММЛШ відбулося саме за рахунок зменшення об'єму ЛШ. Імовірно, об'єм ЛШ більш чутливий до змін на тлі як зменшення перевантаження ЛШ, так і інших ефектів

блокади РААС, ніж товщина стінок ЛШ. Можливим і логічним є припущення, що зміни кінцево-сistolічного та кінцево-діастолічного об'єму передують зменшенню товщини стінок ЛШ у послідовності каскаду процесів зворотного ремоделювання ЛШ.

Сприятливий вплив раміприлу на виживаність хворих із ХСН, у тому числі тих, які перенесли ІМ, було переконливо підтверджено в багатьох рандомізованих контрольованих дослідженнях – РКД (AIRE, AIREX, HEART, HOPE та ін.). У результаті лікування відзначено зниження смертності й частоти прогресування ХСН на 8–34% та суттєве зменшення швидкості ремоделювання міокарда ЛШ. Висновком РКД AIRE-AIREX стало те, що «лікування раміприлом в дозі 5 мг двічі на добу після гострого ІМ, будучи одного разу розпочатим, має тривати невизначено довго» [3].

Ефект раміприлу щодо регресу ГЛШ був продемонстрований у багатьох РКД (CARE, RASE, HICAR тощо). Цей факт отримав підтвердження й у нашому дослідженні на прикладі застосування препарату Рамізес®.

Тривала блокада РААС сприяла більш позитивним змінам діастолічної функції в пацієнтів, які приймали Рамізес®, порівняно з тими, кому проводили лише стандартну терапію ІХС. У цілому в обох групах зменшився ступінь порушення релаксації ЛШ, що виявилось у зростанні співвідношення раннього та пізнього діастолічного наповнення ЛШ (Е/А) та зменшенні часу ізовольметричного розслаблення (IVRT) і часу раннього діастолічного наповнення (Tdec) за даними трансмітрального кровотоку (див. табл. 1). Хоча вірогідні позитивні зміни відбулися в обох групах, у пацієнтів, які приймали Рамізес®, ці зміни були більш вираженими, що підтвердилося вірогідністю розбіжностей між групами лікування. Зміни структурно-функціональних показників у пацієнтів з ІХС і систолічною дисфункцією під впливом лікування супроводжувалися покращанням клінічної картини СН, причому вони були більш переконливими в групі пацієнтів, які приймали Рамізес®: у 42 (70%) з них через 6 міс лікування ознак СН не спостерігали. СН

Таблиця 2

Динаміка показників ДМАТ під впливом лікування

Показник	До лікування	Стандартна терапія (1-ша група)	Стандартна терапія + Рамізес® (2-га група)
САТдоб, мм рт. ст.	132,0 (125,0; 150,0)	127,0 (116,0; 143,0)*	121,0 (106,0; 132,0)* **
ДАТдоб, мм рт. ст.	89,5 (78,0; 97,1)	84,9 (76,7; 92,0)	82,0 (74,0; 91,0)* **
14 САТ, %	21,5 (17,0; 31,0)	16,0 (11,0; 19,0)*	10,5 (7,0; 12,0)***
14 ДАТ, %	18,0 (10,0; 21,0)	12,5 (9,0; 16,0)*	9,0 (7,0; 15,0)*
Варіабельність САТ, мм рт. ст.	17,4 (12,5; 25,1)	15,9 (14,2; 20,0)*	11,5 (8,5; 13,0)* **
Варіабельність ДАТ, мм рт. ст.	12,6 (9,9; 15,0)	11,1 (8,7; 15,2)	8,7 (6,9; 11,4)*
ДІ САТ, %	12,6 (10,5; 18,0)	13,2 (11,0; 22,2)	14,3 (10,4; 18,9)
ДІ ДАТ, %	13,5 (8,0; 15,7)	12,3 (9,8; 16,5)	11,4 (8,9; 13,0)
ШРПСАТ, мм рт. ст./год	11,0 (7,0; 15,0)	10,5 (7,0; 14,0)	6,5 (4,0; 9,0)*
ШРПДА, мм рт. ст./год	10,0 (6,0; 14,2)	9,0 (5,0; 13,0)	10,0 (6,0; 14,0)

Примітка: ШРП – швидкість ранкового підйому.

Таблиця 3

Динаміка показників ХМЕКГ під впливом лікування

Показник	До лікування	Стандартна терапія (1-ша група)	Стандартна терапія + Рамізес® (2-га група)
ЧСС, уд/хв	87,0 (82,5; 90,0)	83,0 (79,5; 86,0)*	81,0 (77,0; 84,0)*
Циркадні зміни	1,30 (1,24; 1,36)	1,22 (1,19; 1,30)*	1,23 (1,19; 1,28)*
Кількість приступів болю на добу	5,0 (4,0; 10,0)	1,5 (1,2; 1,9)*	1,4 (1,3; 1,8)*
Кількість епізодів зміщення ST на добу	7,4 (6,0; 9,2)	3,0 (2,2; 4,2)*	2,8 (2,0; 3,8)*
Сумарна добова тривалість ішемії, с	119,0 (67,5; 310,0)	50,0 (28,0; 60,0)*	31,0 (16,0; 41,0)* **
Кількість шлуночкових екстрасистолій на добу	190,0 (150,0; 430,0)	45 (28,0; 60,0)*	33,0 (21,0; 38,0)* **
Наявність епізодів шлуночкової тахікардії	11 (18,3%)	0	0
Надшлуночкові екстрасистолії на добу	210,0 (155,0; 400,0)	82,0 (61,0; 121,0)*	55,0 (33,0; 60,0)* **
Наявність епізодів над шлуночкової тахікардії	20 (33,3%)	4 (13,3%)*	4 (13,3%)*

зникла у 33 (55%) пацієнтів, які отримували тільки стандартну терапію.

В аналізі отриманих результатів основний акцент було зроблено на зміні геометрії серця на фоні лікування, чим було підкреслено органопротекторний ефект препарату Рамізес®. Проте не слід забувати, що антиремоделювальний ефект іАПФ певною мірою обумовлений саме нормалізацією АТ. Це підтверджується фактом, що середні цифри АТ за даними ДМАТ та їхнє підвищення позитивно корелюють з наявністю і ступенем органних змін і в першу чергу – ГЛШ [2]. Хоча в наших пацієнтів середньодобові значення АТ (САТ, ДАТ) значною мірою не перевищували рекомендованої норми [5] до початку систематизованого лікування, що було обумовлено критеріями включення в дослідження, індекси часу (ІЧ) САТ та ДАТ у групі були значно – майже удвічі – підвищеними (у нормі – до 10–12%) (див. табл. 2).

Під впливом 6-місячного лікування середньодобові показники САТ і ДАТ зменшилися вірогідно в обох групах, особливо виражено – САТ. Більш суттєвим було його зниження в групі Рамізес®, що підтвердилося і статистичними розбіжностями між двома групами лікування. Даний ефект зрозумілий та очікуваний, адже в пацієнтів 2-ї групи, очевидно, спостерігали синергічний ефект двох антигіпертензивних препаратів (β-адреноблокатори + іАПФ). При цьому показники ІЧ САТ та ІЧ ДАТ у групі Рамізес® зменшилися майже вдвічі – на 53,0 та 54,4% відповідно ($p < 0,05$).

Тривалість підвищення АТ упродовж доби (ІЧ або показник навантаження тиском) більш точно, ніж середні значення АТ, характеризує гіпербаричне навантаження на органи-мішені. Результати численних досліджень довели, що тривалість підвищення АТ є важливим чинником ризику серцево-судинних ускладнень: встановлено тісний кореляційний зв'язок між ІММЛШ, МШН ЛШ та індексом лівого передсердя з ІЧ, ніж із середніми та абсолютними показниками АТ [9]. Тому зменшення і нормалізація ІЧ завдяки додаванню до стандартної терапії препарату Рамізес® є істотним позитивним результатом, що впливає у першу чергу на прогноз захворювання.

Дослідження ролі варіабельності АТ (ВАР АТ) показали, що збільшення ВАР АТ має тісну кореляційну залежність від тяжкості АТ, раннього розвитку ГЛШ та його діастолічної дисфункції [1]. Таким чином, є всі підстави розглядати підвищену ВАР АТ як незалежний чинник ризику ураження органів-мішеней і розвитку ускладнень при АГ. Проведене лікування саме у 2-й групі, яка отримувала стандартну терапію з додаванням препарату Рамізес®, сприяло вірогідному зменшенню варіабельності як САТ, так і ДАТ (на 34 та 31% відповідно), чого не спостерігали в 1-й групі ($p < 0,05$) (див. табл. 2).

Фремінгемське дослідження, яке вважається еталоном епідеміологічних досліджень, виявило роль ранкового підйому АТ у таких серцево-судинних ускладненнях, як інсульт, інфаркт і раптова смерть, ризик яких на 70% був вищим у ранковий час порівняно з іншими періодами доби. У наших пацієнтів під впливом лікування рампіприлом швидкість ранкового підйому САТ вірогідно зменшилася майже удвічі, чого не спостерігали в групі без рампіприлу (див. табл. 2).

Взаємозв'язок недостатнього нічного зниження АТ, відображеного показником добового індексу (ДІ) САТ і ДАТ, чітко показав, що ступінь нічного зниження АТ є суттєвим і незалежним предиктором смертності [7]. У нашому дослідженні на фоні лікування показники ДІ АТ не зазнали будь-якого впливу, що, ймовірно, пов'язане з дизайном дослідження, до якого ввійшли пацієнти-дипери без значних стійких порушень показників ДМАТ (із домінуючою в клініці стенокардією та СН). Проте не слід забувати, що в усіх пацієнтів був високий серцево-судинний ризик, тому нормалізація показників добового профілю АТ для них мала велике значення.

Таким чином, нормалізація завдяки лікуванню майже всіх показників ДМАТ у пацієнтів із високим ризиком є суттєвим позитивним результатом, що впливає в першу чергу на віддалений прогноз захворювання, тобто є профілактикою розвитку ускладнень.

Зважаючи на те, що в усіх включених в дослідження було виявлено симптомну стенокардію, ми проаналізували динаміку показників ХМЕКГ під впливом лікування.

Регулярний прийом антиангінальних та антисклеротичних препаратів, що входять до складу стандартної терапії ІХС, обумовив значне зменшення кількості нападів кардіалгії та епізодів зміщення сегмента ST, що однаковою мірою було відзначено в обох групах лікування (табл. 3). Даний результат був вираженим та очікуваним. Антиангінальна дія препарату Рамізес® виявилася у вірогідно очевидному ті більш суттєвому впливові на сумарну добову тривалість ішемії: якщо цей показник у 1-й групі зменшився в 2,3 разу, то в 2-й – у 3,8 разу з вірогідними розбіжностями між групами лікування. Антиішемічний та антиангінальний ефекти раміприлу поєднувалися із вірогідним (порівняно з групою, яка отримувала стандартну терапію ІХС) зменшенням кількості шлуночкових та надшлуночкових екстрасистол, зареєстрованих за добу. Антиаритмічний ефект раміприлу вірогідно опосередкований через антиішемічну та антиремоделювальну дію даного препарату, що за умови тривалого застосування сприяло суттєвішому зменшенню електричної нестабільності міокарда внаслідок серцево-судинної патології.

Антиатеросклеротичний ефект раміприлу доведений у клінічному дослідженні SECURE на підставі визначеного за допомогою ультразвукографії зменшення товщини комплексу інтима-медіа загальних сонних артерій [8]. У нашому дослідженні через 6 міс лікування відзначено тенденцію до зменшення показника товщини комплексу інтима-медіа рівною мірою в обох групах (0,95 – до лікування; 0,92 – в обох групах), що скоріше за все стало сумарним результатом впливу антисклеротичної дії багатьох препаратів, перш за все статинів, які є складовою стандартної терапії ІХС. Очевидного антисклеротичного ефекту препарату Рамізес® не було виявлено, що, ймовірно, пов'язано з нетривалістю лікування, адже у великих РКД даний ефект та вплив на сумарні кінцеві точки (ІМ, інсульт, раптова смерть) спостерігали в більш віддалений період (від 1 до 5 років).

Слід особливо відзначити, що хоча середня досягнута в групі доза препарату Рамізес® становила 7,65 мг/добу (2,5–10 мг), жодних побічних ефектів не було виявлено. Дозу препарату знижували лише у разі некомфортного для хворого зниження АТ, що в даній ситуації ми не розглядали як побічний ефект. За півроку контролюваного щомісяця лікування всі пацієнти перебували винятково на амбулаторному спостереженні.

Висновки

Застосування препарату Рамізес® (раміприл, «Фармак») упродовж 6 міс у пацієнтів із високим кардіоваскулярним ризиком з ІХС та помірною систолічною дисфункцією сприяло більш суттєвому антиішемічному ефекту, ніж у пацієнтів, які отримували тільки стандартну терапію ІХС. Дані ефекти супроводжувалися більш суттєвою антигіпертензивною дією, що виявлялося у нормалізації показників добового профілю АТ.

Тривале лікування препаратом Рамізес® (раміприл, «Фармак») сприяло покращанню структурно-функціонального стану серця, що виявлялося у зниженні ІММЛШ за рахунок зменшення кінцево-сistolічного та кінцево-діастолічного об'єму ЛШ, зростанні скоротливої функції ЛШ та зменшенні інструментальних ознак діастолічної дисфункції ЛШ. Дані зміни супроводжувалися вірогідним зменшенням ФК СН. Усе вищевикладене ще раз довело антиремоделювальний ефект раміприлу та його ефективність для зменшення ознак ХСН.

Список літератури

1. Ренин-ангіотензиновая система (РАС) и гипертрофия левого желудочка: возможности предотвращения и обратного развития с помощью ингибиторов АПФ / Г.В. Дзяк, Е.А. Коваль, Т.В. Колесник и др. // Укр. кардіол. журн. – 2003. – № 6. – С. 67–78.
2. Den Hond E. Relation between left ventricular mass and systolic blood pressure at baseline in the APTN and THOP trials / E. Den Hond, J.A. Staessen // Blood Pressure Monitoring. – 2003. – Vol. 8. – P. 173–175.
3. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators // Lancet. – 1993. – Vol. 342 (8875). – P. 821–828.
4. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // Eur. Heart J. – 2003. – Vol. 24 (17). – P. 1601–1610.
5. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement / E. O'Brien, R. Asmar, L. Beilin et al. // J. Hypertens. – Vol. 23. – P. 697–701.
6. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology / J. Lopez-Sendon, K. Swedberg, J. McMurray et al. // Eur. Heart J. – Vol. 25 (16). – P. 1454–70.
7. Reference values for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring based on a prognostic criterion: the Ohasama Study / T. Ohkudo, Y. Imai, I. Tsuji et al. // J. Hypertens. – 1998. – Vol. 16. – P. S260.
8. SECURE Investigators Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE) / E. Lonn, S. Yusuf, V. Dzavik et al. // Circulation. – 2001. – Vol. 103 (7). – P. 919–925.
9. White W.B. Assessment of four ambulatory monitors and measurements by clinicians versus intraarterial blood pressure at rest and during exercise / W.B. White, P. Lund-Johansen, P. Omvik // Amer. J. Cardiol. – 1990. – Vol. 65. – P. 60–66.

Опыт применения препарата Рамизес® (рамиприл, «Фармак») в лечении пациентов с высоким кардиоваскулярным риском и умеренной систолической дисфункцией левого желудочка

Н.Ю. Осовская

РЕЗЮМЕ. Изучена эффективность препарата Рамизес® у пациентов с ишемической болезнью сердца и умеренной систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ). Его применение в течение 6 мес способствовало более выраженному противоишемическому эффекту, что сопровождалось усилением антигипертензивного действия и проявлялось в нормализации показателей суточного профиля артериального давления. Благодаря длительному лечению препаратом Рамизес® достигнуто улучшение структурно-функционального состояния сердца, которое проявлялось в снижении индекса массы миокарда ЛЖ за счет уменьшения конечно-систолического и конечно-диастолического объема ЛЖ, увеличение сократительной функции ЛЖ и уменьшение инструментальных признаков диастолической дисфункции ЛЖ. Данные изменения сопровождались достоверным уменьшением функционального класса сердечной недостаточности. Все вышеперечисленное еще раз доказало антиремоделлирующий эффект рамиприла и его эффективность в отношении уменьшения признаков хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, систолическая дисфункция левого желудочка, рамиприл.

Use of Ramizes® (ramipril, Farmak) in the treatment of patients with high cardiovascular risk and moderate left ventricle systolic dysfunction

N.Yu. Osovska

SUMMARY. This work aimed to study the effectiveness of Ramizes® in the treatment of patients with coronary artery disease and moderate left ventricle (LV) systolic dysfunction. After 6 months of its use, the drug produced a more pronounced antiischemic effect, being accompanied with intensification of antihypertensive action and being manifested in the normalization of circadian blood pressure. Due to prolonged treatment with Ramizes®, there occurred an improvement of the structural- functional state of the heart that manifested itself in the decrease of LV mass index at the expense of reduced end-systolic and end-diastolic LV volumes, increased left ventricle contractility and the decrease of instrumental signs of diastolic LV dysfunction. These changes were accompanied with statistical decrease of heart failure functional class. All of the above-listed findings once again have proved the anti-remodeling effect of ramipril and its efficacy in reducing of the signs of chronic heart failure.

Key words: coronary heart disease, left ventricle systolic dysfunction, ramipril.

Адреса для листування:

Наталя Юріївна Осовська

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова
21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56

УДК 616.12-008.615.1-003.96-036-07

О.М. Радченко, А.Л. Філіпюк

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Роль стресу та загальних адаптаційних реакцій у розвитку та прогресуванні ішемічної хвороби серця (огляд літератури та власні дослідження)

АНОТАЦІЯ

Стресорна перебудова кардіоваскулярного русла, що відбувається при стрес-реакції та інших несприятливих типах адаптаційних реакцій, зумовлена змінами основних регуляторних систем адаптації – нервової, ендокринної, імунної. Це створює передумови для виникнення та прогресування основної патології серцево-судинного континууму – ішемічної хвороби серця та її ускладнення хронічною серцевою недостатністю.

Ключові слова:

адаптаційні реакції, стрес, ішемічна хвороба серця, хронічна серцева недостатність.

Цього року виповнюється 20 років з дня смерті Ганса Хьюго Бруно Сельє (1907–1982), який створив теорію стресу – стандартної відповіді на сильні подразники [11, 23], що лежить в основі загальних неспецифічних адаптаційних реакцій [16, 17]. Основними регуляторними реалізуючими системами адаптаційних реакцій є нервова, ендокринна, імунна, зміна яких під впливом психологічних та соціальних чинників і призводить до відповіді в органах-мішенях. Г. Сельє мішенню для регуляторних систем називав серце, в якому під час експериментального стресу він спостерігав вогнищеві гіперскорочення міофібрил та появу гранулярності, а на моделі електролітно-стероїдної кардіоміопатії виявив розвиток гіалінозу судин і вогнища некрозів [2, 11, 23]. Аналогічні зміни міокарда визначено у тварин внаслідок дії високих доз катехоламінів, стимуляції симпатичних вузлів, деяких зон гіпоталамуса та в хворих з патологією центральної нервової системи або інтрацеребральними геморагіями [8], що дозволило визнати стрес провідною ланкою патогенезу основних хвороб серця [3, 16, 19].

Величезною проблемою в усьому світі є серцево-судинні хвороби і, зокрема, ішемічна хвороба серця (ІХС) [2]. За умови визначення нових етіопатогенетичних чинників та факторів ризику ІХС, виникнення захворювання у більш молодому віці та погіршення його перебігу все більшого значення набуває вивчення реактивності організму, яка відображається у загальних неспецифічних адаптаційних реакціях [4]. Однак, розглядаючи основні фактори кардіоваскулярного ризику, лікарі часто

не звертають увагу на стресорні чинники та утворені стрес-реакції, які і провокують описані Г. Сельє зміни кардіоміоцитів і виникнення хвороб серцево-судинного континууму та їх ускладнень. Питання визначення діагностичних та прогностичних критеріїв порушення серцевої діяльності за умов стресу та інших адаптаційних реакцій залишаються відкритими.

Мета даної роботи – висвітлити стан вивчення ролі та значення стресу в сучасній кардіології та навести результати власних досліджень з цієї проблеми.

Механізм ураження серця за умов стрес-реакції є досить складним та остаточно не встановленим. Відомо, що активація стрес-реалізуючої системи супроводжується багаторазовим зростанням рівня катехоламінів та інших гормонів, активацією рецепторів, що призводить до посилення внутрішньоклітинних регуляторних процесів. Це характеризується збільшенням входження іонів кальцію до клітини, мобілізацією резервів глікогену та фосфокреатину, зміною рівня ліпідів. При цьому відбувається пошкодження мембран лізосом та вивільнення протеолітичних ферментів, які поряд з надлишком іонів кальцію призводять до вогнищевих пошкоджень провідної системи та порушення скоротливої здатності кардіоміоцитів з подальшим їх некрозом [8, 23]. Стресове пошкодження міокарда може зберігатись тривалий час та накопичуватись, що робить кардіоваскулярну систему особливо чутливою мішенню за умов тривалого підтримання несприятливих загальних адаптаційних реакцій [24]. Захисними механізмами від стресових пошкоджень

стають стрес-лімітуючі системи і, зокрема, система генералізації азоту оксиду [18], яка, за сучасними уявленнями, займає особливе місце у кардіопротекції.

Патогенетичні механізми участі стресу в розвитку ІХС включають активацію адренергічних впливів на серце, першине стресове пошкодження міокарда, стресорну гіперхолестеринемію та атерогенну дисліпопротеїнемію, стійкий спазм гладких м'язів інтактних коронарних артерій, посилення зсідання крові та тромбоз судин, гіпервентиляцію та гіпокапічний алкалоз, зниження резистентності міокарда до гіпоксії, порушення скоротливої здатності серцевого м'яза та тону судин [8, 20, 21]. Саме за умов несприятливих адаптаційних реакцій у тварин з експериментальним інфарктом міокарда виникали ускладнення, що супроводжувались утворенням аневризми серця [15].

Провідну роль ендокринної та нервової систем у розвитку ІХС підтверджують клінічні дані. Так, у пацієнтів з ІХС вихідні значення адренокортикотропного гормону перевищували аналогічні показники у здорових осіб на 41–48% та залежали від ступеня атеросклеротичного ураження коронарних артерій [2]. Крім того, стресові зміни обумовлюють розвиток аритмій та ішемії: навіть у 75% практично здорових осіб під час психоемоційного напруження виникає аритмогенна реакція, яка супроводжується появою ознак ішемії міокарда. При цьому виявлено сильну кореляційну залежність між показниками, що визначають стан вегетативної регуляції серця, та рівнем метаболітів стресу – катехоламінів [1].

Останнім часом в науковій літературі активно обговорюється роль імунної системи в реалізації адаптаційних реакцій та, зокрема, стресу. Імунну систему вважають третьою основною поряд з нервовою та ендокринною регулювальною системою процесу адаптації [9]. Доведено, що катехоламіни впливають на циркуляцію натуральних кілерів, збільшують експресію молекул адгезії на ендотелії, що приводить до утворення зв'язків з тромбоцитами та Т-лімфоцитами, які після адгезії починають продукувати велику кількість факторів, що стимулюють запалення (інтерлейкіни-1, -6, фактор некрозу пухлини альфа). Це призводить до раннього розвитку атеросклерозу, коли макрофаги та інші імунокомпетентні клітини спричиняють місцеве запалення та утворення бляшки. Тому автори роблять висновки, що стрес призводить до ІХС через зміни в моноцитах та цитокінах [22]. Зміна функції імунної системи за умов стресу та ІХС підтверджена результатами досліджень, проведених у нашому університеті. Так, у па-

цієнтів з ІХС та стабільною стенокардією у відповідь на фізичне навантаження частіше розвивається стадія тривоги стрес-реакції, а зміни функціональної активності лейкоцитів мають дезадаптивний характер, що супроводжується нижчим рівнем Т-цитотоксичних лімфоцитів у периферійній крові порівняно з показниками у практично здорових осіб [12]. Отже, до патогенетичних механізмів впливу стресу на розвиток ІХС також можна віднести функціональні зміни клітин імунної системи.

Особливе значення у патогенезі ІХС мають порушення системи згортання крові, які також тісно пов'язані з несприятливими типами адаптаційних реакцій. Описано, що гостра психологічна стресова ситуація призводить до підвищення рівня фактора фон Віллебранда, а хронічний стрес зумовлює підвищення рівня фактора VII та гострофазового показника фібриногену [22]. Фібриноген посилює атеросклероз внаслідок активації агрегації тромбоцитів, збільшення вивільнення ендотелієм факторів росту, стимуляції проліферації клітин гладких м'язів та збільшення загальної в'язкості плазми крові, що зумовлює активацію каскаду згортання та високий ризик розвитку гострих ускладнень ІХС, зокрема інфаркту міокарда [22]. Таке положення було підтверджено результатами досліджень, проведених на нашій кафедрі. Встановлено, що у пацієнтів з хронічною ІХС стрес-реакція асоціюється з протромботичними розладами коагуляційної ланки гемостазу за підвищеною концентрацією фібриногену, розчинного комплексу фібрин-мономеру (РФМК) і D-димеру. Гіперкоагуляція (з високим рівнем РФМК) асоціювалась з реакцією стресу в 95% хворих. У той же час тромбоцитарна ланка гемостазу не залежала від типу сформованої адаптаційної реакції [14].

Однак, за нашими попередніми даними, стрес характеризувався ознаками не тільки гіперкоагуляції, але й гіпокоагуляційних станів: часто спостерігали сповільнення утворення протромбінази, тромбіну та прискорення утворення фібрину, що, в свою чергу, активує антикоагулянтну активність на фоні інтактною системи фібринолізу (таблиця; рис. 1) [10].

За даними наших досліджень також встановлено, що у пацієнтів з хронічною ІХС адаптаційні дистрес-реакції є предикторами несприятливого прогнозу перебігу хвороби: у 60% пацієнтів вони асоціюються з розвитком гострих серцево-судинних ускладнень [13]. Аналізуючи взаємозв'язки між різними типами адаптаційних реакцій та виникненням гострих серцево-судинних ускладнень, найгірший прогноз ми виявили в пацієнтів зі стресом, тоді

Таблиця

Напрямки змін основних ланок гемостазу при різних типах адаптаційних реакцій

Показник	Стрес	Орієнтування	Активация	Неповноцінна адаптація
Протромбіназоутворення	N, ↓ ↓ ↓	N, ↑	N, ↓	↓ ↓, ↑ ↑
Тромбіноутворення	↑, ↓ ↓ ↓	N, ↓	N, ↓	↓ ↓, ↑
Фібриноутворення	↑ ↑ ↑	N, ↓	N, ↑	↓, ↑ ↑
Антикоагулянтна активність	N, ↓ ↓ ↓, ↑	N, ↓ ↓, ↑	N, ↑	↓ ↓, ↑ ↑
Фібриноліз	N	N, ↓	N	N, ↓, ↑ ↑

Примітки: ↑, ↑↑, ↑↑↑ (↓, ↓↓, ↓↓↓) – гіпер-(гіпо-)коагуляція різної сили; N – нормокоагуляція.

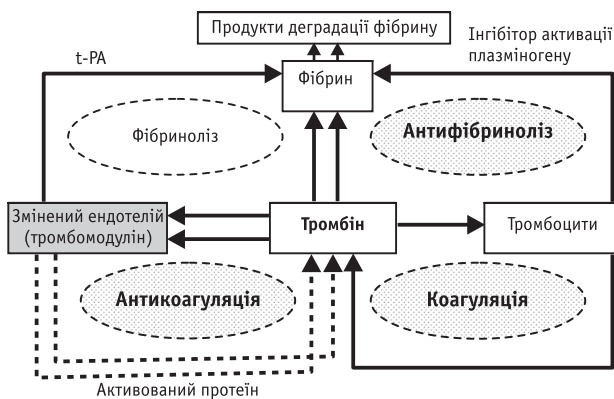


Рис. 1. Схема гемостазу стрес-реакції (пунктир – обернений зв'язок, виділені активовані домени)

як найкращий – за умов еустрес-реакції (рис. 2). Так, в осіб з реакцією стресу кумулятивна частка безподійного життя склала 35,5%, орієнтування – 68,4%, переактивації – 63,0%, спокійної та підвищеної активації – 90,7% (розбіжність істотна між стресом та орієнтуванням – F-критерій Кокса $p=0,01$; тест Гехана–Вілкоксона $p=0,04$, стресом та активацією – F-критерій Кокса $p=0,003$; тест Гехана–Вілкоксона $p=0,001$) (див. рис. 2) [14].

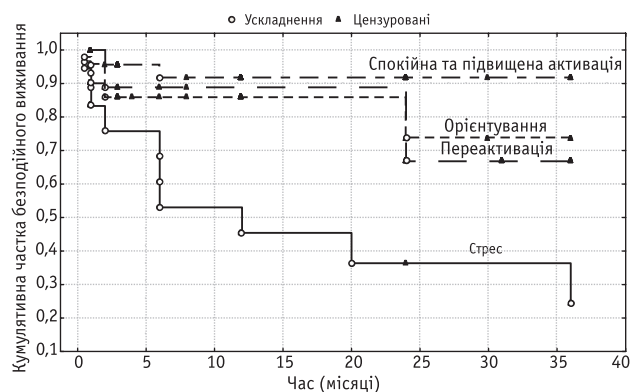


Рис. 2. Виживаність пацієнтів з хронічною ІХС залежно від типу адаптаційних реакцій

Враховуючи вищенаведене, реакції спокійної та підвищеної активації можна вважати найбільш доцільними для перебігу хронічної ІХС. Однак їх визначають лише у 8% пацієнтів з ІХС та хронічною серцевою недостатністю (ХСН) III функціонального класу (ФК), тоді як дистрес-реакції діагностують значно частіше – у 68% хворих [14]. Крім того, зменшення індексу адаптації, що свідчить про поглиблення стресу чи наближення його до стресових значень, супроводжується зростанням ФК СН, збільшенням дилатації лівого шлуночка та схильністю до гіперкоагуляції, що підтверджується істотним негативним кореляційним зв'язком адаптаційного індексу з вищим ФК СН та більшим кінцево-діастолічним розміром лівого шлуночка [13].

Несприятливий характер дистрес-реакцій виявлено також у пацієнтів з ІХС за умов перебігу хронічної СН на тлі анемії. У таких пацієнтів виявлено істотно нижчий рівень гемоглобіну, знижений вміст заліза в сироватці крові, підвищений рівень еритропоєтину та істотно вищу

частоту анемії середньої важкості, ніж за умов еустрес-реакції. Частота систолічної дисфункції також виявилась істотно вищою (29,7% проти 9,8%; $p<0,05$) [5, 6].

Згідно з результатами інших досліджень, проведених на нашій кафедрі, адаптаційні реакції були також асоційованими з клінічним перебігом ІХС на тлі гіпохолестеринемії (гіпоХС). Серед 84 чоловіків зі стабільною стенокардією та гіпоХС основними реакціями були стрес та орієнтування. Стрес характеризувався частішою анемією, нижчим рівнем холестерину крові в межах гіпоХС, частішим значним зменшенням швидкості клубочкової фільтрації, вищою частотою низького (<10 мкмоль/л) рівня білірубину, що є ознакою зниження антиоксидантних сил організму. Натомість реакція орієнтування асоціювалася з відсутністю анемії, менш вираженою гіпоХС, перевагою незначного зменшення швидкості клубочкової фільтрації. Більше того, пацієнти з реакцією орієнтування краще реагували на лікування [7].

Таким чином, стресорна перебудова кардіоваскулярного русла, що відбувається за умов стрес-реакції та інших несприятливих типів адаптаційних реакцій, зумовлена змінами основних регуляторних систем адаптації – нервової, ендокринної, імунної. Це створює передумови для виникнення та прогресування основної патології серцево-судинного континууму – ІХС та її ускладнення ХСН. Врахування типів загальних неспецифічних адаптаційних реакцій у процесі лікування таких хворих дає можливість прогнозувати перебіг та ефективніше застосовувати відомі лікувальні методики.

Список літератури

1. Бобров В.А. Значення гематологічних індексів у стратифікації груп ризику розвитку серцево-судинних подій / В.А. Бобров, О.В. Авдоніна, Е.В. Боброва // Укр. мед. часопис. – 2007. – № 1 (57). – С. 93–96.
2. Бобров В.О. Стрес-індукована ішемія міокарда: історія питання та сучасні аспекти проблеми / В.О. Бобров // Мистецтво лікування. – 2009. – № 3. – С. 54–60.
3. Евсєвєва М.Е. Стрессорная перестройка миокарда: динамика структурных изменений при различных видах стресса / М.Е. Евсєвєва // Бюл. экспер. биол. – 2000. – Т. 130, № 10. – С. 378–381.
4. Загально-адаптивні реакції організму у хворих на ішемічну хворобу серця / М.І. Дземан, Г.В. Волкова, З.О. Дубовенко [та ін.] // Лік. справа. – 2001. – № 23. – С. 128–130.
5. Зенін В.В. Загальні адаптаційні реакції у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю і анемією та різним рівнем еритропоєтину / В.В. Зенін // Матеріали XV міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених. – Тернопіль, 2011. – С. 20.
6. Зенін В.В. Характеристика перебігу хронічної серцевої недостатності на тлі анемії у пацієнтів з різним рівнем еритропоєтину крові / В.В. Зенін, О.М. Радченко // Клін. та експерим. патологія. – 2011. – Т. 10, № 2. – С. 36–38.
7. Панчишин Ю.М. Адаптаційні реакції у хворих на стабільну стенокардію з гіпохолестеринемією /

- Ю.М. Панчишин // Укр. кардіол. журн. – 2011. – № 1 (Додатковий). – С. 143–144.
8. Пшенникова М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии / М.Г. Пшенникова // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 2000. – № 2. – С. 24–31; № 3. – С. 20–26; № 4. – С. 21–31; 2001. – № 1. – С. 26–31; № 2. – С. 26–30; № 3. – С. 28–32; № 4. – С. 28–40.
 9. Радченко О.М. Клітинний імунітет за умов різних типів адаптаційних реакцій / О.М. Радченко // Мед. гідрологія та реабілітація. – 2009. – Т. 7, № 3. – С. 57–60.
 10. Радченко О.М. Гемостазіологічні параметри адаптаційних реакцій / О.М. Радченко // Мед. гідрологія та реабілітація. – 2011. – Т. 9, № 2. – С. 68–77.
 11. Селье Г. Стресс и сердечно-сосудистые заболевания / Г. Селье // Актуальные проблемы физиологии и патологии кровообращения: сб. науч. трудов под ред. А.М. Чернуха. – М.: Мед., 1976. – С. 14–26.
 12. Типи адаптаційних реакцій у здорових та хворих на стабільну стенокардію у випадку фізичного навантаження різної інтенсивності / О.Г. Яворський, О.В. Бевз, Л.Є. Лаповець, В.М. Темчук // Лабор. діагностика. – 2001. – № 2. – С. 25–26.
 13. Філіпюк А.Л. Взаємозв'язки між типом адаптаційної реакції та перебігом хронічної ІХС / А.Л. Філіпюк, О.М. Радченко // Мед. гідрологія та реабілітація. – 2010. – Т. 8, № 4. – С. 35–40.
 14. Філіпюк А.Л. Вживаність пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця залежно від типу адаптаційної реакції / А.Л. Філіпюк, О.М. Радченко // Кровообіг та гемостаз. – 2011. – № 1–2. – С. 96–100.
 15. Яблучанский Н.И. Влияние нарушений реактивности на процесс заживления инфаркта миокарда / Н.И. Яблучанский, В.К. Сокрут // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 1990. – № 6. – С. 20–22.
 16. Bengtsson I. Psychosocial and stress-related aspects on Ischemic Heart Disease / I. Bengtsson. – 2011. – 54 p.
 17. Berczi I. The stress concept and neuroimmunoregulation in modern biology / I. Berczi // Ann. NY Acad. Sci. – 1998. – Vol. 851. – P. 3–12.
 18. Effects of race and hypertension on flow-mediated and nitroglycerin-mediated dilation of the brachial artery / N. Gokce, M. Holbrook, S.Y. Duffy [et al.] // Hypertension. – 2001. – Vol. 38, № 6. – P. 1349–1354.
 19. Friedman M. Type A Behaviour and Your Heart / M. Friedman, R. Rosenma – New York: Knopf, 1974. – 278 p.
 20. Nonstimulated cardiomyoplasty improves hemodynamics in myocardial-infarcted rats / K. De Angelis, A.A. Leirner, M.C. Irigoyen, I.A. Cestari // Artif. Organs. – 2001. – Vol. 25, № 11. – P. 939–943.
 21. Personality and tonic cardiovascular, neuroendocrine and immune parameters / G.E. Miller, S. Cohen, B.S. Rabin [et al.] // Brain Behav. Immun. – 1999. – Vol. 13, № 2. – P. 109–123.
 22. Research on Psychoneuroimmunology: Does Stress Influence Immunity and Cause Coronary Artery Disease? / R.C. Ho, L.F. Neo, A.N. Chua [et al.] // Ann. Acad. Med. Singapore. – 2010. – Vol. 39, № 3. – P. 191–196.
 23. Selye H. Present status of the stress concept / H. Selye // Clin. Ther. – 1977. – Vol. 1, № 1. – P. 3–15.
 24. Zazeba W. Cardiovascular effects of air pollution: what to measure in ECG? / W. Zazeba, A. Nomura, J.P. Couderc // Environ. Health Perspect. – 2001. – Vol. 109, Suppl. 4. – P. 533–538.

Роль стресса и общих адаптационных реакций в развитии и прогрессировании ишемической болезни сердца (обзор литературы и собственные исследования)

Е.М. Радченко, А.Л. Филиппук

РЕЗЮМЕ. Стрессорная перестройка кардиоваскулярного русла, происходящая при стресс-реакции и других неблагоприятных типах адаптационных реакций, обусловлена изменениями основных регуляторных систем адаптации – нервной, эндокринной, иммунной. Это создает предпосылки для возникновения и прогрессирования основной патологии сердечно-сосудистого континуума – ишемической болезни сердца и ее осложнения хронической сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: адаптационные реакции, стресс, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность.

Role of stress and general adaptation reactions in the development and progression of coronary heart disease: literature review and authors' own research findings)

O.M. Radchenko, A.L. Filipyuk

SUMMARY. Stress-induced rearrangement of cardiovascular system under stress reactions and other unfavourable types of adaptation reactions is determined by changes, occurring in the key regulatory systems of adaptation – nervous, endocrine and immune. This creates prerequisites for initiation and progression of the main pathology of the cardio-vascular continuum, namely: coronary heart disease and its complication – chronic congestive heart failure.

Key words: adaptation reactions, stress, ischemic heart disease, chronic heart failure.

Адрес для переписки:

Анжеліка Левонівна Філіпюк

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69

УДК 616.127-005.8:612.173.1

О.В. Денесюк

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Особливості розвитку жорсткості міокарда, систолодіастолічної дисфункції та гіпертрофії лівого шлуночка у хворих з інфарктом міокарда і коморбідною артеріальною гіпертензією

АНОТАЦІЯ

Обстежено 23 хворих з Q-інфарктом міокарда (Q-ІМ) і коморбідною артеріальною гіпертензією. Із них повторний ІМ перенесли 7 хворих. Сistolічний артеріальний тиск складав $157,8 \pm 3,24$ мм рт. ст., діастолічний – $96,5 \pm 1,62$ мм рт. ст. Обстеженим проводили ЕКГ, доплерокардіографію, ехоКГ в М-і В-режимах та визначали рівень тропонінів у крові. У хворих виявлено підвищення жорсткості міокарда та розвиток діастолічної дисфункції лівого шлуночка (ЛШ) (сповільнення релаксації – у 52,2%, псевдонормальний тип – у 13,0%, рестриктивний тип – у 17,4%). Сistolічну дисфункцію ЛШ з фракцією викиду 45% і менше діагностовано у 52,1%, концентричну гіпертрофію ЛШ – у 43,5%, ексцентричну – у 4,3%, раннє ремоделювання ЛШ – у 52,2% хворих.

Ключові слова:

інфаркт міокарда, артеріальна гіпертензія, жорсткість міокарда, систолодіастолічна дисфункція лівого шлуночка.

Інфаркт міокарда (ІМ) та артеріальна гіпертензія (АГ) є проблемою № 1 сучасної кардіології. В Україні щорічно реєструють 50 тис. нових випадків ІМ та більше ніж у 12 млн людей (у 31% дорослих) виявляють АГ. Ці дані спонукають лікарів та державні медичні структури України до прийняття неординарних заходів щодо раннього виявлення, адекватного лікування ІМ, АГ та профілактики різних ускладнень цих захворювань.

Відомо, що населення більшості країн світу неухильно старіє, а ІМ, АГ виникають переважно у зрілому, похилому та особливо старечому віці, коли відбувається ураження органів-мішеней. Доведено, що з віком при АГ змінюються структура і функції артерій, в яких відбуваються процеси старіння. При цьому судини менше розтягуються, стають більш жорсткими, що призводить до збільшення швидкості розповсюдження пульсової хвилі по аорті, підвищення систолічного артеріального тиску (АТ) і зростання потреби міокарда в кисні.

Відомо, що розвиток гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) підвищує ризик ІМ, серцевої недостатності (СН),

аритмій серця, раптової серцевої смерті. Тому ураження органів-мішеней, зокрема серця, у вигляді ГЛШ найбільш характерне для АГ і разом з іншими чинниками ризику визначає прогноз захворювання. Ці дані отримані в багатьох дослідженнях, одним із яких є Фремінгемське.

Останнім часом особливу увагу почали надавати визначенню жорсткості ЛШ, яку вивчено недостатньо. Тому в Консенсусі-II експертів Фонду Американського коледжу кардіологів (ACCF) та Американської асоціації серця (АНА) [7] у відношенні проблеми АГ у людей похилого віку [6] зазначено, що необхідно проводити фундаментальні та клінічні дослідження при серцево-судинних захворюваннях з метою вивчення патогенезу жорсткості ЛШ та судин.

Патогенез ГЛШ перш за все обумовлений впливом АГ на стінки ЛШ і значною мірою пов'язаний з процесами, що відбуваються в коронарних артеріях і призводять до прогресування атеросклерозу [2, 5].

Останніми роками особливу увагу надають вивченню діастолічної дисфункції ЛШ при АГ та ІХС [4, 8, 10].

Взаємозв'язок жорсткості міокарда, діастолічної функції та ГЛШ при ІМ з коморбідною АГ вивчено недостатньо.

Мета дослідження – визначити особливості підвищення жорсткості міокарда, систолодіастолічної дисфункції та ГЛШ у хворих з Q-ІМ і коморбідною АГ.

Матеріали і методи дослідження

Критеріями включення у дослідження були: гострий Q-ІМ з коморбідною АГ, яка передувала його виникненню; ускладнення цих захворювань: гостра недостатність ЛШ, СН I–III ФК (за класифікацією NYHA); суправентрикулярна та шлуночкова екстрасистолія, нетривала суправентрикулярна пароксизмальна тахікардія, блокада і аневризми серця. Критерії виключення: фібриляція шлуночків та постійна форма фібриляції передсердь, цукровий діабет, онкологічні захворювання та важкі захворювання нирок і печінки.

Обстежено 23 хворих з Q-ІМ і коморбідною АГ. Повторний ІМ діагностовано у 7, хронічну аневризму серця – у 3 пацієнтів. Тривалість АГ у обстежених складала від 3 до 23 років (у середньому – 9,3 року). Систолічний АТ дорівнював $157 \pm 3,24$ мм рт. ст., діастолічний – $96,5 \pm 1,62$ мм рт. ст. До контрольної групи увійшли 20 пацієнтів з ІХС, стабільною стенокардією II–III ФК, репрезентативні за статтю та віком.

Більш детальну характеристику обстежених наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Клінічна характеристика хворих з ІМ і коморбідною АГ

Клінічна характеристика пацієнтів	Кількість хворих (n=23)
Q-ІМ	23
Повторний ІМ	7
СН (II ФК за класифікацією NYHA)	10
СН (III ФК за класифікацією NYHA)	13
Блокада лівої ніжки пучка Гіса	1
Синусова тахікардія	2
Шлуночкова екстрасистолія I–II градаций за Лауном	6
Аневризма серця	3
Середній вік, років	$56,7 \pm 1,51$
Систолічний АТ, мм рт. ст.	$157,8 \pm 3,24$
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	$96,5 \pm 1,62$
Частота серцевих скорочень за 1 хв	$76,6 \pm 2,97$

Завдяки впровадженню в широку практику доплерокардіографії стало можливим визначати швидкість трансмітрального кровоплину в різні періоди діастолі.

Обстеженим проводили ЕКГ та ехоКГ в М- і В-режимах. ЕхоКГ виконували з імпульсною міокардіальною доплерографією на апараті SONOACE 6000 С фірми «Medison» за рекомендаціями Американського ехокардіографічного товариства. Визначали також вміст тропо-

нінів у крові, ліпідний спектр крові, коагулограму та проводили інші загальноклінічні дослідження.

Із цілої низки гемодинамічних детермінант наповнення ЛШ основними прийнято вважати активне розслаблення та жорсткість ЛШ.

Для оцінки діастолічного наповнення ЛШ вивчено показники активної релаксації та жорсткості ЛШ трансмітрального кровоплину. Фазу активної релаксації оцінювали за допомогою швидкості раннього діастолічного наповнення ЛШ (V_E , м/с) та часу ізовольмічного розслаблення (IVRT, мс). До показників жорсткості ЛШ відносили непрямі величини, які характеризують пізні діастолічне наповнення, – швидкість пізнього діастолічного наповнення (V_A) та час сповільнення раннього діастолічного наповнення (ДТ). З метою загальної характеристики трансмітрального кровоплину ЛШ визначали відношення швидкості V_E до V_A , тобто V_E/V_A .

За загальними правилами визначено 3 типи діастолічної дисфункції ЛШ: 1) сповільненої релаксації; 2) псевдонормальний; 3) рестриктивний. За даними літератури окрім визначення трансмітрального кровоплину вираховують показники кровоплину із легеневи вен, а також для диференціації псевдонормального і нормального кровоплину проводять пробу Вальсальви тощо [13].

Визначали також показники ехоКГ, що характеризують ГЛШ: індекс кінцево-діастолічного об'єму (ІКДО, мл/м²); індекс лівого передсердя (ІЛП); товщину задньої стінки ЛШ (ТЗС ЛШ, см); товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП, см); індекс маси міокарда ЛШ (ІММ ЛШ, г/м²) та відносну товщину міокарда (ВТМ, од.). За допомогою цих показників за методикою Genau діагностували концентричну та ексцентричну ГЛШ. Визначали також раннє ремоделювання ЛШ, при якому виникає розширення порожнини серця на тлі концентричної ГЛШ, що зумовлює виникнення розвитку ІМ.

Обстеженим призначали ацетилсаліцилову кислоту в дозі 375 (потім 100) мг/добу (при АТ нижче 180/100 мм рт. ст.); клопидогрель по 75 мг/добу; бета-адреноблокатор бісопролол по 2,5–5–10 мг/добу; інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту периндоприл по 4–8 мг/добу; аторвастатин по 10 мг/добу.

Результати дослідження та їх обговорення

У хворих з ІМ і коморбідною АГ за даними проведених досліджень визначено два типи діастолічної дисфункції: 1) показники активної релаксації (V_E та IVRT) та 2) жорсткості (V_A , ДТ) ЛШ (табл. 2).

Наведені дані свідчать, що у хворих з ІМ і коморбідною АГ виявлено активацію релаксації (збільшення IVRT) та сповільнення часу наповнення ЛШ (ДТ). Зменшення ДТ у обстежених може свідчити про підвищення жорсткості міокарда ЛШ.

За сповільненої релаксації ЛШ показник ДТ складає >220 мс, за псевдонормального – 150 мс. Що менший цей показник, то вища жорсткість міокарда ЛШ. Швидкість V_A може як збільшуватись, так і зменшуватись залежно від типу діастолічної дисфункції ЛШ, тому зменшення V_A можна трактувати як підвищення жорсткості міокарда ЛШ.

Показники порушення релаксації та жорсткості ЛШ у хворих з ІМ і коморбідною АГ ($M \pm m$)

Таблиця 2

Показник доплеркардіографії	Контрольна група (n=20)	Хворі з ІМ і коморбідною АГ (n=23)	p
IVRT, мс	0,073±0,003	0,091±0,005	<0,001
V _E , м/с	0,76±0,014	0,682±0,015	нд
V _A , м/с	0,62±0,02	0,60±0,033	нд
E/A	1,48±0,11	1,43±0,15	нд
ДТ, мс	209,2±6,25	183,8±10,5	<0,05

Однак середні величини жорсткості та релаксації ЛШ в обстежених не дають можливості провести більш детальну характеристику діастолічної функції ЛШ. Тому ми визначали тип діастолічного трансмітрального кровоплину, використовуючи дані табл. 3.

Тип діастолічного трансмітрального кровоплину за даними літератури

Таблиця 3

Показник	Нормальні показники за даними літератури	Тип діастолічного трансмітрального кровоплину		
		Сповільненої релаксації	Псевдонормальний	Рестриктивний
E/A	1,07–2,00	<1	1,07–2,00	>2
ДТ, мс	200	>220	<150	<150
VRT, мс	70–90	>100	<100	<60

Визначено такі типи систолодіастолічної дисфункції ЛШ (табл. 4).

Показники систолодіастолічної дисфункції ЛШ у хворих з ІМ і коморбідною АГ

Таблиця 4

Показник систолодіастолічної дисфункції ЛШ		Обстежені (n=23)	
		n	%
Систолічна дисфункція	визначалась	12	52,2
	не визначалась	11	47,8
Діастолічна дисфункція	сповільнена релаксація	12	52,2
	псевдонормальна	3	13,0
	рестриктивна	4	17,4
	не визначалась	4	17,4
Усього		23	100
Поєднана систолодіастолічна дисфункція		12	52,2
Фракція викиду ЛШ, %		46,3±1,47	

Наведені дані свідчать про те, що у хворих з ІМ і коморбідною АГ визначено такі типи діастолічної дисфункції міокарда: сповільнена релаксація – у 52,2%, псевдонормальна дисфункція – у 13,0% та рестриктивна –

у 17,4%. При цьому діастолічна дисфункція ЛШ була в нормі у 17,4% хворих. При вивченні систолічної функції міокарда в обстежених систолічну дисфункцію ЛШ (зменшення ФВ ЛШ 45% і менше) виявлено у 52,2% хворих, при цьому середня величина ФВ складала $46,3 \pm 1,47\%$. Ці зміни призводили до розвитку СН ІІ ФК за класифікацією NYHA у 10 хворих, ІІІ ФК – у 13. Зниження серцевого викиду при діастолічному варіанті ХСН відбувається внаслідок погіршення розтягнення ЛШ в результаті підвищення його жорсткості. Основним симптомом діастолічної ХСН є підвищення кінцево-діастолічного тиску ЛШ та збільшення КДО. Знижений серцевий викид (систолічна дисфункція) проявлялась у подальшому клінічними ознаками ХСН.

Діастолічна дисфункція характеризується такими закономірностями:

1. Для діастолічної СН характерна більшою мірою ГЛШ, а для систолічної – його дилатація.

2. Діастолічна дисфункція є першою фазою хронічної СН, а у разі збільшення її вираженості зменшується приплив крові до ЛШ, внаслідок чого серце позбавлене можливості мобілізувати основний механізм компенсації – адекватне розтягнення міофібрил (закон Старлінга). З метою компенсації серцевої діяльності відбувається: 1) розтягнення, збільшення міофібрил або 2) розвиток ремоделювання серця зі збільшенням порожнини ЛШ. Збільшення міофібрил призводить до розвитку помірної ГЛШ, що компенсує недостатню інотропну функцію серця. Але при цьому, як правило, підвищується кінцево-діастолічний тиск в ЛШ, який утруднює наповнення ЛШ, внаслідок чого виникає дилатація ЛШ.

3. Доцільно зазначити, що систолічна та діастолічна дисфункція – це єдиний процес компенсації і на зміну гіпертрофії приходить дилатація, а не навпаки. Тому механічне розвантаження міокарда, яке зменшує роботу серця, може бути тільки при систолічній СН, а при діастолічній СН зниження артеріального опору, навпаки, може погіршувати наповнення ЛШ [5, 6, 9, 11].

4. Процес розслаблення ЛШ більш чутливий до різних інотропних введень, порушень енергоутворення, гіпоксії і реагує більшою мірою, ніж процес скорочення [1, 6].

5. Діастолічна дисфункція завжди має компенсаторний характер, який полегшує вигнання крові з ослабленого ЛШ.

6. Комплекс терапевтичних заходів має бути спрямований не на усунення діастолічної дисфункції ЛШ, а на покращання інотропної функції серця.

Тривалість АГ в обстежених складала в середньому 9,3 року. За цей період діастолічна дисфункція виникла в 30–87% з них [12], що має серйозне прогностичне значення, оскільки її прогресування супроводжується підвищенням ризику серцево-судинної смерті [12].

Отже, у хворих з ІМ і коморбідною АГ на підставі проведених досліджень визначено підвищення жорсткості міокарда, розвиток діастолічної дисфункції ЛШ (сповільненої релаксації, рестриктивної та псевдонормальної) з подальшим виникненням систолічної дисфункції ЛШ і розвитком СН ІІ-ІІІ ФК за класифікацією NYHA.

Актуальним питанням сучасної кардіології є виявлення ГЛШ у хворих з ІМ і коморбідною АГ [2, 6] (табл. 5).

Таблиця 5
Основні ехоКГ-показники ГЛШ у хворих з ІМ і коморбідною АГ ($M \pm m$)

Показник ехоКГ	Контрольна група (n=20)	Хворі з ІМ і коморбідною АГ (n=23)	p
ІКСР, см/м ²	1,64±0,05	2,36±0,06	<0,001
ІКДР, см/м ²	2,60±0,06	3,09±0,06	<0,001
ІКСО, мл/м ²	32,17±1,48	50,9±3,45	<0,001
ІКДО, мл/м ²	80,3±2,75	92,9±3,84	<0,01
ТЗС ЛШ, см	0,90±0,018	1,27±0,02	<0,001
ТМШП, см	1,02±0,01	1,31±0,01	<0,001
ІММ ЛШ, г/м ²	123,7±5,1	221,0±7,12	<0,001
ВТМ	0,43±0,01	0,43±0,01	нд
ІЛП, см/м ²	1,49±0,02	2,30±0,03	<0,001
Відношення ІЛП/ІКДР	0,57±0,05	0,75±0,01	<0,001

В обстежених за даними показників ехоКГ спостерігали достовірне збільшення розмірів (ІКДР, ІКСР, ТЗС ЛШ, ТМШП), об'єму (ІКДО, ІКСО, ІЛП) та маси міокарда (ІММ ЛШ), що свідчить про суттєве порушення внутрішньосерцевої гемодинаміки та розвиток ГЛШ.

З метою визначення індивідуального ризику розвитку ГЛШ проведено аналіз ехоКГ-показників у кожного пацієнта (табл. 6).

Таблиця 6
Синдромна характеристика ГЛШ за даними ехоКГ у хворих з ІМ і коморбідною АГ

ГЛШ	Обстежені (n=23)	
	n	%
Концентрична	10	43,5
Ексцентрична	1	4,3
Раннє ремоделювання ЛШ	12	52,2
Відсутність ГЛШ	—	—

За даними аналізу показників ехоКГ у 43,5% хворих з ІМ і коморбідною АГ встановлено концентричну ГЛШ, у 4,3% – ексцентричну, у 52,2% – раннє ремоделювання ЛШ з розширенням порожнини серця. У цих хворих спочатку виникає концентрична ГЛШ, а потім, за її декомпенсації, розвиваються ексцентрична гіпертрофія і раннє ремоделювання ЛШ, що обумовлено розширенням порожнини серця. Суттєве збільшення відношення ІЛП/ІКДР опосередковано свідчить про діастолічну дисфункцію ЛШ.

Виявлено закономірність взаємозв'язку діастолічної та систолічної дисфункції ЛШ.

1. При рестриктивній діастолічній дисфункції ЛШ (у 4 хворих) визначено поєднану концентрично-ексцентричну ГЛШ (теж у 4).

2. При концентричній ГЛШ (у 10 хворих) відзначено переважно сповільнену релаксацію ЛШ (у 8 хворих).

3. При поєднаній концентрично-ексцентричній ГЛШ (у 13 хворих) виявлено рестриктивну (у 3 хворих), псевдонормальну (у 3) і сповільнену релаксацію (у 3).

В обстежених між показниками діастолічної та систолічної дисфункції встановлено прямий суттєвий кореляційний взаємозв'язок ($r=0,51$; $p<0,05$).

У хворих з гострим ІМ і коморбідною АГ розвиток ГЛШ на початку захворювання має компенсаторне значення в умовах підвищеного післянавантаження та забезпечує підтримання адекватної величини ФВ ЛШ [9], але за важкого ступеня вона виконує негативну роль і спричиняє виникнення різних ускладнень (СН, аритмій серця, ІМ, інсульту).

Висновки

1. У хворих з Q-ІМ і коморбідною АГ спостерігається підвищення жорсткості міокарда з розвитком діастолічної дисфункції ЛШ (сповільнення релаксації – у 52,2% рестриктивний тип – у 17,4%, псевдонормальний – у 13,0%).

2. Систолічну дисфункцію визначено у 52,2%, концентричну ГЛШ – у 43,5%, ексцентричну – у 4,3%, раннє післяінфарктне ремоделювання, що супроводжується розширенням порожнини серця, – у 52,2% пацієнтів, яке має негативне прогностичне значення.

3. Проведені дослідження дозволяють стверджувати, що у хворих з ІМ і коморбідною АГ підвищується жорсткість міокарда, виникають діастолічна дисфункція, ГЛШ за концентричним і концентрично-ексцентричним типом з розвитком у подальшому систолічної дисфункції і СН II–III ФК за класифікацією NYHA.

Список літератури

- Агеев Ф.Т. Диастолическая сердечная недостаточность: 10 лет знакомства / Ф.Т. Агеев // Сердечная недостаточность. – 2006. – № 11. – С. 5–6.
- Денисова Е.А. Структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных артериальной гипертензией / Е.А. Денисова, Л.Л. Кириченко, П.В. Стручков // Терапевт. арх. – 2008. – № 9. – С. 84–86.
- Денисюк В.І. Особливості внутрішньосерцевої гемодинаміки в пізній постінфарктний період у поєднанні з гіпертонічною хворобою, можливості її корекції під впливом 24-місячної терапії / В.І. Денисюк, С.В. Валюєва // Кровообіг та гемостаз. – 2007. – № 3. – С. 48–52.
- Діастолічна функція та гіпертрофія лівого шлуночка у пацієнтів з тяжкою артеріальною гіпертензією / Г.Д. Радченко, С.В. Поташов, С.М. Кушнір та ін. // Укр. кардіол. журн. – 2007. – № 3. – С. 51–57.
- Доценко Н.Я. Гіпертрофія лівого шлуночка і атеросклероз / Н.Я. Доценко, Я.Н. Доценко, Л.В. Герасименко та ін. // Артеріальна гіпертензія. – 2011. – № 1 (15). – С. 21–25.
- Капелько В.Н. Диастолическая дисфункция / В.Н. Капелько // Кардиология. – 2011. – № 1. – С. 79–90.

7. Консенсус-2011 экспертов Фонда Американского колледжа кардиологов (ACCF) и Американской ассоциации сердца (AHA) в отношении проблемы артериальной гипертензии у пожилых // Артериальная гипертензия. – 2011. – № 6 (20). – С. 94–103.
8. Профилактика диастолической дисфункции левого желудочка при остром коронарном синдроме с элевацией сегмента ST / А.Л. Аляви, М.Л. Кенжаев, С.Ш. Хантов, С.Р. Кенжаев // Укр. мед. часопис. – 2012. – № 2 (88). – III/IV. – С. 109–112.
9. Свищенко Е.П. Диагностическая сердечная недостаточность / Е.П. Свищенко, Е.А. Матова // Серцева недостатність. – 2009. – № 1. – С. 47–54.
10. Свищенко Е.П. Диастолическая дисфункция ЛЖ у больных гипертонической болезнью: возможности коррекции с помощью валсартана / Е.П. Свищенко, Е.А. Матова, Л.А. Мищенко // Артериальная гипертензия. – 2012. – № 2 (22). – С. 39–46.
11. Следзевская И.К. Внутрисердечная гемодинамика, ремоделирование левого желудочка и суточный профиль артериального давления у больных с острым инфарктом миокарда и артериальной гипертензией / И.К. Следзевская, Л.Н. Бабий, Н.П. Строганова и др. // Укр. кардіол. журн. – 2004. – № 4. – С. 55–58.
12. Characteristic of left ventricular diastolic dysfunction in the community: an echo-cardiographic survey / Abhajaratna W.P., Marwich T.M., Smith W.T. et al. // Heart. – 2006. – Vol. 92. – P. 1259–1264.
13. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology / K. Swedberg, J. Cleland, H. Dargie et al. // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26. – P. 1115–1140.

Особенности развития жесткости миокарда, систолодиастолической дисфункции и гипертрофии левого желудочка у больных с инфарктом миокарда и коморбидной артериальной гипертензией

Е.В. Денесюк

РЕЗЮМЕ. Обследованы 23 больных с Q-инфарктом миокарда (ИМ) и коморбидной артериальной гипертензией. Из них повторный ИМ перенесли 7 больных. Систолическое артериальное давление составило $157,8 \pm 3,24$ мм рт. ст., диастолическое – $96,5 \pm 1,62$ мм рт. ст. Обследованным проводили эхоКГ в М- и В-режимах, доплеркардиографию, ЭКГ, определяли уровень тропонинов в крови и др. У больных выявлено повышение жесткости миокарда с развитием систолодиастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) (замедление релаксации – у 52,2%, псевдонормальный тип – у 13,0%, рестриктивный тип – у 17,4%). Систолическая дисфункция ЛЖ с фракцией выброса 45% и менее определена у 52,1%, концентрическая гипертрофия ЛЖ – у 43,5%, эксцентрическая – у 4,3%, раннее ремоделирование ЛЖ – у 52,2% пациентов.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, жесткость миокарда, систолодиастолическая дисфункция левого желудочка.

Myocardium stiffness, systolic-diastolic dysfunction and left ventricle hypertrophy in patients with myocardial infarction and comorbid arterial hypertension

E.V. Denesyuk

SUMMARY. Twenty-three patients with myocardial infarction (MI) and comorbid arterial hypertension were examined. Of them, MI with ST segment elevation was assessed in 12 patients and MI without ST segment elevation in 11 patients. Systolic blood pressure (BP) made 157.8 ± 3.24 mm Hg and diastolic BP 96.5 ± 1.62 mm Hg. Methods used: echocardiography in M and B modes, Doppler cardiography, ECG, blood troponin levels and others. The following results were obtained: increased rigidity of the myocardium with developing left ventricular (LV) diastolic-systolic dysfunction (delayed relaxation in 52.2% of the patients, pseudonormal type in 13.0% and restrictive type in 17.4%). LV systolic dysfunction was found in 55.2% of the patients. In addition, concentric left ventricular hypertrophy was diagnosed in 43.5% and combined concentric-eccentric in 56.5% of them.

Key words: myocardial infarction, hypertension, myocardial stiffness, systolic-diastolic left ventricular dysfunction.

Адреса для листування:

Олена Віталіївна Денесюк

21000, Вінниця, вул. Пушкіна, 2, кв. 12

УДК 612.172.2

С.В. Валуєва

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Вікові особливості перебігу гострого коронарного синдрому з елевацією сегмента *ST*, організація медичної допомоги (за даними пілотного реєстру «STIMUL»)

АНОТАЦІЯ

Представлено результати пілотного реєстру гострого коронарного синдрому з елевацією сегмента *ST* «STIMUL»: клініко-анамнестична характеристика хворих, організація надання медичної допомоги в стаціонарі та її відповідність сучасним рекомендаціям, найближчий прогноз захворювання залежно від віку.

Ключові слова:

гострий коронарний синдром з елевацією сегмента *ST*, реєстр, вікові особливості, лікування, прогноз.

За останні 20 років в Європі тривалість життя населення зросла до 75,6 року серед чоловіків та до 81,3 року серед жінок. Неухильне постаріння населення розвинених країн збільшує питому вагу серцево-судинних хвороб у загальній структурі захворюваності. На вікову категорію 75 років і старше припадає 1/3 випадків гострого коронарного синдрому (ГКС) у чоловіків та 2/3 – у жінок [2–4, 7].

Незважаючи на значний відсоток осіб старечого віку, в яких розвивається ГКС, у великих рандомізованих дослідженнях кількість хворих віком 75 років і старше є незначною, а результати, отримані в цих дослідженнях, автоматично екстраполюють на всіх пацієнтів [7]. Внаслідок цього рекомендації з лікування хворих старечого віку з ГКС часто ґрунтуються на результатах досліджень, проведених за участю більш молодих пацієнтів [1, 3–5, 7].

Мета дослідження – дати клініко-анамнестичну характеристику хворих з ГКС і елевацією сегмента *ST* та оцінити організацію надання медичної допомоги в стаціонарах залежно від віку хворих.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження було включено 1103 хворих віком 18 років і старше з ГКС і елевацією сегмента *ST*, яких за період із січня 2008 р. до червня 2011 р. протягом перших 24 год з моменту розвитку симптомів було госпіталізовано в кардіологічні та кардіохірургічні стаціонари Вінниці та Хмельницького (3 центри). Умови реєстру передбачали аналіз даних усіх пацієнтів з ГКС і елевацією

сегмента *ST*, які задовольняли критеріям включення, виключення та дали усну інформовану згоду на участь в дослідженні. За основу протоколу реєстру були взяті та доповнені документи реєстру ГКС, який проводився Європейським товариством кардіологів. Включення пацієнтів в дослідження не повинно було впливати на стратегію їхнього лікування в стаціонарі.

Критерії включення: типовий больовий синдром (ангінозний біль ≥ 20 хв, задишка, синкопе, зупинка кровообігу та ін.); зміни на ЕКГ (підйом сегмента *ST* ≥ 1 мм як мінімум у двох суміжних відведеннях чи, ймовірно, нова повна блокада лівої ніжки пучка Гіса) [7].

Критерії виключення: смерть хворого до госпіталізації в стаціонар; інфаркт міокарда (ІМ) як ускладнення первинних коронарних втручань та аортокоронарного шунтування.

Тривалість спостереження за хворими після виписки складатиме 2 роки шляхом здійснення візитів через 6, 12, 24 міс, заповнення анкет та проведення телефонних опитувань.

Серед включених в реєстр 903 (82,23%) хворих були віком до 75 років; 196 (17,77%) – 75 років і старше.

Результати дослідження та їх обговорення

ГКС з елевацією сегмента *ST* частіше розвивався у чоловіків віком до 75 років (80,62 проти 19,38% у жінок; $p < 0,001$) (табл. 1). В осіб старше 75 років ця пропорція складала 45,71 проти 54,29% ($p < 0,001$) на користь жінок.

Таблиця 1

Клініко-анамнестичні характеристики хворих різних вікових груп з ГКС і елевацією сегмента ST

Характеристика хворих (дані на момент госпіталізації)		До 75 років (I) (n=903)		Старше 75 років (II) (n=196)		p (I–II)
		n	%	n	%	
Жінки		175	19,38	107	54,29	<0,001
ІМ в анамнезі		219	24,25	48	24,49	нд
ЦД		240	26,58	40	20,41	нд
Ознаки хронічної СН в анамнезі		187	20,71	64	32,65	<0,001
АГ		686	75,97	157	80,10	нд
Час від початку виникнення симптомів до госпіталізації, год		4,61±0,16		6,82±0,18		<0,001
Клас за Killip	II і більше	178	19,71	78	39,80	<0,001
	IV, кардіогенний шок	28	3,10	11	5,61	<0,05
Хворі з індексом GRACE≥150 на момент госпіталізації		286	31,67	95	48,47	<0,001

Отримані дані узгоджуються з результатами реєстру Euroaspre-III, що вік є важливим чинником ризику виникнення серцево-судинних захворювань в усій популяції [2, 6]. Однак в більшості випадків розвиток ІМ у чоловіків припадає на вік 50–69 років, у жінок – на 60–79 років [1].

В осіб старечого віку відзначено тенденцію до збільшення поширеності цукрового діабету (ЦД) та артеріальної гіпертензії (АГ); ознаки хронічної серцевої недостатності (СН) виявляли достовірно частіше ($p<0,05$) порівняно з такими у більш молодих хворих. Істотних відмінностей в частоті реєстрації післяінфарктного кардіосклерозу в різних вікових групах не було. Ці відомості відповідають даним реєстру Euro Heart Survey про більшу поширеність АГ (75 проти 64%) та ЦД (28 проти 25%) в старшій віковій групі [7], а також результатам досліджень [1–3, 5].

При госпіталізації ознаки гострої СН II класу і вище визначали у 39,80% осіб старечого віку та у 19,38% – молодших 75 років ($p<0,001$). У стані кардіогенного шоку були госпіталізовані 5,61 та 3,10% осіб відповідно ($p<0,05$). Питома вага хворих з високим індексом GRACE (≥ 150) на момент госпіталізації була в 1,53 разу вище у віковій категорії 75 років і старше ($p<0,001$). Однак час від початку симптомів до моменту госпіталізації був достовірно меншим у більш молодих хворих ($p<0,001$).

Аналогічні результати отримані і в інших дослідженнях [2, 4, 5], результати яких узгоджуються з даними Т.Р. Mathew та співавторів [1, 6] щодо атипичного перебігу ГКС у третини хворих старечого віку, що часто призводить до затримки початку лікування.

Таким чином, ГКС з елевацією сегмента ST в осіб 75 років і старше частіше розвивався у жінок. У хворих старечого віку поширеність АГ, ЦД та ознак хронічної СН мали тенденцію до збільшення. У хворих старше 75 років на момент госпіталізації достовірно частіше виявляли високий індекс GRACE (≥ 150), ознаки гострої СН, в тому числі кардіогенного шоку, однак в стаціонарі вони потрапи-

ляли значно пізніше. Останнє пов'язано не тільки зі здебільшого атипичним перебігом больового синдрому в старечому віці, але й соціально-економічними чинниками.

До розвитку ГКС усі хворі незалежно від віку мали низький комплаєнс до лікування. Однак особи до 75 років достовірно частіше приймали ацетилсаліцилову кислоту (АСК) (29,24 проти 16,33%; $p<0,001$), статини (20,40 проти 12,07%; $p<0,001$) і β -адреноблокатори (18,72 проти 13,27%; $p<0,05$). У той же час у хворих старше 75 років частота прийому нітратів та петльових діуретиків була вищою – відповідно 25,0 проти 17,39% ($p<0,001$) та 7,65 проти 4,21% ($p<0,05$). Ці дані узгоджуються з результатами дослідження Euro Heart Survey of Stable Angina, в якому встановлено, що заходи первинної профілактики (прийом АСК та статинів) в осіб старечого віку проводять значно рідше [1, 4–6].

Таким чином, у пацієнтів більш молодого віку лікування було спрямоване на покращання прогнозу захворювання та збільшення тривалості життя, тоді як в осіб старечого віку лікування було симптоматичним.

Найбільші вікові відмінності щодо діагностичних маніпуляцій стосувались виконання коронароангіографії, частота проведення якої у хворих до 75 років становила 10,20 проти 33,78% в осіб похилого віку ($p<0,01$). За даними Європейського реєстру ACS II ця пропорція склала 19 проти 81% в осіб різного віку [7].

Реперфузійну терапію було проведено 33,22% осіб до 75 років та 15,31% – старших 75 років (табл. 2). Особливо це стосується первинних коронарних втручань, частота проведення яких в осіб старечого віку була в 3,21 разу меншою (24,58 проти 7,65%; $p<0,001$). Ці дані співпадають з результатами Європейського реєстру Euro Heart Survey, в якому пропорція проведення інвазивних втручань склала 81 проти 19% на користь більш молодих осіб [6] та іншими реєстрами [2, 4, 5]. Згідно із сучасними рекомендаціями лікування ГКС в будь-якому віці спрямоване на якнайшвидше відновлення кровотоку в інфарктзалежній артерії [7].

Таблиця 2

Основні види лікування у хворих різних вікових груп з ГКС і елевацією сегмента ST

Вид лікування/ лікарський засіб		До 75 років (I) (n=903)		Старше 75 років (II) (n=196)		p (I-II)
		n	%	n	%	
АСК	Догоспітально	581	64,34	119	60,71	нд
	В стаціонарі	871	96,45	184	93,88	нд
Клопідогрел		794	87,93	161	82,14	<0,05
Блокатори IIb/IIIa GP-рецепторів		9	1,0	0	0	–
Натрію фундапаринукс		396	43,85	120	61,22	<0,001
Гепарини	нефракціоновані	147	16,28	17	8,67	<0,01
	низькомолекулярні	313	34,66	37	18,88	<0,001
Первинна реперфузійна терапія		300	33,22	30	15,31	<0,001
Тромболітична терапія (ТЛТ)		78	8,64	15	7,65	нд
Первинне коронарне втручання		222	24,58	15	7,65	<0,001
Час від госпіталізації до ТЛТ, год		0,31±0,02		0,39±0,03		нд

Антитромбоцитарні препарати. Частота прийому АСК на догоспітальному етапі та в стаціонарі була високою в усіх хворих з ГКС незалежно від віку (див. табл. 2). Відповідно до сучасних рекомендацій АСК доцільно призначати всім пацієнтам із ГКС за відсутності протипоказань [7]. За результатами дослідження ISIS-2 у хворих віком понад 70 років з гострим ІМ протекторна дія АСК була такою ж вірогідною, як і серед осіб більш молодого віку [7].

Клопідогрел достовірно частіше призначали пацієнтам більш молодого віку (87,93 проти 82,14%; $p<0,05$). У дослідженні PCI CURE було показано, що його призначення хворим з ГКС достовірно знижувало ризик смерті або повторного ІМ протягом першого року як до, так і після 65 років (на 39,80 та 20,70% відповідно) [1, 7].

Блокатори IIb/IIIa GP-рецепторів призначали 9 (1,0%) хворим до 75 років. У пацієнтів більш старшої вікової групи зазначені препарати не застосовували. Обережне ставлення до використання препаратів вказаної групи, можливо, пов'язане з результатами дослідження PURSUIT, в якому у хворих віком старше 70 років з ГКС відзначали збільшення кількості помірних та масивних кровотеч (на 22,60%) [6].

Прямі антикоагулянти здебільшого приймали пацієнти молодшої вікової групи (94,8 проти 88,78%; $p<0,001$). Хворим до 75 років частіше (в 1,88 та 1,84 рази відповідно; $p<0,001$) призначали нефракціоновані та низькомолекулярні гепарини, що пов'язано з більш частим проведенням реперфузійної терапії, особливо первинних коронарних втручань. Навпаки, в осіб старшого віку частота призначення натрію фундапаринуксу була вищою (61,22 проти 43,85%; $p<0,001$). Ці дані узгоджуються з результатами дослідження, проведеного R.J. Gibbons [7], в якому планова гепаринізація в похилому віці асоціюється з підвищенням частоти геморагій та подовженням тривалості госпіталізації. Гепаринотерапія істотно не впливає на частоту реінфаркту та показники виживаності у таких хворих [1, 7]. У пацієнтів

похилого віку низькомолекулярні гепарини мають переваги над нефракціонованими. Однак застосування еноксапарину у хворих старше 75 років призводить до 2,25-кратного збільшення кількості випадків внутрішньочерепних крововиливів (ASSENT III plus) [7].

У хворих старше 75 років за період госпіталізації ГКС з елевацією ST достовірно частіше (в 93,88% випадків) ускладнювався гострою СН, тоді як у молодшій віковій групі це ускладнення виникло в 57,81% осіб ($p<0,001$) (табл. 3). Набряк легень у пацієнтів старечого віку реєстрували в 2,20 разу частіше ($p<0,001$), кардіогенний шок – у 2,78 разу ($p<0,001$).

У пацієнтів старше 75 років порівняно з хворими більш молодого віку частота реєстрації раптових зупинки кровообігу та життєнебезпечних порушень ритму (фібриляція шлуночків, гемодинамічно неефективні пароксизмальні тахікардії) була достовірно вищою (27,55 проти 10,30%; $p<0,001$) та (11,22 та 6,09%; $p<0,05$) відповідно. В осіб похилого віку в 2,96 разу частіше виникали кровотечі ($p<0,05$), переважно малі ($p<0,01$). Розрив вільної стінки міокарда реєстрували в 10,71% пацієнтів старечого віку, тоді як у більш молодих пацієнтів – у 1,55% випадків ($p<0,001$).

Внутрішньогоспітальна летальність осіб до 75 років з ГКС склала 8,31% і була в 5,36 разу нижчою порівняно з показником у хворих старше 75 років ($p<0,001$). Важливим є те, що показник істотно не відрізнявся в осіб обох вікових груп, яким були проведені первинні коронарні втручання. Ці дані узгоджуються з результатами дослідження, проведеного К.А. Фох та співавторами, які повідомляли про достовірно вищий рівень летальності та масивних кровотеч у хворих старше 75 років із ГКС [7]. Ризик госпітальної летальності у пацієнтів старечого віку був у 6–8 разів вищий, ніж у більш молодих хворих [1].

Висновки

1. Серед осіб старше 75 років ГКС частіше реєстрували у жінок з ознаками хронічної СН ($p<0,05$). З віком

Таблиця 3

Ускладнення, які розвинулись в стаціонарі у хворих різних вікових груп з ГКС і елевацією сегмента ST

Ускладнення	До 75 років (I) (n=903)		Старше 75 років (II) (n=196)		p (I–II)
	n	%	n	%	
Гостра серцева недостатність	522	57,81	184	93,88	<0,001
Killip I	193	21,37	45	22,96	нд
Killip II	218	24,14	78	39,80	<0,001
Killip III (набряк легень)	48	5,32	23	11,73	<0,001
Killip IV (кардіогенний шок)	63	6,98	38	19,39	<0,001
Раптова зупинка кровообігу	93	10,3	54	27,55	<0,001
Успішна реанімація	24	2,66	5	2,55	нд
Життєнебезпечні порушення ритму	55	6,09	22	11,22	<0,05
Рецидив ІМ	43	4,76	13	6,63	нд
Рання післяінфарктна стенокардія	58	6,42	16	8,16	нд
Аневризма лівого шлуночка	85	9,41	18	9,18	нд
Тромб у порожнині серця	30	3,32	7	3,57	нд
Інсульт	5	0,55	2	1,02	нд
Тромбоемболія легеневої артерії	6	0,66	1	0,51	нд
Кровотеча	14	1,55	9	4,59	<0,05
велика	8	0,89	2	1,02	нд
мала	6	0,66	7	3,57	<0,01
Інфузія кровозамінників	2	0,22	1	1,02	нд
Розрив вільної стінки міокарда	14	1,55	21	10,71	<0,001
Госпітальна летальність	75	8,31	50	25,51	<0,001

відзначено тенденцію до підвищення поширеності АГ та цукрового ЦД.

2. На момент госпіталізації в стаціонар в осіб старечого віку встановлено більш високий ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, однак тривалість часу від виникнення симптомів до госпіталізації в них була істотно більшою, що пов'язано не тільки з часто атипичним перебігом болювого синдрому, але й соціально-економічними чинниками.

3. До розвитку ГКС терапія хворих старечого віку переважно носила симптоматичний характер ($p < 0,05$), тоді як пацієнти до 75 років частіше приймали препарати, що мали доведений вплив на прогноз: антиагреганти, статини та β -блокатори ($p < 0,05$).

4. Старечий вік не є протипоказанням для проведення реперфузійної терапії, особливо первинних коронарних втручань, тому його слід ширше використовувати у таких хворих.

5. Частота призначення клопидогрелю та прямих антикоагулянтів особам старечого віку була достовірно нижчою, що також може несприятливо впливати на прогноз.

6. У пацієнтів старше 75 років перебіг раннього післяінфарктного періоду значно частіше ускладнювався гострою СН, раптовою зупинкою кровообігу, життєнебезпечними порушеннями ритму, малими кровотечами, розривом вільної стінки міокарда.

7. Внутрішньогоспітальна летальність серед осіб старечого віку була високою (25,51 проти 8,31% у хворих до 75 років; $p < 0,001$).

Список літератури

1. Батушкин В.В. Сочетанное применение надропарина кальция и клопидогреля в остром периоде Q-инфаркта миокарда в предупреждении ранних осложнений / В.В. Батушкин, В.Л. Мальчевский, Т.Ю. Пучкова, Н.П. Ченцова // Укр. кардіол. журн. – 2002. – № 5. – С. 67–73.
2. Валуєва С.В. Пілотний реєстр гострих коронарних синдромів з елевацією сегмента ST «STIMUL»: характеристика хворих, організація медичної допомоги на госпітальному етапі лікування / С.В. Валуєва, В.І. Денисюк // Укр. кардіол. журн. – 2011. – в друк.
3. Коваленко В.М. Профілактика та лікування інфаркту міокарда в Україні / В.М. Коваленко // Укр. кардіол. журн. – 2009. – № 8. – С. 4–9.
4. Пархоменко А.Н. Украинский регистр острого инфаркта миокарда как фрагмент Европейского: характеристика больных, организация медицинской помощи и госпитальная терапия / А.Н. Пархоменко, Я.М. Лутай, Н. Дашан // Укр. мед. часопис. – 2011. – № 1 (81). – С. 20–24.

5. Эрлих А.Д. Независимый регистр острых коронарных синдромов РЕКОРД. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара / А.Д. Эрлих, Н.А. Грацианский и участники регистра РЕКОРД // Атеротромбоз. – 2009. – № 1. – С. 105–119.
6. The joint contribution of sex, age and type of myocardial infarction on hospital mortality following acute myocardial infarction / K.P. Champney, P.D. Frederick, H. Bueno et al. // Heart. – 2009. – № 95. – P. 895–899.
7. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology / F. Van De Werf, J. Bax, A. Betriu et al. // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 29. – P. 2909–2945.

Возрастные особенности течения острого коронарного синдрома с элевацией сегмента ST, организация медицинской помощи (по данным пилотного регистра «STIMUL»)

С.В. Валуева

РЕЗЮМЕ. Представлены результаты пилотного регистра острого коронарного синдрома с элевацией сегмента ST «STIMUL»: клиничко-анамнестическая характеристика больных, организация медицинской помощи в стационаре и ее соответствие современным требованиям, ближайший прогноз заболевания в зависимости от возраста больных.

Ключевые слова: острый коронарный синдром с элевацией сегмента ST, регистр, возрастные особенности, лечение, прогноз.

STIMUL pilot registry of acute coronary syndrome with ST segment elevation: health care setting

S.V. Valueva

SUMMARY. The pilot registry of acute coronary syndrome with ST segment elevation «STIMUL» is the first registry research in Ukraine. It took two years of observation over 1103 patients-residents of the Vinnitskaya and Chmelnytsky regions. The survey aimed to examine management of patients with ST segment elevation relative their age. The data obtained describe characteristics, treatment, and outcome in acute coronary syndrome with ST segment elevation.

Key words: acute coronary syndrome with ST-elevation, registry, age differences, treatment, prognosis.

Адреса для листування:

Світлана Валеріївна Валуєва

21050, Вінниця, вул. Саксаганського, 11, кв. 67

УДК 616.13/.14-004.6-085:615.225

А.А. Ханюков

ГУ «Днепропетровская медицинская академия»

Антитромбоцитарная терапия и статины – обязательные компоненты комплексного медикаментозного лечения пациентов с мультифокальным атеросклерозом (хронической ишемической болезнью сердца и атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей)

АННОТАЦИЯ

Цель исследования – оптимизация тактики медикаментозного лечения пациентов с мультифокальным атеросклерозом (хронической ишемической болезнью сердца и атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей). 90 включенным в исследование больным с хронической ишемической болезнью сердца (стенокардия напряжения II–III функционального класса) и атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей (IIБ–III стадия по классификации Покровского) проводили стандартное общеклиническое обследование, лабораторные (общий анализ крови и мочи, липидный, печеночный, почечный комплексы, коагулограмма, глюкоза крови) и инструментальные (электрокардиография, эхокардиография, определение толщины комплекса интима-медиа, ультразвуковое исследование артерий нижних конечностей, определение лодыжечно-плечевого индекса) исследования, а также определяли дистанцию «безболевого» ходьбы. Всем пациентам было рекомендовано комплексное медикаментозное лечение: комбинированная антитромбоцитарная терапия (ацетилсалициловая кислота – 75 мг/сут+клопидогрель (Тромбонет®) – 75 мг/сут), бета-адреноблокатор (бисопролол (Бисопрол®) – 5–10 мг/сут в зависимости от исходного уровня частоты сердечных сокращений), ингибитор АПФ (рамиприл или периндоприл – 5–10 мг/сут в зависимости от исходного уровня артериального давления) и статин (аторвастатин (Аторвакор®) – 40 мг/сут). Период наблюдения составил 12 мес. Комплексный подход к медикаментозному лечению пациентов с мультифокальным атеросклерозом с использованием комбинированной антитромбоцитарной терапии и статинов способствовал улучшению качества жизни больных, увеличению дистанции «безболевого» ходьбы, уменьшению количества и длительности ангинозных атак, приводил к достоверному увеличению лодыжечно-плечевого индекса, уменьшению толщины комплекса интима-медиа, достоверному снижению уровней общего холестерина в крови, холестерина ЛПНП, триглицеридов, индекса атерогенности.

Ключевые слова:

хроническая ишемическая болезнь сердца, атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей, медикаментозное лечение, антитромбоцитарные препараты, статины.

Известно, что эффективное лечение большинства сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) невозможно без применения антитромбоцитарной терапии. Ацетилсалициловая кислота (АСК) широко применяется для лечения сердечно-сосудистой патологии, что обусловлено наличием значительной доказательной базы эффективности АСК и положительным влиянием на прогноз при ССЗ. Данные метаанализа Antithrombotic Trialists' Collaboration (2002), включившего 135 тыс. лиц из 283 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), и еще одного (2009), включившего 112 тыс. лиц из 22 РКИ, подтвердили эффективность АСК после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), при стабильной и нестабильной стенокардии, после аортокоронарного шунтирования и коронарного стентирования, после ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки, при поражениях периферических артерий. АСК также улучшает прогноз у больных с артериальной гипертензией и у пациентов с сахарным диабетом. У пациентов из группы высокого сердечно-сосудистого риска препарат можно использовать и при первичной профилактике ССЗ [11, 12].

АСК необратимо ацетилирует фермент циклооксигеназу (ЦОГ) в тромбоцитах (преимущественно изоформу ЦОГ-1). Следствием ингибирования ЦОГ-1 является угнетение функции тромбоксансинтазы и, в результате, уменьшение образования тромбоксана A₂, играющего важную роль в активации и агрегации тромбоцитов [12]. Необходимо отметить, что под влиянием АСК механизмы активации тромбоцитов подавляются лишь частично, антитромбоцитарный эффект АСК может быть нивелирован другими проагрегационными стимулами, например АДФ или тромбином. Это объясняет целесообразность использования комбинации антитромбоцитарных препаратов (в том числе с различным механизмом действия) для более полного подавления агрегации тромбоцитов [3].

В настоящее время АСК показана всем пациентам с имеющимися сердечно-сосудистыми поражениями атеросклеротического генеза – у этих больных она снижает риск развития осложнений примерно на четверть. При хронической ишемической болезни сердца (ИБС) АСК в дозе 75 мг/сут снижает риск инфаркта миокарда и внезапной смерти на 34% в сравнении с плацебо. Снижение риска является существенным и для лиц с нестабильной стенокардией (46%), после чрескожного коронарного вмешательства (53%), перенесенного ИМ (25%), у лиц после ишемических инсультов или транзиторных ишемических атак (22%), у пациентов с атеросклеротическим поражением периферических артерий (23%) [1, 3, 12].

Клопидогрель является тиенопиридиновым дериватом и необратимым ингибитором связывания АДФ с P2Y₁₂ рецепторами тромбоцитов. Реализация этого эффекта приводит к уменьшению агрегации тромбоцитов, что в условиях острого повреждения (острый коронарный синдром, стентирование) позволяет позитивно влиять на темп развития внутрисосудистого тромбообразования [2].

Клопидогрель – пролекарство, требующее для своей активации процесса окисления в организме печеночными

и/или кишечными изоферментами цитохрома P450 (CYP)3A4 и 2C19. При приеме внутрь однократно 75 мг действие на тромбоциты начинается через несколько часов, для достижения устойчивого ингибирования агрегации тромбоцитов препарат необходимо принимать в течение 3–7 дней. Скорость развития эффекта значительно увеличивается при использовании нагрузочных доз. Так, максимальное подавление агрегации тромбоцитов при применении клопидогреля в дозе 300 мг достигается уже через 24–48 ч, а 600 мг – через 2 ч. Несмотря на то, что ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) метаболизируются теми же цитохромами, не установлено негативного влияния статинов на содержание активного метаболита клопидогреля в плазме крови и на его антиагрегантное действие [3].

В последние годы появились свидетельства возможного наличия у клопидогреля плеiotропных эффектов, напрямую не связанных с его антитромбоцитарным действием. К дополнительным эффектам относят увеличение образования оксида азота, уменьшение уровня С-реактивного белка, снижение экспрессии тканевого фактора, подавление образования тромбоцитарно-лейкоцитарных комплексов и др. [3].

В исследовании CAPRIE было включено 19 185 пациентов, недавно перенесших ИМ, инсульт или страдающих атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей (n=6452). Больные были рандомизированы на группы приема клопидогреля 75 мг/сут или АСК 325 мг/сут на период от 1 года до 3 лет. У больных с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей сравнительный риск достижения комбинированной первичной конечной точки (ишемический инсульт, инфаркт или сердечно-сосудистая смерть) был на 23,8% меньше, чем у пациентов, принимающих клопидогрель [13, 16].

В исследовании CHARISMA, в котором участвовали пациенты с высоким риском атеротромботических осложнений, было продемонстрировано, что добавление клопидогреля к АСК в группе с инструментально подтвержденным атеросклерозом давало преимущество при атеросклеротическом поражении любого сосудистого бассейна (коронарного, церебрального, периферического). У этой категории пациентов было выявлено достоверное уменьшение относительного риска развития ишемических сосудистых событий на 12,5%. У больных с множественными факторами риска, но без подтвержденного атеросклероза, АСК оказалась более эффективной в снижении смертности от всех причин [1].

Таким образом, пациентам, относящимся к категории высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений и имеющих мультифокальный атеросклероз (ишемическая болезнь сердца и атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей), следует назначать комбинированную антитромбоцитарную терапию (АСК+клопидогрель).

Статины играют ключевую роль в лечении пациентов с мультифокальным атеросклерозом. Наиболее изученным представителем этой группы препаратов является аторвастатин, эффективность которого в плане снижения сердечно-сосудистой и общей смертности подтверждена во

многих клинических исследованиях. Аторвастатин обладает высокой гипохолестеринемической активностью. Кроме того, он существенно снижает уровень холестерина (ХС) ЛПНП и триглицеридов. Возможно использование широкого диапазона доз аторвастатина (от 10 до 80 мг в сутки), в том числе в крупных испытаниях была доказана эффективность и безопасность максимальной суточной дозы этого препарата (80 мг) [4–6, 10].

Статины также обладают рядом так называемых плейотропных (нелипидных, которые не связаны со снижением уровня липидов крови) эффектов. Среди изученных нелипидных эффектов статинов отмечают улучшение нарушенной сосудодвигательной функции эндотелия путем повышения выработки eNOS, снижение пролиферации сосудистых гладкомышечных клеток и пролиферации макрофагов, снижение активности тромбоцитов, стабилизацию атеросклеротической бляшки, антиоксидантную активность, противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты [7, 16].

Аторвастатин первым доказал возможность замедления и регресса атеросклеротической бляшки как минимум в двух крупных работах с использованием внутрисосудистого ультразвукового исследования (УЗИ): REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering) и ESTABLISH (Early Statin Treatment in Patients With Acute Coronary Syndrome. Demonstration of the Beneficial Effect on Atherosclerotic Lesions by Serial Volumetric Intravascular Ultrasound Analysis During Half a Year After Coronary Event) [15, 18].

В исследовании ESTABLISH у пациентов с острым коронарным синдромом на фоне приема аторвастатина в суточной дозе 20 мг произошло достоверное уменьшение объема атеросклеротической бляшки на 13,1% уже через 6 мес лечения, тогда как в исследовании ASTEROID (A Study To evaluate the Effect of Rosuvastatin On Intravascular ultrasound-Derived coronary atheroma burden) применение розувастатина в суточной дозе 40 мг привело к уменьшению объема атеросклеротической бляшки всего лишь на 6,7% через 2 года лечения [15, 18].

В соответствии с Европейскими рекомендациями к категории пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений относят больных с любыми клиническими проявлениями ИБС, периферическим атеросклерозом, атеросклерозом мозговых артерий, аневризмой брюшного отдела аорты. Эти пациенты в наибольшей мере нуждаются в активной вторичной профилактике, в которую в обязательном порядке должны входить агрессивная статинотерапия и антитромбоцитарная терапия [14, 17, 19, 20].

Исходя из современных рекомендаций, для пациентов с высоким кардиоваскулярным риском, к которым относят больных с мультифокальным атеросклерозом, целевой уровень ХС ЛПНП составляет $<1,8$ ммоль/л [8–10].

Целью нашего исследования явилась оптимизация медикаментозного лечения пациентов с мультифокальным атеросклерозом (хронической ишемической болезнью сердца и атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей).

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 90 больных (69 мужчин и 21 женщина, средний возраст – $64,2 \pm 8,5$ года) с хронической ишемической болезнью сердца (стабильная стенокардия напряжения II–III функционального класса, у 31 пациента в анамнезе ИМ) и атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей (IIБ–III стадия по классификации Покровского – появление боли в нижних конечностях при ходьбе на дистанцию менее 200 м и появление боли в нижних конечностях при ходьбе на дистанцию менее 25 м и/или в покое соответственно). У 64 пациентов была эссенциальная АГ 1–3-й степени тяжести; 49 больных курили (стаж курения составил в среднем $24,8 \pm 7,6$ года). В исследование не включали пациентов, перенесших в предыдущие 2 мес острое нарушение мозгового кровообращения или острый коронарный синдром, а также больных с гемодинамически значимыми пороками сердца, застойной сердечной недостаточностью, декомпенсированным сахарным диабетом, хроническими неспецифическими заболеваниями легких, дыхательной недостаточностью, хронической почечной недостаточностью, хроническими заболеваниями печени.

Всем больным проводили общезыщелочные, лабораторные (общий анализ крови и мочи, липидный, глюкоза крови) и инструментальные (электрокардиография, эхокардиография, определение толщины комплекса интим-медиа, УЗИ артерий нижних конечностей, определение лодыжечно-плечевого индекса) исследования, а также определяли дистанцию «безболевой» ходьбы.

Включенным в исследование пациентам было рекомендовано комплексное медикаментозное лечение: комбинированная антитромбоцитарная терапия (АСК – 75 мг/сутки+клопидогрель (Тромбонет®, производитель – фармацевтическая компания Фармак®) – 75 мг/сут), бета-адреноблокатор (биспролол (Бисопрол®) – от 5 до 10 мг/сут в зависимости от исходной частоты сердечных сокращений), ингибитор АПФ (рамиприл или периндоприл – от 5 до 10 мг/сут в зависимости от исходных цифр артериального давления) и статины (аторвастатин (Аторвакор®, Фармак®) – 40 мг/сут).

До включения в исследование пациенты систематически не лечились.

Всем курящим пациентам, включенным в исследование, настоятельно рекомендовали отказаться от курения. Период наблюдения составил 12 мес.

Оценку эффективности лечения проводили на основании улучшения качества жизни пациентов, уменьшения количества и длительности приступов стенокардии, уменьшения потребности в нитратах, увеличения дистанции «безболевой» ходьбы, изменений показателей липидного комплекса, динамики толщины комплекса интим-медиа, лодыжечно-плечевого индекса, а также субъективных жалоб больного: боль и дискомфорт в области сердца, боль и дискомфорт в нижних конечностях во время ходьбы, онемение нижних конечностей, общая слабость, быстрая утомляемость, эмоциональная лабильность, расстройства сна. Степень выраженности жалоб определяли

согласно шкале: 0 – отсутствие жалоб, 1 – незначительная выраженность, 2 – умеренная выраженность, 3 – значительная выраженность симптома.

Переносимость назначенного лечения оценивали следующим образом: «отлично» – побочные эффекты в течение периода наблюдения не возникали; «хорошо» – возникали побочные эффекты, не требующие отмены препарата; «неудовлетворительно» – возникали побочные эффекты, требующие отмены лечения.

Результаты исследования и их обсуждение

Через 12 мес лечения у включенных в исследование пациентов наблюдалось значительное улучшение качества жизни – уменьшение интенсивности боли и дискомфорта в области сердца, боли и дискомфорта в нижних конечностях во время ходьбы, ощущения онемения нижних конечностей, повышение работоспособности, нормализация сна (рис. 1).

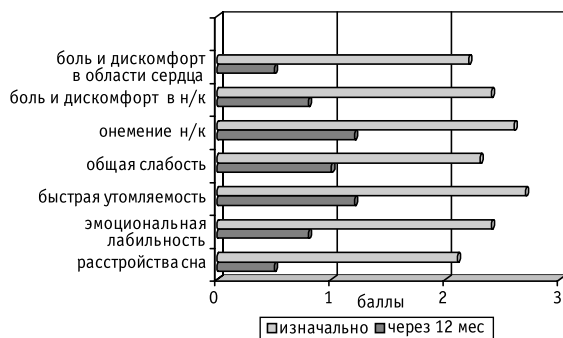


Рис. 1. Выраженность жалоб пациентов в начале наблюдения и через 12 мес (на рисунке н/к – нижние конечности)

В конце периода наблюдения зафиксировано достоверное увеличение дистанции «безболевого» ходьбы (с $97,8 \pm 11,4$ до $209,5 \pm 17,3$ м; $p < 0,01$), уменьшение количества и продолжительности приступов стенокардии, уменьшение потребности в приеме нитратов (рис. 2).

На фоне лечения частота сердечных сокращений у больных достоверно уменьшилась (с $85,6 \pm 9,1$ до $63,8 \pm 6,2$ в 1 мин; $p < 0,01$).

За время проведения исследования 24 из 49 пациентов полностью отказались от курения, среднее число выкуриваемых сигарет в день сократилось с $24,1 \pm 7,9$ до $11,5 \pm 5,2$ штук ($p < 0,05$).

Через 12 мес терапии 57 (89,1%) из 64 больных с артериальной гипертензией достигли целевого уровня АД.

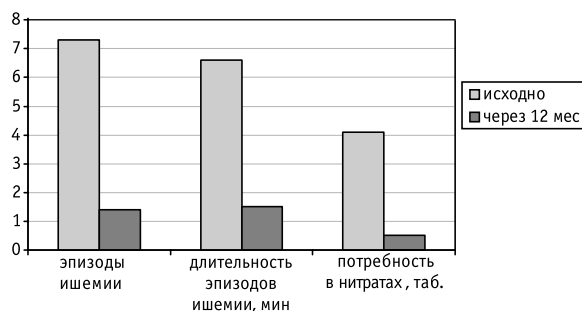


Рис. 2. Эпизоды ишемии миокарда и их длительность, потребность в приеме нитратов у включенных в исследование пациентов

Комплексное медикаментозное лечение пациентов с хронической ИБС и атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей с использованием целевых доз аторвастатина (40 мг) привело к достоверному уменьшению уровня общего холестерина крови, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов, индекса атерогенности, выявлена тенденция к повышению уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) (таблица).

Таблица

Влияние терапии на липидный спектр крови

Показатель	Исходно	Через 12 мес
Общий холестерин, ммоль/л	$6,11 \pm 0,34$	$4,05 \pm 0,19^*$
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	$3,77 \pm 0,18$	$2,21 \pm 0,13^*$
Триглицериды, ммоль/л	$2,95 \pm 0,14$	$1,79 \pm 0,11^*$
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	$0,83 \pm 0,10$	$0,95 \pm 0,14$
Индекс атерогенности	$6,36 \pm 0,32$	$3,26 \pm 0,16^*$

Примечание: * – статистически достоверная ($p < 0,05$) разница между исходными показателями и показателями через 12 мес наблюдения.

Через 12 мес комплексного медикаментозного лечения наблюдалось достоверное увеличение лодыжечно-плечевого индекса (рис. 3), достоверное уменьшение толщины комплекса интима-медиа (рис. 4).

Переносимость больными рекомендованного лечения расценивалась как «отличная» у 95,5% больных (побочные эффекты в течение периода наблюдения не возникали) и «хорошая» у 4,5% больных (на начальных этапах лечения отмечался незначительный дискомфорт в эпигастриальной области, что не привело к необходимости отмены комплексного медикаментозного лечения).

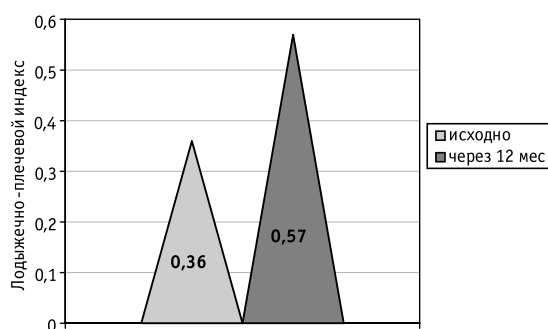


Рис. 3. Изменение лодыжечно-плечевого индекса ($p < 0,05$)

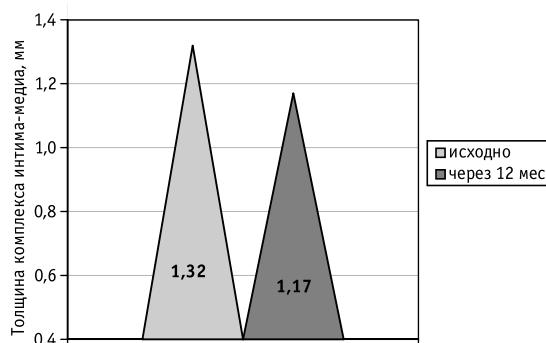


Рис. 4. Изменение толщины комплекса интима-медиа ($p < 0,05$)

Выводы

1. Медикаментозное лечение пациентов с мультифокальным атеросклерозом (хронической ишемической болезнью сердца и атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей) с использованием комбинированной антитромбоцитарной терапии и целевых доз аторвастатина способствует значительному улучшению качества жизни больных, достоверному уменьшению количества и длительности ангинозных атак, увеличению дистанции «безболевой» ходьбы.

2. Применение целевых доз аторвастатина в комплексном лечении пациентов с мультифокальным атеросклерозом приводит к достоверному уменьшению уровней общего холестерина в крови, холестерина ЛПНП, триглицеридов, индекса атерогенности;

3. Медикаментозное лечение пациентов с мультифокальным атеросклерозом с использованием комбинированной антитромбоцитарной терапии и целевых доз аторвастатина способствует достоверному увеличению лодыжечно-плечевого индекса и уменьшению толщины комплекса интима-медиа, хорошо переносится пациентами и не вызывает побочных явлений, требующих отмены лечения.

Список литературы

- Бабий Л.Н. Современные возможности и нерешенные проблемы антитромбоцитарной терапии при ишемической болезни сердца / Л.Н. Бабий // Здоров'я України. – 2011. – № 3 (18). – С. 80–82.
- Багрий А.Э. Клопидогрель в 2011 году: насколько серьезны альтернативы? / А.Э. Багрий // Здоров'я України. – 2011. – № 3 (18). – С. 46–47.
- Багрий А.Э. Современные антитромбоцитарные препараты: общий взгляд, возможности применения АСК и тиаенопиридинов / А.Э. Багрий // Здоров'я України. – 2010. – № 1 (тематичний номер з кардіології). – С. 5–8.
- Братусь В.В. Атеросклероз, ішемічна хвороба серця, гострий коронарний синдром / В.В. Братусь, В.А. Шумаков, Т.В. Талаєва. – К., 2004. – 576 с.
- Діагностика та лікування хронічної критичної ішемії нижніх кінцівок, поєднаної з мультифокальним атеросклерозом. Методичні рекомендації / (за редакцією проф. В.Г. Мішалова). – К., 2007. – 64 с.
- Захворювання периферичних артерій / (за ред. Е.Р. Молера III, М.Р. Джаффа; пер. з англ. за ред. М.В. Писарева). – М.: ГЭОТАР-Медіа, 2010. – 224 с.
- Затейщиков Д.А. Статины: наиболее актуальные вопросы применения // Фарматека. – 2006. – № 3. – С. 118.
- Лутай М.І. Мультифокальний атеросклероз: користь статинів / М.І. Лутай // Ліки України. – 2011. – № 6. – С. 40–44.
- Лутай М.І. Практичні аспекти застосування статинів у пацієнтів високого ризику / М.І. Лутай // Здоров'я України. – 2011. – № 4. – С. 3–5.
- Национальные рекомендации по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией (Российский согласительный документ). Часть 1. Периферические артерии. – М., 2010. – 176 с.
- Недогода С.В. Выбор статина для гиполипидемической терапии с позиций клинической фармакологии и доказательной медицины (обзор литературы) / С.В. Недогода // Ліки України. – 2008. – № 7. – С. 73–75.
- Терещенко С.Н. Анти тромботическая терапия как основа профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Фокус на ацетилсалициловую кислоту / С.Н. Терещенко, Н.А. Джаиани // Трудный пациент. – 2008. – № 11. – С. 5–10.
- Antitrombotic Trialst Collaboration Collaborativ Meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients // BMJ. – 2002. – Vol. 324. – P. 71–86.
- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) // Lancet. – 1996. – Vol. 348. – P. 1329–39.
- European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts) // Eur. J. of Cardiov. Prevent & Rehabilit. – 2007. – Vol. 14. – S. 2.
- Grines C.L. The role of statins in reversing atherosclerosis; what the latest regression studies show / C.L. Grines // J. Interv. Cardiol. – 2006. – Vol. 19. – P. 3–9.
- Harker L.A. Comparative safety and tolerability of clopidogrel and aspirin: results from CAPRIE / L.A. Harker, J.P. Boissel, A.J. Pilgrim // Drug Saf. – 1999. – Vol. 21. – P. 325–35.
- Hiatt W.R. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication / W.R. Hiatt // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 344. – P. 1608–1621.
- Okazaki S. Early Statin Treatment in Patients With Acute Coronary Syndrome. Demonstration of the Beneficial Effect on Atherosclerotic Lesions by Serial Volumetric Intravascular Ultrasound Analysis During Half a Year After Coronary Event: The ESTABLISH Study / S. Okazaki, T. Yokoyama, K. Miyauchi // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 1061–1068.
- Smith S.C.Jr. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute / S.C. Jr. Smith, J. Allen, S.N. Blair // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 2363–2372.
- Sugimoto I. Conservative treatment for patients with intermittent claudication / I. Sugimoto, T. Ohta, H. Ishibashi // International Angiology. – 2010. – Vol. 29, № 2 (Suppl. 1). – P. 55–60.

Антитромбоцитарна терапія і статини – обов'язкові компоненти комплексного медикаментозного лікування пацієнтів з мультифокальним атеросклерозом (хронічною ішемічною хворобою серця та атеросклеротичним ураженням артерій нижніх кінцівок)

О.О. Ханюков

РЕЗЮМЕ. Мета дослідження – оптимізація тактики медикаментозного лікування пацієнтів з мультифокальним атеросклерозом (хронічною ішемічною хворобою серця та атеросклеротичним ураженням артерій нижніх кінцівок). 90 включеним в дослідження хворим з хронічною ішемічною хворобою серця (стабільна стенокардія напруження II–III функціонального класу) та атеросклеротичним ураженням артерій нижніх кінцівок (IIБ–III стадія за класифікацією Покровського) проводили стандартне загальноклінічне обстеження, лабораторні (загальні аналізи крові та сечі, ліпідний, печінковий, нирковий комплекси, коагулограма, глюкоза крові), інструментальні (електрокардіографія, ехокардіографія, визначення товщини комплексу інтима-медіа, ультразвукове дослідження артерій нижніх кінцівок, визначення кісточно-плечового індексу) дослідження та вимірювали дистанцію «безболісної» ходьби. Пацієнтам було рекомендовано комплексне медикаментозне лікування: комбінована антитромботична терапія (ацетилсаліцилова кислота – 75 мг на добу+ клопідогрель (Тромбонет®) – 75 мг на добу), бета-адреноблокатор (бісопролол (Бісопрол®) – 5–10 мг на добу залежно від початкової частоти серцевих скорочень), інгібітор АПФ (раміприл або периндоприл – 5–10 мг на добу залежно від початкового рівня артеріального тиску) і статин (аторвастатин (Аторвакор®) – 40 мг на добу). Період спостереження склав 12 міс. Комплексний підхід до медикаментозного лікування пацієнтів з мультифокальним атеросклерозом із застосуванням комбінованої антитромботичної терапії та статинів сприяв поліпшенню якості життя хворих, збільшенню дистанції «безболісної» ходьби, зменшенню кількості епізодів ішемії міокарда та їхньої тривалості, вірогідному збільшенню кісточно-плечового індексу, зменшенню товщини комплексу інтима-медіа, суттєвому зниженню рівня загального холестерину крові, ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів, індексу атерогенності.

Ключові слова: *хронічна ішемічна хвороба серця, атеросклеротичне ураження артерій нижніх кінцівок, медикаментозне лікування, антитромботична терапія, статини.*

Antithrombotic therapy and statins are essential in complex drug treatment of patients with multifocal atherosclerosis (chronic ischemic heart disease and peripheral artery disease)

A.A. Khanyukov

SUMMARY. This work aimed to optimize tactics of drug treatment of patients with multifocal atherosclerosis. Ninety subjects with chronic ischemic heart disease (stable angina pectoris, II–III functional class) and peripheral artery disease (IIb–III stage according to Pockrovskiy's classification) took part in this study. The followings were performed: standard clinical investigations, general laboratory tests, ECG, echocardiography, measuring of intima-media complex thickness, ultrasound investigation of lower extremity arteries, determination of ankle-brachial index) and assessment of painless walking distance. Patients were prescribed complex medicamentous treatment: antithrombotic therapy (aspirin, 75 mg daily and clopidogrel, 75 mg daily), beta-adrenoblocker (bisoprolol, 5–10 mg daily), ACE inhibitor (ramipril or perindopril, 5–10 mg daily) and statin (atorvastatin, 40 mg daily). Observation period was 12 months. The proposed complex approach to drug therapy strategy has led to improving life quality, increasing distance of painless walking, raising ankle-brachial index, decreasing intima-media complex, significant reducing total cholesterol, low density lipoproteins and triglycerides levels of the blood. Luckily, the above therapy was well tolerated by patients and no serious adverse effects of treatment were seen.

Key words: *chronic ischemic heart disease, peripheral arterial disease, drug treatment, antithrombotic therapy, statins.*

Адрес для переписки:

Алексей Александрович Ханюков
49027, Днепропетровск, пл. Октябрьская, 2

УДК 616.12-008.331.1-056.52:612.017.1

О.М. Ковальова, Н.М. Герасимчук, Н.А. Сафаргаліна-Корнілова*Харківський національний медичний університет*

Вплив надмірної маси тіла та ожиріння на рівень 8-ізопростану, активність супероксиддисмутази і каталази у пацієнтів з гіпертонічною хворобою

АНОТАЦІЯ

Визначено вплив надмірної маси тіла та ожиріння на стан прооксидантної та антиоксидантної систем на підставі аналізу рівня 8-ізопростану, активності супероксиддисмутази (СОД) та вмісту каталази у 100 пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ) та у 16 практично здорових осіб.

Встановлено, що у пацієнтів з ГХ, надмірною масою тіла та ожирінням у міру прогресування артеріальної гіпертензії та збільшення маси тіла достовірно підвищується рівень 8-ізопростагландину- $F_{2\alpha}$ (8-ізопростану) у сироватці крові, що є чутливим маркером оксидантного стресу (ОС). Це може свідчити про формування ОС при ГХ.

Активність антиоксидантних ферментів, здебільшого СОД, була максимально достовірно зменшена в осіб з АГ 2-го та 3-го ступеня та ожирінням 2-го й 3-го ступеня, що було ознакою зниження активності антиоксидантної системи.

Ключові слова:

гіпертонічна хвороба, оксидантний стрес, 8-ізопростан, супероксиддисмутаза, каталаза.

Серцево-судинна патологія займає основне місце серед причин захворюваності і смертності населення. Важливе значення у виникненні кардіальних і церебральних порушень відіграють такі чинники, як надмірна маса тіла та ожиріння.

Підставою для занепокоєності медичної громадськості служить положення про те, що ожиріння запускає за типом тригерного механізму лавину серцево-судинних, запальних, ниркових, метаболічних, протромботичних ускладнень, які є основою таких станів, як артеріальна гіпертензія (АГ), ішемічна хвороба серця (ІХС), серцева недостатність, інсульт, цукровий діабет (ЦД), ниркова недостатність, раптова смерть.

Загальноновизнано, що зростання частоти ожиріння серед населення розвинених країн набуває загрозливих темпів, тому це явище порівнюють з епідемією [19, 20, 26]. В епідеміологічних дослідженнях встановлено значну кореляцію між індексом маси тіла (ІМТ), окружністю талії та рівнем артеріального тиску (АТ) [16, 21, 22]. Імовірність розвитку АГ в осіб з надмірною масою тіла на 50% вища, ніж у людей з нормальною масою тіла [15].

Незважаючи на наявність експериментальних та клінічних доказів взаємного обтяження АГ та ожиріння, механізми формування патофізіологічних наслідків

такого сполучення залишаються недостатньо вивченими. Серед чинників, що беруть участь у патогенезі АГ, індукованої ожирінням, розглядають такі: активація симпатико-адреналової, ренін-ангіотензинової систем; дисбаланс вазоконстрикторної та вазодилататорної відповіді на стимули; системне запалення; порушення синтезу адипокінів [10, 13, 23].

Для пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ) характерні виражена активація продукції вільних радикалів і формування стану оксидантного стресу (ОС) [25]. На сучасному етапі під цим терміном розуміють стан, при якому кількість вільних радикалів, що утворюються в організмі, істотно перевищує активність ендогенних антиоксидантних систем, які забезпечують їхню елімінацію [2, 4, 7, 8, 24]. До вільних радикалів належать сполуки, що містять неспарені електрони і мають значно більшу реакційну здатність щодо їхніх нерадикальних аналогів [3].

Визначення ОС ґрунтується на комплексному вивченні прооксидантного стану (продукти перекисного окиснення ліпідів – ПОЛ) та ступеня антиоксидантного захисту організму за рівнем супероксиддисмутази (СОД), каталази та інших показників [11]. Сучасним методом оцінки розвитку ОС є визначення в плазмі крові рівня вільнорадикального окиснення арахідонової кислоти

8-ізопростогландину $F_{2\alpha}$ (8-ізопростану) як чутливого та специфічного маркера підвищення ПОЛ в організмі. Натепер існують малочислені дослідження 8-ізопростану при кардіальній та поєднаній патології.

Мета дослідження – визначити вплив надмірної маси тіла і ожиріння на стан прооксидантної та антиоксидантної систем на підставі аналізу рівня 8-ізопростану і активності СОД та вмісту каталази у пацієнтів з ГХ.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 100 пацієнтів з ГХ та 16 практично здорових осіб. Вік хворих в обстеженій вибірці склав від 32 до 70 років (середній вік – $54,5 \pm 0,9$ року) та суттєво не відрізнявся від такого в контрольній групі ($43,7 \pm 14,2$ року). Жінок було 81 (81%), чоловіків – 19 (19%). В групі здорових осіб було 8 (50%) чоловіків та 8 (50%) жінок. Хворі проходили обстеження на базі терапевтичного відділення міської клінічної лікарні № 11 м. Харкова.

Верифікацію діагнозу, визначення стадії та ступеня ГХ проводили на підставі результатів клініко-анамнестичного та лабораторно-інструментального досліджень з використанням критеріїв, рекомендованих Українським товариством кардіологів (2007 р.) та Європейським товариством гіпертензії/Європейським товариством кардіології (ESH/ESC 2007 р.) [12].

В дослідження не включали пацієнтів з вторинною АГ, супутньою онкопатологією, гострими та хронічними запальними захворюваннями і ЦД.

До включення в дослідження усі хворі протягом останнього року нерегулярно приймали антигіпертензивні препарати.

Тривалість ГХ коливалася від 1 міс до 30 років і в середньому становила $9,0 \pm 0,7$ року.

За рівнем АТ обстежені були розподілені таким чином: 18% – з ГХ 1-го ступеня, 27% – 2-го, 55% – 3-го. Залежно від ураження органів-мішеней: ГХ I стадії діагностовано у 4 (4%) хворих, II – у 80 (80%), III – у 16 (16%).

Рівень 8-ізопростану визначали в умовах стаціонару у 34 пацієнтів віком від 30 до 65 років (середній вік – $55,3 \pm 1,3$ року) з ГХ 1-3-го ступеня, котрим раніше не проводили регулярну антигіпертензивну терапію. В контрольну групу увійшли 10 практично здорових осіб, які не відрізнялись за статтю та віком від хворих основної групи.

Окрім стандартного обстеження, для визначення наявності надмірної маси тіла та ступеня ожиріння, а також типу розподілу жирової тканини вимірювали антропометричні показники (зріст, маса тіла, окружність талії та стегон) з визначенням індексу маси тіла (ІМТ), індексу об'єм талії/об'єм стегон (ОТ/ОС).

У 55 обстежених була надмірна маса тіла, із 45 пацієнтів ожиріння 1-го ступеня виявлено у 14 (ІМТ $30\text{--}34,9$ кг/м²), 2-го – у 22 (ІМТ $35\text{--}39,9$ кг/м²), 3-го – у 9 (ІМТ понад 40 кг/м²).

Активність СОД і каталази визначали біохімічним методом. Отримані дані виражали в мккатал/л [1, 5].

Рівень 8-ізопростану (8-iso-Pg $F_{2\alpha}$) у сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням наборів реагентів «Isoprostane (8-iso-Pg $F_{2\alpha}$) Serum, Tissue

ELISA Kit, Bio Assay™» (виробництво «US Biological», США). Отримані дані виражали в пг/мл.

Результати досліджень були оброблені на персональному комп'ютері за допомогою професійного пакета статистичного аналізу даних «Statistica», версія 6.0, з обчисленням параметрів описової статистики: середніх величин (Mean), середньоквадратичного відхилення SD (standard deviation) та стандартної помилки середньої величини SE (standard error). Відповідність даних нормальному розподілу Гауса виявляли при візуальному аналізі категоризованих графіків «Бокса–Вискера» (Box & Whisker Plot). Аналіз взаємозв'язків сукупності даних проводили на підставі оцінки величини коефіцієнту кореляції Пірсона (r) для параметрів, що характеризувались нормальним розподілом. Достовірність відмінностей між середніми значеннями показників у різних групах виявляли за допомогою t-тесту Стюдента (при нормальному розподілі даних). Різницю між сукупностями порівнюваних даних визнавали достовірною при рівні статистичної значущості (p), що менше за 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення

В обстежених виявлено достовірне зниження активності СОД (у понад 1,17 разу, або на 15%) порівняно з показниками в контрольній групі ($p < 0,05$) (рис. 1).

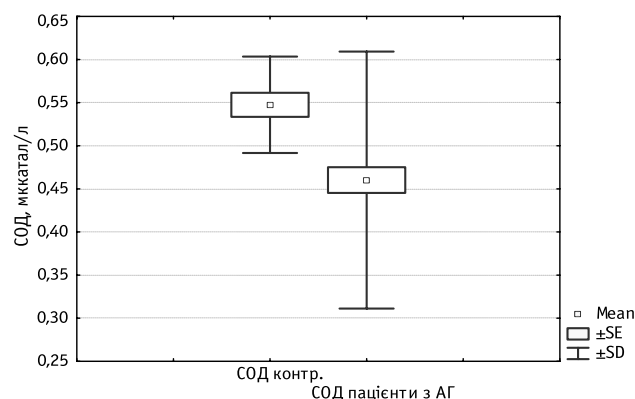


Рис. 1. Активність СОД у пацієнтів з ГХ та в осіб контрольної групи

Зміни активності каталази в обстежених порівняно з нормотензивними особами не виявлено (рис. 2).

У хворих із різним ступенем АГ відзначено тенденцію до зниження активності СОД: за 1-го ступеня на 13% ($p > 0,05$), за 2-го та 3-го ступеня – на 16,7 та 14,8% відповідно порівняно з показниками в осіб контрольної групи ($p < 0,05$).

При визначенні рівня каталази у хворих за ступенем АГ не виявлено вірогідних розбіжностей порівняно з показниками контрольної групи, але встановлено тенденцію до його зниження у пацієнтів з АГ 3-го ступеня на 3,6% ($p > 0,05$). Звертала увагу також тенденція до підвищення активності останнього показника у пацієнтів з АГ 1-го та 2-го ступеня (на 5% проти показників в осіб контрольної групи; $p > 0,05$) (табл. 1).

За даними визначення активності останніх показників залежно від ІМТ (табл. 2) встановлено, що активність СОД у пацієнтів з ожирінням характеризувалася досто-

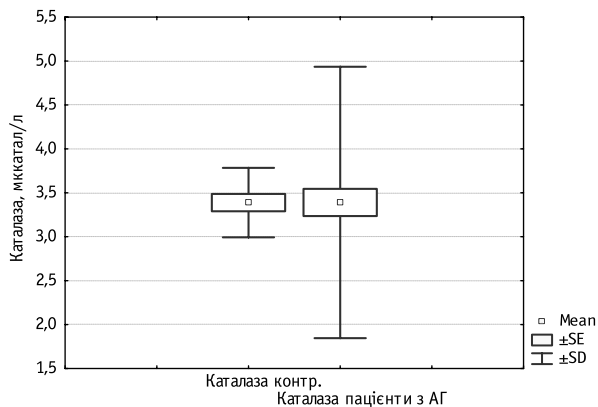


Рис. 2. Активність каталази у пацієнтів з ГХ та в осіб контрольної групи

вірним зниженням (в 1,22 разу, або на 18,6%) порівняно з показниками в осіб контрольної групи ($p < 0,05$).

У пацієнтів з ГХ та ожирінням 1-го (на 13%), 2-го та 3-го ступенів (на 22,3%) в порівнянні з показниками в осіб контрольної групи спостерігали достовірне зниження активності СОД ($p < 0,05$), а також тенденцію до зниження активності СОД в групі хворих з надмірною масою тіла.

При визначенні рівня каталази не було виявлено вірогідних розбіжностей як у групі хворих з надмірною масою тіла, так і з ожирінням. Але у пацієнтів з ГХ і ожирінням 3-го ступеня встановлено максимальну тенденцію до зниження активності останнього показника (на 12,5%) порівняно з показниками в осіб контрольної групи та, навпаки, відзначено тенденцію до підвищення рівня каталази у

Таблиця 1

Активність СОД та каталази у пацієнтів з АГ різного ступеня (Mean±SD)

Показник	СОД, мккатал/л	Каталаза, мккатал/л
Контроль (n=16)	0,54±0,05	3,388±0,39
Пацієнти з АГ (n=100)	0,46±0,14*	3,389±1,54
АГ 1-го ступеня (n=18)	0,47±0,22	3,53±2,02
АГ 2-го ступеня (n=27)	0,45±0,13*	3,54±1,57
АГ 3-го ступеня (n=55)	0,46±0,12*	3,26±1,35

Примітка. Тут і в табл. 2: * – $p < 0,05$ достовірність різниці порівняно з показниками в осіб контрольної групи.

Таблиця 2

Активність СОД та каталази у пацієнтів з ГХ залежно від значень збільшення маси тіла (Mean±SD)

Показник	СОД, мккатал/л	Каталаза, мккатал/л
Контроль (n=16)	0,54±0,05	3,388±0,39
Пацієнти з ГХ і надмірною масою тіла (n=55)	0,47±0,17	3,45±1,63
Пацієнти з ГХ і ожирінням (n=45)	0,44±0,11*	3,31±1,44
Ожиріння 1-го ступеня (n=14)	0,47±0,11*	3,45±1,33
Ожиріння 2-го ступеня (n=22)	0,42±0,12*	3,36±1,59
Ожиріння 3-го ступеня (n=9)	0,42±0,10*	2,96±1,32

пацієнтів з ГХ і надмірною масою тіла та ожирінням 1-го ступеня.

Тенденцію до підвищення рівня каталази у пацієнтів з ГХ 1-го та 2-го ступеня з надмірною масою тіла та ожирінням 1-го ступеня порівняно з показниками в осіб контрольної групи можна пояснити активацією антиоксидантного захисту на тлі вираженого напруження ОС. Але у пацієнтів з ГХ 3-го ступеня та ожирінням 3-го ступеня відзначено максимальне підвищення рівня 8-ізопростану як чутливого маркера ОС та виснаження активації антиоксидантного захисту.

Таким чином, у пацієнтів з ГХ і ожирінням мало місце зниження активності антиоксидантної системи.

У пацієнтів з ГХ і надмірною масою тіла та ожирінням за даними аналізу ОС виявлено достовірне підвищення в сироватці крові вмісту 8-ізопростану порівняно з показниками в осіб контрольної групи ($17,15 \pm 3,12$ та $1,41 \pm 0,81$ пг/мл відповідно; $p < 0,05$). При цьому рівень 8-ізопростану у пацієнтів з ГХ в 12,16 разу перевищував показник в осіб контрольної групи.

Вміст 8-ізопростану в сироватці крові обстежених з АГ різного ступеня та в осіб контрольної групи представлено в табл. 3.

Таблиця 3

Вміст 8-ізопростану в пацієнтів з ГХ і АГ різного ступеня та в осіб контрольної групи (Mean±SD)

Показник	Контр-роль (n=10)	Обстежені з АГ (n=34)		
		1-го ступеня (n=8)	2-го ступеня (n=8)	3-го ступеня (n=18)
8-ізопростан, пг/мл	1,41±0,81	4,48±1,56*	10,02±2,8* ^Δ	25,94±12,2* ^{Δ#}

Примітка: * – достовірність різниці порівняно з показниками в осіб контрольної групи ($p < 0,001$); ^Δ – $p < 0,001$ порівняно з показниками у пацієнтів з АГ 1-го ступеня; [#] – $p < 0,01$ порівняно з показниками у пацієнтів з АГ 2-го ступеня.

У сироватці крові пацієнтів з ГХ залежно від рівня АТ виявлено статистично достовірне підвищення вмісту 8-ізопростану: в 3,17 разу – в осіб з АГ 1-го ступеня, в 7,1 разу – 2-го та в 18,4 разу – 3-го ступеня порівняно з показниками в осіб контрольної групи ($p < 0,001$). У пацієнтів з АГ 3-го ступеня останній показник перевищував аналогічний у 5,8 ($p < 0,001$) та у 2,59 разу ($p < 0,01$) відповідно у пацієнтів з АГ 1-го та 2-го ступеня. У пацієнтів з АГ 2-го ступеня вміст 8-ізопростану був на 123,7% вищий порівняно з таким у хворих з АГ 1-го ступеня, а в осіб з АГ 3-го ступеня його вміст на 158,9% перевищував аналогічний у пацієнтів з АГ 2-го ступеня.

Для аналізу впливу збільшення маси тіла на головний маркер ОС були виділені групи хворих з надмірною масою тіла та ожирінням (табл. 4).

Вміст 8-ізопростану достовірно підвищувався як у пацієнтів з ГХ і надмірною масою тіла, так і з ожирінням порівняно з показниками в осіб контрольної групи (в 8,6 та в 19,6 разу відповідно; $p < 0,001$). При ожирінні достовірно підвищувався вміст 8-ізопростану в сироватці крові (в

Таблиця 4

Вміст 8-ізопростану у пацієнтів з ГХ залежно від збільшення маси тіла (Mean±SD)

Показник	Контроль (n=10)	Обстежені з ГХ	
		Надмірна маса тіла (n=23)	Ожиріння (n=11)
8-ізопростан, пг/мл	1,41±0,81	12,13±9,05*	27,63±14,4* ^Δ

Примітка: * – достовірність різниці порівняно з показниками в осіб контрольної групи ($p < 0,001$); ^Δ – $p < 0,001$ порівняно з показниками у пацієнтів з АГ і надмірною масою тіла.

2,27 разу) порівняно з показником у хворих з надмірною масою тіла ($p < 0,001$), що свідчило про формування при ГХ стану ОС.

Посилення ОС при ГХ у комбінації з надмірною масою тіла або ожирінням має важливе значення для пояснення агрегації серцево-судинних захворювань у пацієнтів цієї категорії. Незважаючи на переконливі дані епідеміологічних досліджень, які свідчать про велику кількість випадків ІМ та інсульту у осіб з ожирінням, патофізіологічні механізми взаємозв'язку ожиріння та серцево-судинних захворювань не до кінця виявлено. Останніми роками встановлено, що гіперкоагуляція корелює з ІМТ і співвідношенням об'єму талії до об'єму стегон. Ожиріння супроводжується високим рівнем фактора УІІ антигену, фібриногену, плазміногену та PAI-1 активності [14, 17].

Зв'язувальною ланкою між ожирінням та порушенням гомеостазу виступає ОС. Встановлено взаємозв'язок вісцеральних або андройдних ознак ожиріння та стійкої активації тромбоцитів і прооксидантних систем, причому останні порушення можуть бути частково усунуті шляхом зменшення маси тіла.

G. Desideri та C. Ferry виявили достовірне підвищення рівня 8-ізопростану в пацієнтів з ожирінням порівняно з особами без нього [18]. Цей показник в дослідженій когорті асоціювався з підвищеним рівнем СД 40 L, який є трансмембранним протеїном із сімейства фактора некрозу пухлин. СД 40 L перебуває в неактивному стані на тромбоцитах, але під час їхньої стимуляції швидко активізується та експресується на поверхні тромбоцитів. Це дослідження розкриває один із механізмів формування тромбоцитарного стану при ожирінні. Ще один важливий висновок зроблено в дослідженні G. Desideri та C. Ferry (2003): в осіб з ожирінням, які протягом 16 тиж обмежували калорійність своєї їжі, спостерігали зменшення маси тіла. Рівень СД 40 L та вміст 8-ізопростану знижувалися паралельно із зменшенням ІМТ.

Висновки

1. У пацієнтів з ГХ і надмірною масою тіла та ожирінням у міру прогресування АГ та збільшення маси тіла достовірно підвищується вміст 8-ізопростагландину-F2 α (8-ізопростану) у сироватці крові, який є чутливим маркером ОС, що може свідчити про формування при ГХ стану ОС.

2. Активність антиоксидантних ферментів і, зокрема, СОД була максимально достовірно знижена в осіб з АГ

2-го та 3-го ступеня та ожирінням 2-го й 3-го ступеня, що можна трактувати як зниження активності антиоксидантної системи.

Список літератури

1. Арутюнян А.В. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма / А.В. Арутюнян, Е.Е. Дубинина, Н.Н. Зыбина. – СПб, 2000. – С. 44–49.
2. Активность внутриклеточных антиоксидантных ферментов у больных гипертонической болезнью / С.А. Ельчанинова, Л.П. Галактионова, Н.В. Толмачева [и др.] // Терапевт. арх. – 2000. – № 4. – С. 51–53.
3. Барабой В.А. Биоантиоксиданты / Барабой В.А. – К., 2006. – 461 с.
4. Казимирко В.К. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия / Казимирко В.К., Мальцев В.И., Бутылин В.Ю. – К.: Морион, 2007. – 160 с.
5. Калашніков В.Н. Довідник по клініко-біохімічній лабораторній діагностиці / В.Н. Калашніков. – Мінськ: Білорусь, 2000. – Т. 1. – 400 с.
6. Ковалева О.Н. Апоптоз и сердечно-сосудистые заболевания (обзор литературы) / О.Н. Ковалева, Т.В. Ащеулова // Журн. АМН України. – 2001. – № 4. – С. 660–669.
7. Ковалева О.Н. Роль оксидативного стресса в кардиоваскулярной патологии / О.Н. Ковалева, А.Н. Беловол, М.В. Заика // Журн. АМН України. – 2005. – Т. 11, № 4. – С. 660–670.
8. Ковалева О.Н. Оценка вазоактивного пула оксида азота и состояние антиоксидантной системы у больных артериальной гипертензией с сопутствующим ожирением / О.Н. Ковалева, А.В. Демиденко // Медицина сегодня и завтра. – 2007. – № 2. – С. 64–66.
9. Лужников Е.Р. Гибель клетки (апоптоз) / Е.Р. Лужников, В.Ю. Амбросимов. – М.: Медицина, 2001. – 192 с.
10. Ожиріння в практиці кардіолога та ендокринолога / О.М. Біловол, О.М. Ковальова, С.С. Попова, О.Б. Тверетінов. – Т.: ТДМУ, Укрмедкнига, 2009. – 616 с.
11. Оксидативний стрес. Прооксиданти та антиоксиданти / Є.Б. Менцікова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков [та ін.]. – М.: Соова, 2006. – 553 с.
12. 2007 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension / J. Hypertension. – 2007. – Vol. 25. – P. 1105–1187.
13. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in ascular endothelial cell / H. Chen, M. Montagnani, T. Funahashi [et al.] // J. Biol. Chem. – 2003. – Vol. 278. – P. 45021–45026.
14. Alessai M.C. Fat cell function and fibrinolysis / M.C. Alessai, P. Morange, I. Juhan-Vague // Horm. Metab. Res. – 2000. – Vol. 35. – P. 504–508.
15. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertension participants in the Framingham study: a cohort study / R.S. Vasan, M.G. Larson, S. Leip [et al.] // Lancet. – 2001. – Vol. 358. – P. 1682–1686.

16. Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia / C.D. Brown, M. Higgins, K.A. Donato [et al.] // *Obes. Res.* – 2000. – Vol. 8. – P. 605–619.
17. Chu N.F. Plasma insulin, leptin and soluble TNF receptors levels in relation to obesity – related atherogenic and thrombogenic cardiovascular disease factors among men / N.F. Chu, D. Spiegelman, G.S. Hotamisligil [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2001. – Vol. 157. – P. 495–503.
18. Decideri G. Effects of obesity and weight loss on soluble CD 40 L levels / G. Decideri, C. Ferry // *JAMA*. – 2003. – Vol. 289. – P. 1781–1782.
19. Eckel R.H. The metabolic syndrome / R.H. Eckel, G.M. Grundy, P.Z. Zimmet // *Lancet*. – 2005. – Vol. 365. – P. 1415–1428.
20. Haffner S., Taegtmeuer H. Epidemic obesity and the metabolic syndrome / S. Haffner, H. Taegtmeuer // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – P. 1541–1545.
21. Impact of body weight on blood pressure with a focus on sex differences: the Tromso Study / T. Wilsgaard, H. Schimer, E. Arnesen [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 160 (18). – P. 2847–2853.
22. Impact of waist circumference on the relationship between blood pressure and insulin: the Quebec Health Survey / P. Poirier, Mauriege P. [et al.] // *Hypertension*. – 2005. – Vol. 45. – P. 363–367.
23. Rahmonni K. New insights into Mechanisms Hypertension. – 2005. – Vol. 45. – P. 9–14.
24. Romero J.C. Role of angiotensin and oxidative stress in essential hypertension / J.C. Romero, J.F. Reckelhoff // *Hypertension*. – 1999. – Vol. 34 (part 2). – P. 943–949.
25. Superoxide excess in hypertension and aging: a common cause of endothelial dysfunction / C.A. Hamilton, M.J. Brosnan, M. McIntyre [et al.] // *Hypertension*. – 2001. – Vol. 37. – P. 529–534.
26. World Health Organisation. Obesity: preventing and managing the global epidemic / Report of WHO consultation // *Wkly. Meth. Org. Techn. Ser.* – 2000. – Vol. 894. – P. 1.

Влияние избыточной массы тела и ожирения на уровень 8-изопростана, активность супероксиддисмутазы и каталазы у пациентов с гипертонической болезнью

О.Н. Ковалева, Н.Н. Герасимчук, Н.А. Сафаргалина-Корнилова

РЕЗЮМЕ. Определено влияние избыточной массы тела и ожирения на состояние прооксидантной и антиоксидантной систем на основе определения содержания 8-изопростана, активности супероксиддисмутазы (СОД) и уровня каталазы у 100 пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) и у 16 практически здоровых лиц.

Установлено, что у пациентов с ГБ, избыточной массой тела и ожирением по мере прогрессирования артериальной гипертензии и увеличения массы тела достоверно повышается содержание в сыворотке крови 8-изопростагландин $F_{2\alpha}$ (8-изопростан) как чувствительного маркера оксидантного стресса (ОС), что свидетельствует о формировании ОС при ГБ.

Активность антиоксидантных ферментов, в основном СОД, была максимально достоверно снижена у лиц с АГ 2-й и 3-й степени и ожирением 2-й и 3-й степени, что можно трактовать как снижение активности антиоксидантной системы.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, оксидантный стресс, 8-изопростан, супероксиддисмутаза, каталаза.

Influences of overweight and obesity on blood plasma 8-isoprostane levels and antioxidant enzyme activity in patients with arterial hypertension

O.M. Kovalyova, N.M. Gerasimchuk, N.A. Safargalina-Kornilova

SUMMARY. The aim of the study was to investigate influences of overweight and obesity on the prooxidant and antioxidant system, by estimating 8-isoprostane contents, superoxidedismutase (SOD) activity and catalase level in the patients with arterial hypertension. Altogether 100 patients with hypertensive disease (HD) and 16 essentially health persons (control) were examined. With arterial hypertension progression and increasing overweight and obesity, the patients showed a significant increase in blood serum concentration of 8-isoprostaglandin $F_{2\alpha}$ (8-isoprostane), a sensitive marker of oxidative stress. The latest data can reflect formation of oxidant stress in arterial hypertension. Activity as antioxidant enzymes, superoxidedismutase was basically the most significantly reduced in patients with hypertension 2nd and 3rd degrees of obesity and the 2nd and 3rd degrees, which is interpreted as a decrease in activity of antioxidant system.

Key words: arterial hypertension, oxidant stress, 8-isoprostane, superoxidedismutase, catalase.

Адреса для листування:

Ніна Миколаївна Герасимчук

61001, Харків, вул. Плеханівська, 42А, кв. 62

УДК 616.379-008.64-053.9:612.115

О.В. Коркушко ¹, Е.В. Луговський ², В.Б. Шатило ¹, Т.М. Платонова ², В.О. Іщук ¹,
С.С. Наскалова ¹, Н.С. Наумчук ¹

¹ ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ

² Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, Київ

Вікові особливості порушень системи гемостазу в осіб з інсулінорезистентністю

АНОТАЦІЯ

Інсулінорезистентність (ІР) підвищує ризик тромбоутворення за рахунок посилення коагуляційних факторів, зниження концентрації фізіологічних антикоагулянтів та пригнічення фібринолізу, про що свідчить висока активність інгібітора активатора плазміногену 1-го типу (РАІ-1). Для залежних від віку змін системи гемостазу характерним є підвищення активності системи згортання крові та зниження активності фібринолітичної системи. Внаслідок цього формується стан гіперкоагуляції крові, який є однією з головних причин підвищення частоти тромботичних ускладнень в літньому віці.

Досліджено показники різних ланок системи гемостазу в осіб середнього та похилого віку без ІР та з ІР. Встановлено, що у людей середнього і похилого віку стан ІР призводить до посилення спонтанної та адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів. У осіб середнього віку з ІР відзначено підвищення вмісту антитромбіну ІІІ, що свідчить про компенсаторну активацію системи природних антикоагулянтів. У людей середнього віку з ІР рівень протеїну С нижчий, ніж в обстежених без ІР, що обумовлює підвищену коагуляцію крові. У пацієнтів обох вікових груп з ІР не виявлено додаткового підвищення рівня D-димеру в крові, що свідчить про недостатню активацію фібринолізу за зниженої чутливості до інсуліну. В осіб обох вікових груп з ІР підвищений рівень РАІ-1, що призводить до зниження активності фібринолізу і є чинником ризику розвитку тромбозів.

Ключові слова:

гемостаз, вікові особливості, інсулінорезистентність.

Виявлення інсулінорезистентності (ІР) і предіабетичних порушень вуглеводного обміну є важливим завданням для широкого кола фахівців, що обумовлено великою поширеністю цих патологічних станів. За оцінкою дослідників, у 2011 р. у світі налічувалось 285 млн хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу та 344 млн осіб з предіабетом, основою яких є ІР і відносна функціональна недостатність інсулярного апарату підшлункової залози [14]. В епідеміологічних дослідженнях встановлено, що предіабетичні порушення вуглеводного обміну передують виникненню не лише ЦД 2-го типу, а й ішемічної хвороби серця (ІХС), гіпертонічної хвороби (ГХ) та їхніх ускладнень, які є основними причинами підвищеної інвалідності і смертності.

З ІР пов'язано виникнення та прогресування залежних від віку захворювань, доведено розвиток зрушень гемостазу в бік підвищення тромбоутворення, з чим пов'язують високу серцево-судинну захворюваність та

смертність при порушеннях вуглеводного обміну [22]. Так, Sakkinen та співавтори в осіб з ІР виявили підвищення вітаміну К-залежних коагуляційних факторів (ІІ, VII, IX, X) [11]. В одному з досліджень встановлено, що чутливість до інсуліну має зворотний зв'язок з концентрацією фізіологічних антикоагулянтів – протеїну S і протеїну C [17]. Вміст обох білків підвищений в осіб з високою активністю інгібітора активатора плазміногену 1-го типу (РАІ-1), що виступає механізмом протидії гіпофібринолізу, який виявляє у разі резистентності до інсуліну. В той же час дослідники довели, що фібриноген, АІ та D-димер не мають міцного зв'язку з метаболічними чинниками ризику [11].

В популяційному дослідженні ARIC A. Festa та співавтори виявили підвищення вмісту фібриногену, фактора VIII і фактора Віллебранда при ІР, особливо в осіб з порушеною толерантністю до глюкози (ПТГ) та наявністю ЦД 2-го типу [22].

В дослідженні Framingham Offspring Study оцінювали зв'язок між рівнем інсуліну натще і гемостатичними факторами в осіб з нормальною та порушеною толерантністю до глюкози. Середні рівні фактора Віллебранда, фактора VII, PAI-1 і тканинного активатора плазміногену (t-PA) підвищувались паралельно із зростанням рівня інсуліну [13], що свідчить про активацію у них процесів коагуляції та фібринолізу.

За даними дослідження встановлено, що маркери синдрому IP корелюють з підвищенням рівня інгібіторів фібринолізу. Зниження фібринолізу внаслідок підвищення PAI-1 може призводити до накопичення фібрину та формування тромбів. У хворих на ЦД з IP виявлено підвищення концентрації PAI-1 в плазмі крові з пригніченням фібринолізу [16]. Це вказує на те, що резистентність до інсуліну асоціюється з високим атеротромботичним ризиком [18].

Не менш важливе значення в порушенні гемостазу відіграє функціональний стан тромбоцитів. Агрегаційна активність кров'яних пластинок та їхня чутливість до проагрегантів чинять істотний вплив на стан кровотоку на рівні мікроциркуляторного русла. Тромбоцити людини мають інсулінові рецептори, через які відбувається регуляція їхньої функції [26]. За результатами досліджень, проведених *in vivo* та *in vitro*, зроблено висновок, що інсулін у фізіологічних концентраціях пригнічує агрегацію тромбоцитів у здорових осіб без ожиріння [15]. *In vivo* інсулін гальмує колаген-індуковану агрегацію тромбоцитів за відсутності ожиріння, але не дає такого ефекту при ожирінні. Крім того, в осіб без ожиріння введення інсуліну достовірно підвищує концентрацію цГМФ у тромбоцитах, чим сприяє інактивації тромбоцитів після адгезії.

IP справляє як прямий вплив на функціональний стан тромбоцитів, так і опосередкований – через розвиток атерогенної дисліпідемії та ендотеліальної дисфункції. Гіперактивність і гіперагрегабельність тромбоцитів відіграють важливу роль у розвитку тромботичних ускладнень у хворих на ЦД 2-го типу, в яких тромбоцити мають знижену чутливість до гальмівного впливу інсуліну на агрегацію. Тому IP призводить до швидкої активації процесу агрегації тромбоцитів. Крім того, у хворих на ЦД 2-го типу тромбоцити легше з'єднуються із судинним ендотелієм, ніж у здорових осіб.

Важливим інтегральним показником реологічних властивостей крові є її в'язкість. Основними чинниками, що створюють феномен в'язкості крові, є об'ємна концентрація еритроцитів, властивості і склад плазми, клітинна агрегація і деформованість клітинних елементів [7]. Головними чинниками, що визначають в'язкість крові на рівні мікроциркуляторного русла, є об'ємна концентрація і функціональний стан еритроцитів. Від їхньої агрегаційної активності і деформованості залежить здатність еритроцитів підтримувати гомогенний кровотік у капілярному руслі для доставки кисню тканинам. Здатність еритроцита змінювати свою форму у відповідь на деформуюче зусилля визначає його деформованість, яка значною мірою залежить від стану мембрани. Еластичність мембрани визначає її опір деформаціям, у той час як

в'язкість мембрани характеризує опір швидкості деформації. Зменшення деформованості еритроцитів відбувається у разі зміни ліпідного спектра мембран і перш за все за порушення співвідношення холестерин/ фосфоліпиди, а також за наявності продуктів пошкодження мембрани в результаті активації процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). Відзначено достовірний кореляційний зв'язок між погіршенням деформованості еритроцитів і маркерами метаболічного синдрому (індекс маси тіла (ІМТ), артеріальний тиск (АТ), рівень глюкози за даними глюкозотолерантного тесту (ГТТ), атерогенна дисліпідемія) [21]. Деформованість еритроцитів знижується внаслідок абсорбції на поверхні еритроцитарних мембран білків плазми крові, передусім фібриногену, змін мембран самих еритроцитів, зниження поверхневого заряду еритроцитарної мембрани, порушень форми еритроцитів та складу плазми (концентрації білків, ліпідного спектра, рівня загального холестерину, фібриногену, гепарину).

Необхідно підкреслити, що частота тромботичних серцево-судинних захворювань підвищується з віком, що загострює важливість клінічної проблеми «старіння та тромбозів» [27]. Для залежних від віку змін системи гемостазу характерним є підвищення активності зсідання крові та зниження активності фібринолітичної системи [6]. Внаслідок цього формується стан гіперкоагуляції крові, що є однією з головних причин підвищення частоти тромботичних ускладнень в похилому і старечому віці.

В осіб літнього віку зростають в'язкість крові, агрегаційна й адгезивна активність тромбоцитів [5]. Ці вікові зміни поглиблюються при моделюванні впливу на організм стресових чинників. Так, у разі введення адреналіну в молодих людей спостерігали незначне підвищення в'язкості крові, тоді як в осіб старших 60 років – її достовірне зростання. Поряд з цим в осіб старшого віку посилювались процеси зсідання крові (зменшувався час рекальцифікації плазми, підвищувалася толерантність плазми до гепарину, зростала тромбопластинова активність крові). В осіб похилого та старечого віку більшою мірою, ніж у молодих, при введенні адреналіну скорочувався час реакції і час утворення згустка [6], що свідчить про підвищення коагуляційних властивостей крові у старшому віці.

У попередніх дослідженнях було встановлено, що в процесі старіння зростає концентрація фактора VII, фактора VIII, фібриногену, кожен з яких підвищує ризик венозних тромбозів і серцево-судинних ускладнень [25]. Однак і в нормі ці білки-прокоагулянти, як правило, наявні в плазмі крові у великій кількості, а тому патофізіологічне значення незначного підвищення їхнього вмісту з віком залишається невизначеним. При цьому в осіб літнього віку не відзначено пропорційного підвищення концентрації в крові фізіологічних антикоагулянтів – протеїну С, протеїну S та антитромбіну [24].

В одному з досліджень встановлено підвищення з віком вмісту молекулярних маркерів генерації тромбіну [10]. Зокрема, підвищений рівень протромбінового фрагменту 1+2 (Ф1+2), виявлений в осіб похилого віку,

свідчить про наявність надмірної активності фактора Ха в плазмі крові. Вміст інших молекул протромботичних маркерів (наприклад, фібринопептиди А і В, тромбін-антитромбіновий комплекс) з віком теж підвищується. Підвищення факторів коагуляції при старінні може бути пов'язано з механізмами генного регулювання активності факторів зсідання крові. В організмі людини виявлено два генетичні елементи (AE5V і AE3V), які зумовлюють вікове підвищення фактора IX [12]. Елементи, що контролюють вікову експресію генів, виявлено в гені антикоагулянта – протеїну С [28].

Стан фібринолітичної системи змінюється в процесі старіння в бік зниження її активності, що вважають одним із чинників високого ризику тромбозу. Про це свідчить збільшення тривалості лізису еуглобуліну і підвищення в крові концентрації PAI-1, головного регулятора фібринолізу [23]. В той же час з віком у здорових людей зростає концентрація D-димеру в плазмі крові [19], що віддзеркалює підвищений лізис фібрину, який посилено утворюється внаслідок активації гемокоагуляції.

Щодо вікових аспектів впливу ІР на стан гемостазу у осіб з предіабетом, то вони в літературі висвітлені недостатньо. У зв'язку з цим метою нашого дослідження було визначення змін показників гемостазу в пацієнтів середнього та похилого віку за наявності у них ІР порівняно з показниками у здорових осіб без ІР.

Матеріали і методи дослідження

Клінічне дослідження проведено відповідно до законодавства України і принципів Гельсінської декларації з прав людини. Своє добровільне рішення на участь у дослідженні пацієнт підтверджував підписом у формі інформованої згоди.

До участі в дослідженні проводили відбір осіб, в яких не було хронічних захворювань серцево-судинної системи (ІХС: стенокардії напруження III та IV ФК, артеріальної гіпертензії 2-го та 3-го ступеня, серцевої недостатності II–IV ФК за класифікацією NYHA, клінічно значущих порушень серцевого ритму), хронічних захворювань ЦНС, гострих та хронічних захворювань дихальної системи, хронічних захворювань нирок та печінки, захворювань системи крові, системних захворювань сполучної тканини, онкологічних захворювань, ЦД 1-го та 2-го типів та іншої ендокринної патології, гострих інфекційних захворювань, варикозної хвороби вен нижніх кінцівок, хронічного тромбофлебіту.

Пацієнтів було госпіталізовано в загальноотерапевтичне відділення клініки ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» і проведено загальноклінічне обстеження з метою виключення вищенаведених патологічних станів.

На підставі визначення стану ІР сформовано наступні групи: 1-шу склали пацієнти середнього віку (40–59 років) з ІР (17 осіб) та без ІР (23 особи), а 2-гу – особи похилого віку (60–79 років) з ІР (15) та без ІР (22).

Антропометричні вимірювання включали визначення маси тіла (в кг), росту (в см), ІМТ (в кг/м²), окружності талії (ОТ, в см), окружності стегон (ОС, в см).

Рівень глюкози в плазмі крові визначали глюкозо-оксидазним методом на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі «BTS-330» з використанням реагентів «Глюкоза» і набору «Bio LATEST Lachema Diagnostica».

Рівень інсуліну в плазмі крові визначали імуноферментним методом із застосуванням набору «DRG Insulin ELISA» («DRG Instruments GmbH», Germany) для визначення *in vitro* рівня інсуліну в крові. Для оцінки ІР використовували індекс HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance), що вираховували за формулою:

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

До ІР відносили осіб зі значенням індексу HOMA більш 2,77 [20].

Для оцінки стану ліпідного обміну визначали рівень загального холестерину (ЗХС), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) та холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), тригліцеридів (ТГ) у сироватці крові за стандартними біохімічними методиками на автоматичному біохімічному аналізаторі «Autolab» фірми «Boehringer Mannheim». Розрахунок показників ЛПНГ та ХС ЛПДНЩ здійснювали за загальновизначеними математичними формулами.

Агрегаційну активність тромбоцитів вивчали на двохканальному лазерному аналізаторі агрегації тромбоцитів 23 LA («Біола», Росія) за допомогою турбідиметричного методу [3]. Забір крові для проведення дослідження проводили в силіконовану пробірку з 3,8% розчином натрію цитрату в об'ємному співвідношенні 1:9 (кінцева концентрація цитрату в пробірці – 0,38%). Використовували плазму, багату на тромбоцити. Оцінювали рівень спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів за кривими світлопропускання. Як індуктори використовували АДФ у кінцевій концентрації 5 мкмоль/л та адреналін у кінцевій концентрації 1 мкмоль/л.

В'язкість крові визначали за допомогою ротаційного віскозиметра «АКР-2» (Росія) за швидкості зсуву 10–200 с⁻¹ з розрахунком індексу деформування (ІДЕ) та індексу агрегації еритроцитів (ІАЕ). ІАЕ розраховували як співвідношення показника в'язкості крові за швидкості зсуву 20 с⁻¹ та в'язкості крові за швидкості зсуву 100 с⁻¹. ІДЕ є співвідношенням показника в'язкості крові за швидкості зсуву 100 с⁻¹ та за швидкості зсуву 200 с⁻¹.

З метою визначення показників системи гемостазу проводили забір венозної крові за стандартною методикою в поліетиленову пробірку з 3,8% розчином натрію цитрату в співвідношенні 9:1 [4]. Осадження формених елементів крові проводили центрифугуванням протягом 10 хв з прискоренням 1200–1400 g. Плазму крові перенесли у поліетиленову пробірку і зберігали при температурі –20 °С.

Для тесту на визначення активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ) використовували набір реактивів, що містить активатор контактної фази та фосфоліпіди [1]. Концентрацію фібриногену та розчинних фібрин-мономерних комплексів визначали за методикою

Е.В. Луговського та співавторів (2006) [8]. Активність протеїну С вивчали за допомогою активатора протеїну С, виділеного з отрути щитомордника звичайного (*Agkistrodon halys halys*), за розщепленням хромогенного субстрату S2366. Вивільнення пара-нітроаніліну реєстрували за довжини хвилі 405 нм на спектрофотометрі для мікропланшетів «Thermo Multiskan EX» [2]. Активність антитромбіну III визначали відповідно до методичних рекомендацій фірми «Ренам» (Росія) [3]. Рівень D-димеру вираховували за методикою Е.В. Луговського та співавторів (2006) [8]. Активність плазміногену визначали відповідно до методичних рекомендацій фірми «Ренам» (Росія) [3]. Рівень PAI-1 визначали за допомогою імуноферментного методу з використанням стандартних наборів компанії «Technoclone» «TECHNOZYM PAI-1 Antigen ELISA» (референтні показники 7–43 нг/мл).

Враховуючи особливості розподілу показників в групах, обробку даних проводили непараметричними методами з розрахунком медіани та міжквартильних інтервалів (1–3). Статистичну обробку отриманих даних виконано за допомогою програми «Statistica 6.0 for Windows» (StatSoft, USA). Статистичну значущість різниці між групами оцінювали попарно за допомогою критерію Манна–Уїтні [9]. Різницю вважали статистично значущою при $p < 0,05$. Кореляційний аналіз показників виконували за Пірсоном. Зв'язок вважали статистично значущим при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

При ІР у пацієнтів як в середньому, так і в похилому віці виявлено закономірне збільшення маси тіла, ІМТ та ОТ (табл. 1). Це підтверджує загальновизнаний факт, що загальне та особливо абдомінальне ожиріння супроводжується розвитком ІР як в середньому, так і в похилому віці. Наявність ІР також асоціюється з підви-

щенням АТ і гіперінсулінемією, яка забезпечує нормальний рівень глікемії (показники глюкози в плазмі крові і HbA_{1c} не відрізняються в осіб з та без ІР).

В цілому, як зазначено вище, стан внутрішньосудинного гомеостазу забезпечується декількома основними компонентами, серед яких можна виділити реологічні властивості крові (в'язкість крові, кількість та функціональну активність тромбоцитів і еритроцитів), стан системи коагуляції-антикоагуляції та системи фібринолізу. Далі розглянемо кожен з цих компонентів окремо.

Оцінено гематокрит і ліпідний склад сироватки крові в осіб різного віку без ІР та з ІР. Виявлено тенденцію до зниження гематокриту з віком, проте наявність ІР на цей показник не впливала. В групі осіб середнього і похилого віку з ІР встановлено тенденцію до підвищення рівня ТГ. За наявності ІР в похилому віці, порівняно з пацієнтами цієї самої вікової групи без ІР, виявлено підвищення рівня ЗХС та атерогенної фракції холестерину – ЛПНЩ (табл. 2).

В'язкість крові мала тенденцію до збільшення як з віком, так і за наявності ІР, про що свідчить підвищення в'язкості за різних швидкостей зсуву. Не виявлено статистично значущих відмінностей ІДЕ між групами обстежених, хоча відзначено тенденцію до його зниження з віком. ІАЕ теж не відрізнявся між групами без ІР та з ІР (табл. 3). В цілому ж виявлено позитивний кореляційний зв'язок між в'язкістю крові та такими показниками метаболічного синдрому, як ІМТ і рівень глюкози натще за всіх швидкостей зсуву (для ІМТ коефіцієнт кореляції становив 0,34–0,37; $p < 0,05$, для рівня глюкози натще – 0,23–0,29; $p < 0,05$). Це підтверджує результати досліджень, проведених іншими авторами щодо визначення зв'язку між підвищенням в'язкості крові з вираженістю маркерів метаболічного синдрому [21].

Нами підтверджено попередні дані [5], що агрегаційна активність тромбоцитів з віком посилюється. У цілому ж

Таблиця 1

Порівняльна характеристика пацієнтів різного віку без ІР та з ІР

Показник	40–59 років без ІР	40–59 років з ІР	60–79 років без ІР	60–79 років з ІР
Вік, років	51,5 (43,5–54,5)	52,0 (47,0–57,0)	70,0 (67,0–72,0)	64 (61,5–69)
Стать (чоловіки/жінки)	6/17	6/11	11/11	6/9
Маса тіла, кг	80 (57–92)	95,5 (86–110)*	72 (62–77)	84,5 (71,5–99,5)*
Ріст, см	164 (161–178)	170 (164–177)	165 (160–172)	164 (154–177)
ІМТ, кг/м ²	28,2 (21,7–30,7)	32,7 (28,7–38,2)*	26,3 (23,2–29,7)	30,9 (27,5–33,9)*
ОТ, см	84,5 (71,0–98,5)	101 (92–111)*	87,5 (77–93)	100,5 (89,5–110)*
Систолічний АТ, мм рт. ст.	129 (116–135)	137 (130–148)*	130 (110–140)	137 (125–145)*
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	88 (80–90)	89 (80–98)	80 (70–90)	80 (80–90)*
HbA_{1c} , %	5,77 (5,56–6,17)	5,85 (5,48–6,40)	5,85 (5,61–6,0)	6,03 (5,72–6,23)
Глюкоза натще, ммоль/л	5,0 (4,55–5,45)	5,5 (5,1–6,25)	5,1 (4,7–5,7)	5,6 (5,1–6,3)
Інсулін натще, мк МО/мл	5,34 (2,79–8,28)	14,4 (13,0–19,2)*	5,63 (4,7–5,9)	12,2 (11,2–14,5)*
Індекс НОМА-ІР, ум. од.	1,19 (0,68–1,74)	3,5 (3,1–4,5)*	1,16 (1,0–1,57)	3,1 (2,9–3,3)*

Примітки (тут і в табл. 5): * – статистична значущість різниці між пацієнтами одного віку ($p < 0,05$); # – статистична значущість різниці між пацієнтами різного віку з ІР ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Гематокрит і показники ліпідного складу сироватки крові в осіб різного віку без ІР та з ІР

Показник	Середній вік		Похилий вік	
	Без ІР	З ІР	Без ІР	З ІР
Гематокрит, %	41,7 (39,0–43,2)	41,6 (38,9–44,1)	40,6 (39,3–41,4)	40,8 (39,3–43,0)
ЗХС, ммоль/л	5,8 (4,5–7,1)	5,6 (4,6–6,3)	5,4 (4,8–5,9)	5,9 (5,3–6,6)*
ЛПНЩ, ммоль/л	3,9 (2,9–4,2)	3,2 (2,7–4,0)	3,3 (2,8–3,8)	3,9 (3,4–4,4)*
ЛПВЩ, ммоль/л	1,4 (1,2–1,8)	1,3 (1,1–1,5)	1,3 (1,1–1,4)	1,3 (1,1–1,6)
ТГ, ммоль/л	1,4 (0,8–1,8)	1,7 (1,3–2,2)	1,5 (1,1–1,9)	1,7 (1,5–2,1)

Примітка (тут і в табл. 4): * – статистична значущість різниці між пацієнтами одного віку ($p < 0,05$).

Таблиця 3

Показники в'язкості крові та властивостей еритроцитів в осіб різного віку без ІР та з ІР

Показник		Середній вік		Похилий вік	
		Без ІР	З ІР	Без ІР	З ІР
В'язкість крові, сПз при швидкостях зсуву	200 с ⁻¹	3,7 (3,5–3,9)	3,8 (3,4–4,2)	3,8 (3,3–4,2)	4,0 (3,7–4,2)
	100 с ⁻¹	3,8 (3,6–4,1)	4,1 (4,0–4,6)	4,0 (3,4–4,3)	4,2 (3,8–4,4)
	50 с ⁻¹	4,0 (3,9–4,3)	4,4 (4,0–4,6)	4,1 (3,6–4,6)	4,5 (4,0–4,7)
	20 с ⁻¹	4,3 (4,2–4,5)	4,6 (4,2–4,8)	4,4 (3,9–4,9)	4,8 (4,2–5,1)
	10 с ⁻¹	4,5 (4,3–4,6)	4,8 (4,3–5,0)	4,6 (4,1–5,0)	4,9 (4,4–5,3)
ІАЕ		1,12 (1,10–1,16)	1,13 (1,11–1,16)	1,13 (1,10–1,16)	1,14 (1,12–1,15)
ІДЕ		1,05 (1,03–1,06)	1,05 (1,03–1,06)	1,03 (1,02–1,05)	1,03 (1,02–1,05)

виявлено позитивні кореляційні зв'язки між адреналін-та АФД-залежною агрегацією тромбоцитів і таким критерієм метаболічного синдрому, як ОТ (0,20 та 0,22 відповідно; $p < 0,05$). Необхідно також відзначити зростання спонтанної агрегації в осіб похилого віку з ІР (табл. 4). За наявності ІР в середньому та похилому віці існує тенденція до посилення адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів. Таким чином, ІР посилює агрегаційну активність тромбоцитів, особливо в похилому віці, що є чинником ризику тромбоутворення.

Серед показників коагуляційного гомеостазу виявлено тенденцію до зростання з віком рівня фібриногену як в осіб без ІР, так і у обстежених середнього віку з ІР. Концентрація фібриногену не відрізнялась між групами обстежених похилого віку без ІР та з ІР. Концентрація фібрину та час зсідання плазми крові в тесті АЧТЧ між пацієнтами як без, так і з ІР теж достовірно не різнилися (табл. 5).

Зростання активності антитромбіну ІІІ в крові може свідчити про компенсаторне підвищення функції антикоагуляційної системи. Зокрема, більш високу активність

антитромбіну визначено в осіб середнього віку з ІР порівняно з обстеженими без ІР цієї самої вікової групи. Активність антитромбіну ІІІ теж була вище у людей похилого віку. Крім того, за наявності ІР в осіб похилого віку активність антитромбіну ІІІ вища, ніж така у пацієнтів середнього віку з ІР (див. табл. 5). При цьому виявлено залежне від віку та наявності ІР зниження активності іншого фізіологічного антикоагулянта – протеїну С. Так, в обстежених середнього віку за наявності ІР активність протеїну С була нижчою, ніж в осіб середнього віку без ІР. Проте у похилому віці активність протеїну С була однаковою в осіб без ІР та з ІР, але нижчою, ніж у людей середнього віку без ІР. Ці дані дещо суперечать результатам інших дослідників, які дійшли висновку, що посилення ІР супроводжується ростом активності протеїну С [17]. Такі розбіжності можна пояснити тим, що ці обстежені були клінічно здоровими людьми, а в нашому дослідженні в групі осіб з ІР допускалось включення хворих з АГ І ступеню та низьким функціональним класом стабільної стенокардії напруження, тобто з тими

Таблиця 4

Функціональна активність тромбоцитів у осіб різного віку без ІР та з ІР

Показник	Середній вік		Похилий вік	
	Без ІР	З ІР	Без ІР	З ІР
Спонтанна агрегація, % оптичної щільності	2,2 (1,5–3,6)	3,2 (1,2–5,9)	2,5 (1,6–4,0)	3,9 (2,1–6,4)*
Адреналін-індукована агрегація, % оптичної щільності	44,7 (22,5–69,9)	62,2 (31,0–81,4)	51,4 (44,5–67,0)	60,0 (20,2–79,9)
АДФ-індукована агрегація, % оптичної щільності	65,0 (44,5–75,5)	60,1 (39,9–77,3)	66,9 (45,3–80,7)	68,8 (63,4–79,1)

Таблиця 5

Показники системи гемостазу в осіб різного віку без ІР та з ІР

Показник	Середній вік		Похилий вік	
	Без ІР	з ІР	Без ІР	з ІР
Система коагуляції				
Фібриноген, мг/мл	2,7 (2,2–3,5)	3,3 (2,9–3,5)	3,1 (2,5–4,2)	3,4 (3,0–3,8)
Фібрин, мкг/мл	2,3 (1,4–3,0)	1,9 (1,6–3,4)	2,3 (1,1–3,2)	2,2 (1,5–2,5)
АЧТЧ, с	33,0 (28,9–34,0)	34,0 (29,0–36,0)	36,8 (34,0–41,0)	33,0 (28,5–38,0)
Система фізіологічних антикоагулянтів				
Антитромбін III, %	84 (77–90)	92,5 (82–100)	93,5 (84–104)	100 (85–117)
Протеїн С, %	106 (100–130)	98 (84–100)*	100 (69–106)	100 (81–120)
Система фібринолізу				
Плазміноген, %	80 (62–100)	97 (91–104)*	94 (81,5–104,5)	90 (77–102)
D-димер, нг/мл	48,6 (19,2–96,6)	22,6 (16,8–71,8)	77,5 (45–105,7)	61,7 (29,4–79,5) [#]
РАІ-1, нг/мл	67,5 (50,2–99,0)	85,2 (68,4–104,1)	69,5 (40,4–91,5)	74,1 (53,9–122,7)

нозологіями, при яких активність антикоагуляційної системи знижена.

В осіб середнього віку з ІР зниження активності природного антикоагулянта протеїну С супроводжувалося підвищенням активності в плазмі крові головного компонента фібринолізу – плазміногену. Також виявлено тенденцію до зростання рівня активності плазміногену з віком у осіб без ІР. Однак не відзначено додаткового підвищення активності плазміногену в пацієнтів похилого віку з ІР порівняно з особами такого самого віку без ІР. Підвищений вміст в плазмі крові РАІ-1 у цих пацієнтів може призводити до зниження фібринолітичного потенціалу (див. табл. 5).

Отримані нами дані щодо вікових відмінностей в системі коагуляції/антикоагуляції, а також виявлені зміни в цій системі при ІР співпадають з результатами подібних досліджень. Так, як при старінні, так і при ІР (в роботах не вивчено віковий аспект) найчастіше відзначено підвищення рівня фібриногену, а інші рутинні клінічні показники коагуляції/антикоагуляції, визначені в спокійному стані, були в межах норми [10]. Тому для виявлення прихованих порушень в системі гемостазу слід проводити функціональні тести (наприклад, пробу з перетисненням, введення адреналіну) [6].

Посилення фібринолітичної активності крові при фізіологічному старінні в осіб без ІР підтверджує підвищений рівень в крові D-димеру, що співпадає з результатами досліджень, проведених іншими авторами [19]. Однак зростання рівня D-димеру не супроводжувалося паралельним підвищенням фібрину – субстрату, при лізисі якого, власне, і утворюється D-димер. Одним із пояснень цього може бути утворення D-димеру з колагену судинної стінки, який може виникати в судинному руслі внаслідок дисфункції та оголення ендотелію, що спостерігається з віком [5]. У той же час за наявності ІР не виявлено додаткового підвищення рівня D-димеру в крові в обстежених обох вікових груп, що свідчить про

недостатню активацію фібринолізу за зниженої чутливості до інсуліну та компенсаторної гіперінсулінемії. Поясненням цього може бути те, що при ІР відбувається більш значне пригнічення фібринолізу, особливо в осіб середнього віку, за рахунок посиленої секреції РАІ-1 (див. табл. 5).

Висновки

1. В осіб середнього та похилого віку стан ІР обумовлює посилення спонтанної та адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів.

2. Серед показників коагуляційного гемостазу рівень фібриногену має тенденцію до зростання з віком у здорових людей без ІР, а також в осіб середнього віку з ІР. У похилому віці концентрація фібриногену не відрізняється між групами обстежених без ІР та з ІР.

3. Підвищення в крові активності антитромбіну III в осіб середнього віку з ІР свідчить про компенсаторну активацію цього фактора системи природних антикоагулянтів. Однак у людей середнього віку з ІР нижча активність іншого антикоагулянта – протеїну С, ніж в обстежених без ІР.

4. В осіб з ІР в крові підвищений рівень РАІ-1, що призводить до зниження активності фібринолізу і є чинником ризику тромбозу.

Список літератури

1. Баркаган З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. – М.: Ньюдиамед, 2001. – 296 с.
2. Горницкая О.В. Выделение и свойства активатора протеина С из яда щитомордника обыкновенного / О.В. Горницкая, Т.Н. Платонова // Биомед. химия. – 2003. – Т. 49, № 5. – С. 470–478.
3. Диагностические наборы и реагенты для гемоглобинометрии и исследования системы гемостаза. Сборник инструкций / Козлов А.А., Берковский А.Л., Качалова Н.Д. и др. – М., 2010. – 96 с.

4. Долгов В.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В.В. Долгов, П.В. Свириг. – М.–Тверь: ООО Издательство «Трида», 2005. – 227 с.
5. Коркушко О.В. Возрастные изменения реологических свойств крови и состояния эндотелиальной функции микроциркуляторного сосудистого русла / О.В. Коркушко, Г.В. Дужак // Пробл. старения и долголетия. – 2011. – Т. 20, № 1. – С. 35–52.
6. Коркушко О.В. Система свертывания крови при старении / О.В. Коркушко, А.Н. Коваленко. – К.: Здоровья, 1988. – 216 с.
7. Коркушко О.В. Тромбоциты: физиология, морфология, возрастные и патологические особенности, анти-тромбоцитарная терапия: монография / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневская. – К.: Медкнига, 2011. – 240 с.
8. Луговской Э.В. Количественное определение Д-димера и растворимого фибрина в плазме крови человека при ишемической болезни сердца и гипертонической болезни / Э.В. Луговской, И.Н. Колесникова, Н.Э. Луговская и др. // Укр. биохим. журнал. – 2006. – Т. 78, № 4. – С. 120–129.
9. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2006. – 312 с.
10. Aging-associated changes in indices of thrombin generation and protein C activation in humans. Normative aging study / K.A. Bauer, L.M. Weiss, D. Sparrow et al. // J. Clin. Invest 1987;80: 1527–34.
11. Clustering of procoagulation, inflammation, and fibrinolysis variables with metabolic factors in insulin resistance syndrome / P.A. Sakkinen, P. Wahl, M. Cushman et al. // Am. J. Epidemiol. – 2000. – Vol. 152. – P. 897–907.
12. Genetic mechanisms of age regulation of human blood coagulation factor IX / S. Kurachi, Y. Deyashiki, J. Takeshita, K. Kurachi // Science. – 1999. – Vol. 285. – P. 739–743.
13. Hyperinsulinemia, hyperglycemia, and impaired hemostasis: the Framingham Offspring Study / J.B. Meigs, M.A. Mittleman, D.M. Nathan et al. // JAMA. – 2000. – Vol. 283. – P. 221–228.
14. IDF Diabetes Atlas fourth edition. Diabetes and Impaired Glucose Tolerance // <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
15. Insulin directly reduces platelet sensitivity to aggregating agents: studies in vitro and in vivo / M. Trovati, G. Anfossi, F. Cavalot et al. // Diabetes. – 1988. – Vol. 37. – P. 780–786.
16. Insulin, intact and split proinsulin, and coronary artery disease in young men / P. Bavenholm, A. Proudler, P. Tornvall et al. // Circulation. – 1995. – Vol. 92. – P. 1422–1429.
17. Insulin sensitivity and hemostatic factors in clinically healthy 58-year-old men / S. Agewall, L. Bokemark, J. Wikstrand et al. // Thromb Haemost. – 2000. – Vol. 84. – P. 571–75.
18. Juhan-Vague I. Increased plasma PAI-1 levels. A possible link between insulin resistance and atherothrombosis / I. Juhan-Vague, M. Alessi, P. Vague // Diabetologia. – 1991. – Vol. 34. – P. 457–462.
19. Kiechl S. The natural course of atherosclerosis: Part II. Vascular remodeling / S. Kiechl, J. Willeit // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 1999. – Vol. 19. – P. 1491–1498.
20. McAuley, K.A. Diagnosing insulin resistance in the general population / K.A. McAuley, S.M. Williams, J.I. Mann // Diabetes Care. – 2001. – Vol. 24. – P. 460–464.
21. Plasma and blood viscosity in metabolic syndrome / C. Irace, F. Scavelli, C. Carallo et al. // Nutr Metab Cardiovasc Dis. – 2009. – V. 19, № 7. – P. 476–480.
22. Relative contribution of insulin and its precursors to fibrinogen and PAI-1 in a large population with different states of glucose tolerance. The insulin resistance atherosclerosis Study (IRAS) / A. Festa, R. D'Agostino, L. Mykkanen et al. // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 1999. – Vol. 19. – P. 562–568.
23. Relationship between age and plasma t-PA, PA-inhibitor, and PA activity / Y. Hashimoto, A. Kobayashi, N. Yamazaki et al. // Thromb Res. – 1987. – Vol. 46. – P. 625–633.
24. Sagripanti A. Natural anticoagulants, aging, and thromboembolism / A. Sagripanti, A. Carpi // Exp Gerontol. – 1998. – Vol. 33. – P. 891–896.
25. The distribution of coagulation factors VII and VIII and fibrinogen in adults over 65 years. Results from the Cardiovascular Health Study / R.P. Tracy, E.G. Bovill, L.P. Fried et al. // Ann Epidemiol. – 1992. – Vol. 2. – P. 509–519.
26. The platelet insulin receptor: detection, partial characterization, and search for a function / C. Falcon, G. Pfliegler, H. Deckmyn, J. Vermeylen // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1988. – Vol. 157. – P. 1190–1196.
27. Wilkerson W.R. Aging and thrombosis / W.R. Wilkerson, D.C. Sane // Semin Thromb Hemost. – 2002. – Vol. 28. – P. 555–567.
28. Zhang K. Genetic mechanisms of age regulation of protein C and blood coagulation / K. Zhang, S. Kurachi, K. Kurachi // J. Biol. Chem. – 2002. – Vol. 277. – P. 4532–4540.

Возрастные особенности нарушений системы гемостаза у лиц с инсулинорезистентностью
О.В. Коркушко, Е.В. Луговской, В.Б. Шатило, Т.М. Платонова, В.А. Ищук, С.С. Наскалова,
Н.С. Наумчук

РЕЗЮМЕ. Инсулинорезистентность (ИР) повышает риск тромбообразования за счет усиления коагуляционных факторов, снижения концентрации физиологических антикоагулянтов и угнетения фибринолиза, о чем свидетельствует высокая активность ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1). Для зависимых от возраста изменений системы гемостаза характерно повышение активности свертывающей системы крови и снижение активности фибринолитической системы. Вследствие этого формируется состояние гиперкоагуляции крови, которое является одной из главных причин повышения частоты тромботических осложнений в пожилом возрасте. Исследованы показатели разных звеньев системы гемостаза у лиц среднего и пожилого возраста без ИР и с ИР. Установлено, что у людей среднего и пожилого возраста состояние ИР обуславливает усиление спонтанной и адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов. У людей среднего возраста с ИР отмечено повышение активности антитромбина III, что свидетельствует о компенсаторной активации системы естественных антикоагулянтов. У лиц среднего возраста с ИР уровень протеина С ниже, чем у обследованных без ИР, что обуславливает повышенную коагуляцию крови. У обследованных обеих возрастных групп с ИР не отмечено дополнительного повышения уровня D-димера в крови, что свидетельствует о недостаточной активации фибринолиза при сниженной чувствительности к инсулину. У лиц обеих возрастных групп с ИР повышен уровень PAI-1, что приводит к снижению активности фибринолиза и является фактором риска развития тромбозов.

Ключевые слова: гемостаз, возрастные особенности, инсулинорезистентность.

Age-related disturbances of hemostasis in people with insulin resistance

O.V. Korkushko, E.V. Lugovskoy, V.B. Shatylo, T.M. Platonova, V.O. Ishchuk, S.S. Naskalova,
N.S. Naumchuk

SUMMARY. Insulin resistance (IR) raises the risk of thrombosis at the expense of enhancement of coagulation factors, decrease of physiologic anticoagulants concentration and inhibition of fibrinolysis, as is evidenced by the high activity of plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1). Age-related changes of haemostasis are characterized by the increase of blood clotting activity and the decrease of fibrinolytic system. As a consequence, the hypercoagulable state of blood is formed, which presents one of the main reasons for an increase of the frequency of thrombotic complications in the elderly. We investigated the performance of various stages of hemostasis in middle-aged and elderly individuals without and with IR. We have found that insulin resistance at middle and elderly age conditions enhancement of spontaneous and epinephrine-induced platelet aggregation. In middle-aged individuals with IR we observed the rise of antithrombin III activity that evidenced for compensatory activation of natural anticoagulants. The middle-aged people with IR had lower protein C activity in the comparison with their age-matched counterparts without IR that conditioned increased blood coagulation. In both age groups with IR there was no additional increase of D-dimer levels that indicated inadequate activation of fibrinolysis against reduced insulin sensitivity. Besides, people with IR of both age groups showed an increased level of PAI-1 that reduced fibrinolysis and was the risk factor of thrombosis development.

Key words: hemostasis, age peculiarities, insulin resistance.

Адреса для листування:

Вадим Олександрович Іщук
ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»
04114, Київ, вул. Вишгородська, 67

УДК 616.12-008.331.1:612.017.1

**О.М. Ковальова, Т.В. Ащеулова, Хуссейн Хамзех Аль Шейх Диб,
Сайед Муджахид Аббас***Харківський національний медичний університет*

Інтерлейкін-18 та інтерлейкін-10 залежно від глікемічного профілю хворих з артеріальною гіпертензією

АНОТАЦІЯ

У 104 хворих з артеріальною гіпертензією (АГ) визначено плазматичний рівень інтерлейкіну (ІЛ)-18 та ІЛ-10 залежно від глікемічного профілю.

Обстежених було розділено залежно від глікемічного профілю: у 38,5% не виявили порушень вуглеводного обміну, у 32,7% діагностували супутній предіабет і у 28,8% – АГ та цукровий діабет (ЦД) 2-го типу.

Встановлено зростання плазматичної активності ІЛ-18 у хворих з АГ і супутнім предіабетом та ЦД 2-го типу і виявлено достовірний зв'язок між концентрацією ІЛ-18 та показниками вуглеводного обміну, що свідчить про залучення імунзапальної активації до глюкометаболічних порушень у цих хворих. Підвищення вмісту протизапального цитокіну ІЛ-10 у хворих з АГ і предіабетом можна розглядати як протекторну реакцію з метою пригнічення активності протизапальних цитокінів. Зниження рівня ІЛ-10 у хворих з АГ і ЦД 2-го типу та взаємозв'язок його рівня і параметрів вуглеводного обміну може бути підтвердженням патогенетичного зв'язку між низькою концентрацією ІЛ-10 та розвитком ЦД 2-го типу.

Ключові слова:

цитокіни, інтерлейкін-18, інтерлейкін-10, інсулін, глюкоза, предіабет, цукровий діабет 2-го типу, артеріальна гіпертензія.

Артеріальна гіпертензія (АГ) залишається однією з найбільш актуальних, складних та комплексних медико-соціальних проблем сучасної кардіології. В Україні за даними статистики у 56% населення виявлено хвороби системи кровообігу. Найпоширенішою серед них є саме АГ, яку діагностовано у 11,9 млн пацієнтів, з яких 5 млн є особами працездатного віку. Станом на 2010 р. в Україні частота АГ серед хвороб системи кровообігу становила 46,8% [1, 2].

Перебіг та прогноз АГ значно погіршуються за наявності супутньої патології, насамперед ожиріння та цукрового діабету (ЦД) 2-го типу. З одного боку, ожиріння виступає самостійним та незалежним чинником ризику розвитку низки кардіоваскулярної патології, в тому числі АГ, а з іншого – взаємопов'язано з активацією цитокінів, що також є однією з причин виникнення та прогресування АГ [3, 4].

Серед цитокінів виділяють інтерлейкіни (ІЛ), що отримали свою назву за здатність здійснювати внутрішні зв'язки між різними видами лейкоцитів.

ІЛ-18, нещодавно відкритий цитокін (клонований у 1995 р.) з молекулярною масою 18,3 кДа, структурно по-

дібний до ІЛ-1, справляє сильний ефект на активацію Т-клітин. Результати експериментальних досліджень свідчать, що експресія ІЛ-18 та/або його рецепторів можуть стимулювати катехоламіни або ангіотензин – два фактори, що беруть участь у патофізіології АГ. ІЛ-18, прямо або через оксидантний стрес і матриксні метало-протейнази, може порушувати ендотеліальну функцію або стимулювати міграцію та/або проліферацію судинних гладком'язових клітин, зумовлюючи судинні зміни, що характерні для АГ [5, 6]. За результатами нещодавно виконаних досліджень було виявлено підвищення плазматичного рівня ІЛ-18 у пацієнтів із ЦД 2-го типу [7] та в осіб з надмірною масою тіла і ожирінням [8].

ІЛ-10 є одним із представників сімейства протизапальних цитокінів та гомодимером, що має молекулярну масу 37 кДа. Кожний мономер складається зі 160 амінокислот з молекулярною масою 18,5 кДа. ІЛ-10 продукують активовані лімфоцити, макрофаги та тканинні базофільні гранулоцити; він активується після зв'язування з клітинними рецепторами високого ступеня спорідненості [9]. Встановлено підвищений циркулюючий рівень ІЛ-10 при

ожирінні та низький його вміст, асоційований з метаболічним синдромом [10]. В іншому дослідженні за участю пацієнтів з ожирінням рівень ІЛ-10 також був підвищеним, однак метаболічний синдром не був асоційованим зі зниженням вмісту ІЛ-10 [11]. Продemonстровано значну позитивну кореляцію між циркулюючим рівнем ІЛ-10 та чутливістю тканин до інсуліну. Крім того, ІЛ-10 також асоціювався з такими показниками, тісно пов'язаними з чутливістю до інсуліну, як вміст інсуліну натще та після навантаження глюкозою [12].

Аналіз даних експериментальних та клінічних досліджень свідчить про важливе значення активації цитокінів у контексті впливу на кардіометаболічні порушення у хворих з АГ. Разом з тим недостатньо вивченими є питання балансу прозапальних та протизапальних цитокінів у взаємозв'язку з параметрами вуглеводного метаболізму у цих хворих.

Мета дослідження – визначення плазматичного рівня ІЛ-18 та ІЛ-10 залежно від глюкометаболічного профілю у хворих з АГ.

Матеріали і методи дослідження

Загальноклінічне та лабораторно-інструментальне обстеження проведено 104 пацієнтам з АГ. «Офісний» артеріальний тиск (АТ) вимірювали в ранкові часи в положенні пацієнта сидячи у стані спокою тричі з інтервалом 2 хв. Аналізували середньоарифметичне значення систолічного АТ (САТ) та діастолічного АТ (ДАТ). Частоту серцевих скорочень (ЧСС) визначали одразу після другого вимірювання АТ. Верифікацію діагнозу, визначення стадії та ступеня АГ проводили відповідно до критеріїв Українського товариства кардіологів та Європейського товариства з артеріальної гіпертензії/Європейського товариства з кардіології (2009 р.).

У дослідження не включали пацієнтів з вторинною АГ, супутньою ендокринною, аутоімунною, онкологічною патологією, гострими та хронічними захворюваннями печінки і нирок, запальними процесами чи захворюваннями, вираженими порушеннями серцевого ритму та провідності, гострим інфарктом міокарда чи інсультом, гострою ліво- чи правошлуночковою недостатністю, хронічною серцевою недостатністю III стадії, супутніми психічними захворюваннями, наркоманією, алкоголізмом.

Для оцінки глікемічного профілю визначали плазматичний рівень глюкози, інсуліну натще та HbA_{1c} . Дослідження вмісту глюкози в плазмі крові натще здійснювали за допомогою ферментативного методу з використанням стандартних наборів. Рівень інсуліну натще визначали з використанням набору реактивів «DRG® Інсулін» (EIA-2935) («DRG Instruments GmbH», Німеччина). Плазматичний вміст інсуліну натще, що перевищував 12,2 мкОд/мл, вважали критерієм гіперінсулінемії. Визначення рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) проводили за реакцією з тіобарбітуровою кислотою. В нормі рівень HbA_{1c} не повинен перевищувати 5,7%; критерієм предіабету вважали рівень HbA_{1c} у межах від 5,7 до 6,4%; величина $\text{HbA}_{1c} \geq 6,5\%$ – критерій ЦД.

Для оцінки наявності інсулінорезистентності використовували індекс НОМА (НОМеostasis Model Assessment), який розраховували за формулою:

$$\text{НОМА} = \frac{\text{інсулін натще} \left(\frac{\text{мкОд}}{\text{мл}} \right) \times \text{глюкоза натще} \left(\frac{\text{ммоль}}{\text{л}} \right)}{22,5}$$

Значення НОМА, що перевищувало 2,77, вважали критерієм інсулінорезистентності.

Крім того, розраховували індекс Саго за формулою:

$$\text{Саго} = \frac{\text{інсулін натще} \left(\frac{\text{мкОд}}{\text{мл}} \right)}{\text{глюкоза натще} \left(\frac{\text{ммоль}}{\text{л}} \right)}$$

Плазматичний рівень ІЛ-18 визначали імуноферментним методом з використанням набору реагентів «Human Interleukin 18, IL-18 ELISA Kit» виробництва «Wuhan EIAab Science Co., Ltd» (Китай), плазматичного рівня ІЛ-10 – за допомогою набору реагентів «Интерлейкин-10-ИФА-БЕСТ» виробництва «Вектор-Бест» (Росія).

Статистичну обробку отриманих даних проводили методами параметричної та непараметричної статистики з використанням пакета статистичних програм Statistica 8.0 for Windows (Statsoft, USA). Результати наведено як ($M \pm m$), де M – середнє значення показника, m – стандартна похибка. Достовірність розбіжностей між показниками визначали за допомогою вибіркового t -критерію Стюдента та ANOVA. Для дослідження взаємозв'язку показників проводили кореляційний аналіз з розрахунком парних коефіцієнтів кореляції Пірсона та коефіцієнту кореляції Спірмена.

Результати дослідження та їх обговорення

Обстежено 104 пацієнта з АГ, серед них 59 (56,7%) жінок та 45 (43,3%) чоловіків. Вік обстежених коливався від 32 до 80 років (в середньому – $58,19 \pm 0,80$ року). Тривалість АГ за даними анамнезу становила від 1 до 30 років (в середньому – $9,53 \pm 0,71$ року).

Рівень АТ у хворих з АГ становив: САТ $157,97 \pm 1,51$ мм рт. ст. ($136-190$ мм рт. ст.), ДАТ $99,51 \pm 0,76$ мм рт. ст. ($88-116$ мм рт. ст.), ЧСС – $77,23$ за 1 хв (середнє значення – $52-108$ за 1 хв).

У 95 (91,3%) пацієнтів діагностовано АГ II стадії, у 3 (2,9%) – I та у 6 (5,8%) – III. За рівнем АТ усі обстежені були представлені таким чином: у 44 хворих визначено АГ 1-го ступеня (САТ $140-159$ мм рт. ст., ДАТ $90-99$ мм рт. ст.), у 37 – АГ 2-го ступеня (САТ $160-179$ мм рт. ст., ДАТ $100-109$ мм рт. ст.) та у 23 – АГ 3-го ступеня (САТ ≥ 180 мм рт. ст., ДАТ ≥ 110 мм рт. ст.).

Характеристики параметрів вуглеводного метаболізму наведено в табл. 1.

Гіперглікемію натще встановлено у 26 (25%) пацієнтів з АГ, гіперінсулінемію – у 42 (40,4%). У 59 (56,7%) хворих виявлено підвищений рівень HbA_{1c} . Інсулінорезистентність за індексом НОМА визначено у 41 (39,4%) хворого.

Останніми роками значну увагу приділяють питанням порушення вуглеводного обміну (гранична гіперглікемія

Таблиця 1

Глікемічний профіль натще у пацієнтів з АГ

Показник	M±m	Min	Max
Глюкоза, ммоль/л	5,21±0,12	3,80	12,50
Інсулін, мкОД/мл	13,79±0,75	6,14	34,86
HbA1c, %	6,39±0,19	3,10	12,80
НОМА	3,17±0,20	1,25	10,72
Саро	2,68±0,13	0,78	6,24

натще та/або порушення толерантності до глюкози), що передують виникненню ЦД 2-го типу. Дані порушення було запропоновано визначати терміном «предіабет», щоб акцентувати увагу на клінічному значенні цього стану та підкреслити високий ризик розвитку ЦД в подальшому. Важливість предіабету визначається тим, що він є предиктором не тільки ЦД, але й серцево-судинних і цереброваскулярних захворювань [13]. Тому ми розділили пацієнтів на групи залежно від наявності предіабету та ЦД 2-го типу.

За результатами оцінки глікемічного профілю (рисунк) у 40 хворих перебіг АГ не супроводжувався порушеннями вуглеводного метаболізму (1-ша група), предіабет діагностовано у 34 (32,7%) пацієнтів (2-га група), ЦД 2-го типу – у 30 (28,8%) пацієнтів (3-тя група).

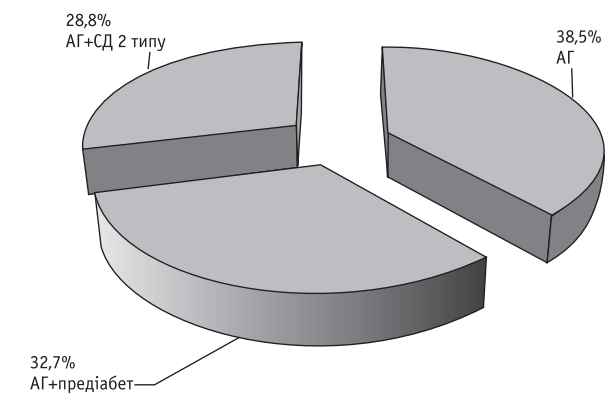


Рисунок. Розподіл пацієнтів з АГ залежно від наявності глюкометаболічних порушень – предіабету та ЦД 2-го типу

Групи пацієнтів не відрізнялися достовірно за віком, тривалістю захворювання ($p>0,05$) та ростом ($p>0,05$). Маса тіла хворих з АГ характеризувалася максимальним значенням у 2-й групі, що достовірно перевищувала таку в пацієнтів як 1-ї, так і 3-ї групи ($p<0,05$). ІМТ також був максимальним у пацієнтів 2-ї групи, АГ у яких асоціювалася з предіабетом, однак відмінності виявилися недостовірними ($p>0,05$) (табл. 2).

Встановлено достовірне зростання плазматичного рівня активності ІЛ-18 у хворих з АГ і предіабетом та у хворих з АГ і ЦД 2-го типу порівняно з пацієнтами з АГ без порушень вуглеводного обміну. Причому середнє значення ІЛ-18 в 3-й групі було нижчим проти такого у 2-й групі.

Отримані нами результати узгоджуються з існуючими щодо тісної асоціації активності ІЛ-18 та складовими метаболічного синдрому. У деяких дослідженнях встановлено зв'язок між цим прозапальним цитокином та

Таблиця 2

Порівняльна характеристика антропометричних показників, рівня ІЛ та глікемічного профілю у пацієнтів з АГ залежно від наявності предіабету та ЦД 2-го типу

Показник	1-ша група АГ	2-га група АГ+предіабет	3-тя група АГ+СД 2-го типу
Вік, років	55,23±1,38	57,41±1,17	62,63±1,27
Тривалість АГ, років	9,15±1,21	9,97±1,30	9,53±1,30
Ріст, м	1,71±0,01	1,69±0,02	1,66±0,02
Маса тіла, кг	84,63±2,10	89,88±2,75	82,70±2,54
ІМТ, кг/м ²	29,21±0,82	31,00±0,92	29,97±0,52
ОТ, см	99,28±2,17	102,64±2,31	102,03±2,24
ІЛ-18, пг/мл	166,35±3,01	182,06±2,45	172,73±5,08
ІЛ-10, пг/мл	87,59±0,97	89,76±0,61	78,36±1,07
ІЛ-18/ІЛ-10	1,90±0,04	2,02±0,02	2,22±0,08
Глюкоза, ммоль/л	4,66±0,09	5,23±0,20	5,92±0,30
Інсулін, мкОД/мл	13,31±1,16	15,65±1,45	12,32±1,27
НОМА	2,89±0,30	3,66±0,43	2,99±0,30
Саро	2,79±0,20	2,97±0,24	2,19±0,22
HbA1c, %	4,88±0,15	7,20±0,20	7,49±0,40

ожирінням, інсулінорезистентністю, АГ та дисліпідемією. Підвищений рівень циркулюючого ІЛ-18 виявлено у хворих з ЦД 2-го типу, що призводив до нефропатії. У двох проспективних когортах було виявлено, що підвищений рівень ІЛ-18 передував розвитку ЦД 2-го типу [14, 15], що підтверджено і нашими результатами.

Під час запальної реакції спостерігається також продукція протизапальних цитокинів з тенденцією модуляції запального процесу. Подібні дані отримано і у нашому дослідженні. Так, середній рівень ІЛ-10 зростав у хворих з АГ і предіабетом, що можна розцінити як протекторну реакцію. Можливо, це є спробою зменшити продукцію прозапальних цитокинів, що продовжує тривати. Разом з тим рівень цього протизапального цитокіну знижувався у хворих з АГ в поєднанні з ЦД 2-го типу.

Результати нещодавно проведених досліджень продемонстрували зв'язок між низькою концентрацією у сироватці крові чи продукцією ІЛ-10 та підвищеним ризиком розвитку ЦД 2-го типу і серцево-судинних захворювань. Інші дослідники висловили гіпотезу щодо впливу низької здатності до продукції ІЛ-10 на розвиток метаболічного синдрому та ЦД 2-го типу в осіб старечого віку. З метою перевірки даної гіпотези було обстежено 599 мешканців Лейдену віком 85 років і старше. В результаті виявлено пряму залежність між низькою продукцією ІЛ-10 (тобто прозапальною відповіддю, на думку науковців) та високим рівнем в сироватці крові рівня глюкози, HbA1c, ЦД 2-го типу та дисліпідемією [16].

З метою оцінки імунотропної активації ми розраховували інтегральний показник співвідношення рівня ІЛ-18/ІЛ-10, зростання якого свідчить про перевагу прозапальної активності, а зниження – відображує переважно протизапальну активацію. Аналіз співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 виявив його підвищення у хворих з АГ і супутнім предіабетом та у пацієнтів з АГ та супутнім ЦД 2-го типу, незважаючи на те, що у хворих цієї групи рівень прозапального цитокіну ІЛ-18 знижувався.

Наявність достовірних кореляційних зв'язків між вмістом ІЛ та параметрами вуглеводного обміну виявлено лише у пацієнтів 3-ї групи (табл. 3).

Таблиця 3

Внутрішньогрупові кореляційні зв'язки між рівнем ІЛ-18, ІЛ-10, ІЛ-18/ІЛ-10 та параметрами глікемічного профілю

Показник	ІЛ-18	ІЛ-10	ІЛ-18/ІЛ-10
ІЛ-18	1,00000	-0,127780	0,93356
ІЛ-10	-0,12778	1,000000	-0,46989
ІЛ-18/ІЛ-10	0,93356	-0,469893	1,00000
Глюкоза	0,33283	0,138824	0,23820
Інсулін	0,37389*	0,638824*	0,54459*
Саго	0,48098*	0,514432*	0,59708*
НОМА	0,24179	0,496692*	0,36331

Примітка: * – кореляційні зв'язки статистично достовірні ($p < 0,05$).

Подібні результати отримано у великому дослідженні, що включало 955 осіб віком від 27 до 77 років, у якому встановлено достовірні зв'язки між концентрацією ІЛ-18 та складовими метаболічного синдрому: абдомінальним ожирінням, тригліцеридами, холестерином ліпопротеїдів високої щільності (зворотний зв'язок), глюкозою та інсуліном натще. Значення рівня ІЛ-18 прогресивно зростало залежно від кількості метаболічних чинників ризику [17].

Отже, отримані дані підтверджують гіпотезу про те, що активація прозапального цитокіну ІЛ-18 та протизапального цитокіну ІЛ-10 може формувати зв'язок між метаболічними чинниками ризику, предіабетом, ЦД 2-го типу та АГ.

Висновки

1. Встановлено підвищення плазматичної активності ІЛ-18 у хворих з АГ, супутнім предіабетом та ЦД 2-го типу і достовірний зв'язок між концентрацією ІЛ-18 та показниками вуглеводного обміну, що свідчить про залучення імунотропної активації до глюкометаболічних порушень у хворих з АГ.

2. Підвищення вмісту протизапального цитокіну ІЛ-10 у хворих з АГ і предіабетом можна розглядати як протекторну реакцію з метою пригнічення активності протизапальних цитокінів.

3. Зниження рівня ІЛ-10 у хворих з АГ і ЦД 2-го типу, а також зв'язок між його рівнем та параметрами вуглеводного обміну може підтверджувати патогенетичний зв'язок між низькою концентрацією ІЛ-10 та розвитком ЦД 2-го типу.

Список літератури

- Горбась І.М. Програма профілактики та лікування артеріальної гіпертензії в Україні: підсумки виконання / І.М. Горбась // Здоров'я України. – 2011. – № 3 (18). – С. 32–34.
- Дорогой А.П. Термін виконання «Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні» закінчився, проблеми залишилися, що далі? / А.П. Дорогой // Артериальная гипертензия. – 2011. – № 3 (17). – С. 29–36.
- Жернакова Ю.В. Тяжесть метаболического синдрома определяется числом его компонентов / Ю.В. Жернакова, И.Е. Чазова, В.Б. Мычка, С.П. Олимпиева // Системные гипертензии. – 2011. – № 1. – С. 58–61.
- Ковалева О.Н. Коррекция цитокиновой агрессии при сердечной недостаточности: теоретические предпосылки и практические реалии / О.Н. Ковалева // Серцева недостатність. – 2011. – № 2. – С. 93–100.
- Якушенко Е.В. Интерлейкин-18 и его роль в иммунном ответе / Е.В. Якушенко, Ю.А. Лопатникова, С.В. Сенников // Мед. иммунология. – 2005. – № 4. – С. 355–364.
- Rabkin SW. The role of interleukin 18 in the pathogenesis of hypertension-induced vascular disease / SW. Rabkin // Nature Reviews Cardiology. – 2009. – Vol. 6. – P. 192–199.
- Fischer CP. Elevated plasma interleukin-18 is a marker of insulin-resistance in type 2 diabetic and non-diabetic humans / C.P. Fischer, L.B. Perstrup, A. Berntsen, [et al.] // Clin. Immunol. – 2005. – Vol. 117. – P. 152–160.
- Escobar-Morreale HF. Serum interleukin-18 concentrations are increased in the polycystic ovary syndrome: relationship to insulin resistance and to obesity / H.F. Escobar-Morreale, J.I. Botella-Carretero, G. Villuendas [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 89. – P. 806–811.
- Mälärstig A. Raised interleukin-10 is an indicator of poor outcome and enhanced systemic inflammation in patients with acute coronary syndrome / A. Mälärstig, P. Eriksson, A. Hamsten [et al.] // Heart. – 2008. – Vol. 94. – P. 724–729.
- Esposito K. Association of low interleukin-10 levels with the metabolic syndrome in obese women / K. Esposito, A. Penttilä, F. Giugliano [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2003. – Vol. 88. – P. 1055–1058.
- Calcaterra V. Adiponectin, IL-10 and metabolic syndrome in obese children and adolescents / V. Calcaterra, M. De Amici, C. Klersy [et al.] // Acta Biomed. – 2009. – Vol. 80 (2). – P. 117–123.
- Straczowski M. Plasma interleukin-10 concentration is positively related to insulin sensitivity in young healthy individuals / M. Straczowski, I. Kowalska, A. Nokolajul [et al.] // Diabetes Care. – 2005. – Vol. 28. – P. 2036–2037.
- Colwell J.A. Type 2 Diabetes, Pre-Diabetes, and the Metabolic Syndrome / J.A. Colwell // JAMA. – 2011. – Vol. 306 (2). – P. 215.
- Bruun J.M. Interleukin-18 in plasma and adipose tissue: effects of obesity, insulin resistance, and weight loss /

- J.M. Bruun, B. Stallknecht, J.W. Helge, B. Richelsen // Eur. J. Endocrinol. – 2007. – Vol. 157. – P. 465–471.
15. Fischer C.P. Elevated plasma interleukin-18 is a marker of insulin-resistance in type 2 diabetic and non-diabetic humans / C.P. Fischer, L.B. Perstrup, A. Berntsen [et al.] // Clin. Immunol. – 2005. – Vol. 117. – P. 152–160.
16. Exel E. Low production capacity of interleukin-10 associates with the metabolic syndrome and type 2 diabetes. The Leiden 85-plus study / E. Exel, J. Gussekloo, A.J.M. Craen [et al.] // Diabetes. – 2002. – Vol. 51. – P. 1088–1092.
17. Hung J. Elevated interleukin-18 levels are associated with the metabolic syndrome independent of obesity and insulin resistance / J. Hung, B.M. McQuillan, C. Chapman [et al.] // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2005. – Vol. 25. – P. 1268–1273.

Интерлейкин-18 и интерлейкин-10 в зависимости от гликемического профиля у пациентов с артериальной гипертензией

О.Н. Ковалева, Т.В. Ащеулова, Хуссейн Хамзех Аль Шейх Диб, Сайед Муджахид Аббас

РЕЗЮМЕ. У 104 больных с артериальной гипертензией (АГ) определен плазматический уровень интерлейкина (ИЛ)-18 и ИЛ-10 в зависимости от гликемического профиля. Обследованных разделили в зависимости от гликемического профиля: у 38,5% не выявили нарушений углеводного обмена, у 32,7% диагностировали сопутствующий предиабет и у 28,8% – АГ и сахарный диабет (СД) 2-го типа. Установлено повышение плазматической активности ИЛ-18 у больных с АГ, сопутствующим предиабетом и СД 2-го типа и определена достоверная связь между концентрацией ИЛ-18 и показателями углеводного обмена, что свидетельствует о вовлечении иммунновоспалительной активации в глюкометаболические нарушения у этих больных. Повышение содержания противовоспалительного цитокина ИЛ-10 у больных с АГ и предиабетом можно рассматривать как протекторную реакцию в целях угнетения активности провоспалительных цитокинов. Снижение уровня ИЛ-10 у больных с АГ и СД 2-го типа, а также взаимосвязь его уровня и параметров углеводного обмена может быть подтверждением патогенетической связи между низкой концентрацией ИЛ-10 и развитием СД 2-го типа.

Ключевые слова: цитокины, интерлейкин-18, интерлейкин-10, инсулин, глюкоза, предиабет, сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия.

Interleukin-18 and interleukin-10 in relation to glycaemic profile of patients with arterial hypertension

O.M. Kovalyova, T.V. Ashcheulova, Hussein Hamseh Al Sheikh Dib, Saed Mudzhahid Abbas

SUMMARY. The aim of our study was to investigate blood plasma IL-18 and IL-10 levels depending on glycaemic profile in patients with arterial hypertension. 104 patients with arterial hypertension (AH) took part in the study. In relation to glycaemic profile, they were divided as follows: 38.5% without carbohydrates metabolism disorders, 32.7% with prediabetes and 28.8% with AH and concomitant type 2 diabetes mellitus. In the patients with AH and prediabetes, the plasma IL-18 activity was elevated. A statistically significant correlation was found between IL-18 concentration and carbohydrates metabolism parameters that evidenced for the involvement of immune inflammatory activation in glycometabolic disorders in the hypertensive patients. Increased contents of anti-inflammatory cytokine IL-10 in the patients with AH and prediabetes can be considered as the protective reaction aiming to suppress pro-inflammatory cytokines activity. Decrease of the IL-10 level in patients with AH and type 2 DM as well as correlations between its level and carbohydrates metabolism parameters can confirm the pathogenetic relationships between low IL-10 concentration and type 2 DM development. **Key words:** cytokines, interleukin-18, interleukin-10, insulin, glucose, prediabetes, type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension.

Адреса для листування:

Ольга Миколаївна Ковальова
Харківський національний медичний університет
61022, Харків, пр-т Леніна, 4

УДК 616-071+616.12-008.331.1+616-056.52+616.379-008.64

Н.В. Скрипник

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Метаболічний синдром на тлі йодного дефіциту: клініко-біохімічні особливості перебігу

АНОТАЦІЯ

Наведено результати обстеження 330 пацієнтів, які постійно проживають у Карпатському регіоні України. Клініка метаболічного синдрому (МС) зумовлена його основними проявами – ожирінням, артеріальною гіпертензією (АГ), дисліпідемією та інсулінорезистентністю (ІР) і захворюваннями, які асоційовані з нею. В клініці виділяють певні патогенетичні варіанти (захворювання серця і судин, цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, неалкогольний стеатоз печінки, АГ та ін.), до яких, на нашу думку, можна додати гіпотиреозний варіант. Аналіз ускладнень з боку серцево-судинної системи демонструє вірогідність розвитку в частини таких пацієнтів гіпотиреоз-індукованого синдрому ІР. Абдомінальне ожиріння як один з компонентів МС характеризувалось надмірною масою тіла, ураженням серцево-судинної та гепатобіліарної систем, а також опорно-рухового апарату. У хворих на ЦД 2-го типу з МС у поєднанні з явним гіпотиреозом виявлено найвищий ризик серцево-судинних ускладнень. Показник SCORE у 75% чоловіків цієї групи склав $18,75 \pm 5,72$. Вірогідно вищий ризик розвитку АГ відзначено у 29% пацієнтів, які проживають в умовах йодного дефіциту, та у 24% хворих з явним гіпотиреозом.

Ключові слова:

метаболічний синдром, цукровий діабет 2-го типу, йодний дефіцит, клініко-біохімічні особливості.

Актуальність даної проблеми пов'язана зі значною поширеністю метаболічного синдрому (МС), який поєднує групу обмінних і клінічних порушень: інсулінорезистентність (ІР), гіперінсулінемію, абдомінальне ожиріння, порушення толерантності до глюкози або цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, артеріальну гіпертензію (АГ), дисліпідемію, порушення гемостазу, гіперурикемію та мікроальбумінурію. Основна роль у патогенезі ішемічної хвороби серця (ІХС), смертність від якої залишається найвищою в розвинутих країнах світу, відводиться МС. Найважливішою ланкою патогенезу МС у хворих з ЦД 2-го типу є ІР. У них існує підвищений ризик розвитку дисліпідемії і досить часто виявляють помірну дисфункцію щитоподібної залози (ЩЗ) [11].

Тиреоїдні гормони відіграють суттєву роль у метаболічних процесах в організмі людини. За даними досліджень, проведених останніми роками, визначено вплив гормонів ЩЗ на дію інсуліну. Як відомо, існують переконливі дані про досить складний взаємозв'язок ІР та функції ЩЗ [11].

Західний регіон України, представлений різними клімато-географічними зонами (гори, передгір'я, рівнини), вважається найбільшим ендемічним регіоном щодо зобу з поширенням патології серед усіх верств населення [2, 4, 6]. Не-

зважаючи на наявність значної кількості робіт, присвячених вивченню частоти та поширеності МС у різних регіонах, проведено лише поодинокі дослідження із залученням населення різних клімато-географічних зон [5, 8, 12].

Мета дослідження – вивчення клініко-біохімічних особливостей перебігу МС у хворих на ЦД 2-го типу залежно від йодного дефіциту (ЙД), явного (ЯГ) та субклінічного гіпотиреозу (СГ).

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 330 осіб, які постійно проживають у Карпатському регіоні України. МС діагностували за критеріями International Diabetes Federation/IDF [9]. Ступінь ІР встановлювали за величиною індексу маси тіла (ІМТ): маса тіла (кг)/зріст (м^2); величиною об'єму талії (ОТ); індексами ІР (НОМА-ІР та Саго). Показник НОМА-ІР обчислювали за формулою: $\text{НОМА-ІР} = \frac{\text{глюкоза крові натще (ммоль/л)} \cdot \text{інсулін крові натще (мкОД/л)}}{22,5}$ [13]; індекс Саго – за співвідношенням: $\frac{\text{глюкоза (ммоль/л)}}{\text{інсулін (мкОД/л)}}$ [10]. Визначали також наявність абдомінального ожиріння та за відповідною формулою вираховували ІМТ. Використовуючи показники ІМТ, ступінь загального ожиріння оцінювали згідно з рекомендаціями ВООЗ (1997) та Міжнародної діабетичної

федерації (2005). Значення ІМТ вважали за норму при $<24 \text{ кг/м}^2$; ОТ – $<80 \text{ см}$ у жінок, $<94 \text{ см}$ у чоловіків; показник НОМА-IR: в нормі $<2,77$; індекс Саго: в нормі $>0,33$. Неалкогольний стеатоз печінки (НАСП) виявляли за критеріями діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки [1, 3]. Важкість та ступінь компенсації ЦД 2-го типу та класифікацію судинних ускладнень визначали згідно з Наказом МОЗ України № 356 від 22.05.2009 [7]. СГ визначали як стан, за якого нормальний рівень вільного тироксину і/або трийодтироніну поєднується з високим рівнем ТТГ. В літературі обговорюються референтні рівні ТТГ від 0,3 до 3 мкМО/мл. Однак відповідно до останніх даних ми вважали нормальним рівень ТТГ 0,45–4,5 мкМО/мл за відсутності антитиреоїдних антитіл.

Результати дослідження та їх обговорення

Обстежено осіб, які постійно проживають у Карпатському регіоні України: 200 – з рівнинних, 74 – з передгірних, 56 – з високогірних районів.

Оцінка важкості ЙД проведена і представлена відповідно до критеріїв ВООЗ: частота зоба за даними пальпаторного обстеження і тиреоїдальності за даними УЗД, медіана екскреції йоду із сечею. Обстежених розділили на групи: 130 – з регіону з ЙД (високогір'я і передгірного ярусу); 200 – з регіону без ЙД (рівнинний ярус Карпат). Окремо виділено групу із 42 хворих з МС і ЦД 2-го типу в поєднанні з ЯГ і групу з 15 пацієнтів з МС і ЦД 2-го типу в поєднанні із СГ. У мешканців підгірного та високогірного районів даний показник перебував у межах значень, що відповідають легкому ступеню тяжкості йодної недостатності, – $68,18 \pm 6,23 \text{ мкг/л}$, у передгірному ярусі – $92,73 \pm 7,03 \text{ мкг/л}$. ЯГ діагностовано у 12,7% обстежених з МС (7,5% – рівнина, 17,5% – передгір'я, 25% – високогір'я), СГ – у 22,0% (відповідно у 0,5; 10,8 та 10,7%). У 100% обстежених виявлено АГ, абдомінальне ожиріння та ЦД 2-го типу. У 81% пацієнтів за показниками ТГ та у 77,4% – за рівнем ЛПВГ діагностовано дисліпідемію. При цьому в групі хворих на ЦД 2-го типу з МС і ЯГ рівень ТГ був $>1,7 \text{ ммоль/л}$. Вміст ЛПВГ $<1,04 \text{ ммоль/л}$ виявлено у 100% чоловіків.

Загальна медіана йодурії в регіоні становила $161,73 \pm 15,94 \text{ мкг/л}$. У підгірному та високогірному районах даний показник був у межах значень, що відповідають легкому ступеню тяжкості йодної недостатності. Так, медіана йодурії у хворих високогір'я становила $68,18 \pm 6,23 \text{ мкг/л}$, у хворих передгірного ярусу – $92,73 \pm 7,03 \text{ мкг/л}$. Усіх обстежених розділили на групи: 130, які проживають в регіоні з ЙД (високогір'я і передгірний ярус), і 200 мешканців регіону без ЙД (рівнинний ярус Карпат). Окремо виділено групу із 42 пацієнтів з МС і ЦД 2-го типу в поєднанні з ЯГ і групу з 15 пацієнтів з МС і ЦД 2-го типу в поєднанні з СГ. Серед хворих Карпатського регіону поширеність ЯГ та СГ також залежала від висоти розміщення населеного пункту над рівнем моря. Частота гіпотиреозу підвищувалась від рівнинного ярусу до високогір'я. Аналіз проведених досліджень функціонального стану ЩЗ у хворих на ЦД 2-го типу і МС у різних клімато-географічних ярусах Українських Карпат

показав, що у мешканців високогірного ярусу виявлено істотне вірогідне підвищення рівня ТТГ (в 3,4 разу), у хворих передгір'я – в 2,7 разу, в рівнинному ярусі – в 1,7 разу в порівнянні з показниками в контрольній групі ($p < 0,05$). В групі хворих з ЯГ зареєстровано вірогідне зростання рівня ТТГ (до $13,08 \pm 1,21 \text{ мкМО/мл}$; $p < 0,05$), у пацієнтів із СГ – до $7,90 \pm 0,60 \text{ мкМО/мл}$ ($p < 0,05$).

Серед 330 обстежених з МС виявлено не тільки підвищення АТ, особливо вночі, але його варіабельність протягом доби, а також порушення двофазного циркадного ритму коливань АТ.

Крім того, в обстежених виявлено інші компоненти МС, які не враховує IDF: подагру, мікроальбумінурію або протеїнурію, ІХС, перенесені інфаркт міокарда та інсульт. Серед усіх обстежених інфаркт міокарда в анамнезі був у 46 (13,9%), інсульт – у 25 (7,5%).

Слід зауважити, що у чоловіків з МС і ЦД 2-го типу в поєднанні з гіпотиреозом частота інфаркту міокарда була в 2,8 разу вища, ніж у загальній популяції. Частота інсульту в пацієнтів з ЦД 2-го типу і МС у поєднанні з СГ була в 2,5 разу вища, ніж в усіх хворих з МС.

ІХС діагностовано в групі хворих з ЯГ та СГ: у 50% чоловіків та у 47,4–45,4% жінок, що було відповідно в 2,2 та 1,3 разу частіше, ніж в усіх обстежених з МС.

Гіперурікемію діагностовано в 1,5% обстежених, частіше у хворих у поєднанні з ЯГ (2,4%) та СГ (13,3%).

Такий компонент МС, як мікроальбумінурія або протеїнурія, виявлено приблизно з однаковою частотою (48–57%), при цьому мікроальбумінурію діагностували у жінок дещо частіше.

Згідно з отриманими даними кількість компонентів МС була більшою в групах хворих з МС у поєднанні з ЯГ та СГ. Розподіл обстежених за кількістю компонентів МС у різних клімато-географічних ярусах Українських Карпат підтверджує отримані дані. Так, п'ятикомпонентний МС і вище спостерігали у 172 (52%) з усіх обстежених. При цьому слід констатувати, що у хворих з МС в поєднанні з ЯГ та СГ п'ятикомпонентний МС і вище виявлено в 76 та 60% випадків, а у чоловіків з ЯГ – в 100%. Чотирикомпонентний МС діагностовано у 116 (35%) хворих, у тому числі в групі з ЙД – у 41 (32%), в групі без ЙД – у 75 (38%), в групі пацієнтів з ЯГ – у 10 (24%) жінок, у групі хворих з СГ – у 6 (40%). МС з трьома компонентами у пацієнтів з ЯГ у поєднанні з СГ не було виявлено. Трьохкомпонентний МС виявлено лише у 13% з усіх обстежених. Окремі компоненти МС можуть бути наявні або відсутні, однак кожний з них є незалежним чинником ризику розвитку серцево-судинних захворювань.

В таблиці наведено основні клініко-біохімічні характеристики обстежених залежно від наявності ЙД та гіпотиреозу. Показники компенсації вуглеводного і ліпідного обміну були вірогідно гірші в групі хворих з МС і ЦД 2-го типу з ЯГ: HbA_{1c} – $10,68 \pm 0,52\%$ ($9,32 \pm 0,13\%$ в усіх хворих), ХС – $7,53 \pm 0,14 \text{ ммоль/л}$ ($5,96 \pm 0,07 \text{ ммоль/л}$ в усіх хворих), ТГ – $6,32 \pm 0,26 \text{ ммоль/л}$ ($3,79 \pm 0,14 \text{ ммоль/л}$ в усіх хворих), ЛПВГ – $0,75 \pm 0,04 \text{ ммоль/л}$ у чоловіків та $0,76 \pm 0,04 \text{ ммоль/л}$ у жінок ($0,99 \pm 0,02 \text{ ммоль/л}$ у чоловіків та $0,97 \pm 0,02 \text{ ммоль/л}$ у жінок з усіх хворих).

Таблиця

Основні клініко-біохімічні характеристики обстежених (M±m)

Компонент МС	Усі хворі з МС (n=330)	Хворі з МС у районах з ЙД (n=130)	Хворі з МС у районах без ЙД (n=200)	Хворі з МС і ЯГ (n=42)	Хворі з МС і СГ (n=15)
Вік, років	54,88±9,01	53,56±9,29	55,75±8,73	53,14±10,0	51,67±6,63
HbA _{1c} , %	9,32±0,13	9,30±0,20	9,33±0,17	10,68±0,52	9,71±0,46
ІМТ, кг/м ²	34,82±0,23	35,63±0,40	34,30±0,28	37,36±0,60*	36,80±1,30*
ОТ, см					
чоловіки	112,69±0,85	115,93±1,5*	110,14±1,25	121,03±2,11	119,36±4,4*
жінки	111,55±0,95	113,44±1,4*	111,04±0,98	126,50±2,8*	118,47±3,6*
ХС, ммоль/л	5,96±0,07	6,20±0,12	5,79±0,09	7,53±0,14*	6,21±0,21
ТГ, ммоль/л	3,79±0,14	4,21±0,23	3,46±0,17	6,32±0,26*	4,22±0,34
ЛПВГ, ммоль/л					
чоловіки	0,99±0,02	0,96±0,04	1,00±0,03	0,75±0,04	0,98±0,04
жінки	0,97±0,02	0,92±0,03	1,00±0,03	0,76±0,04	1,05±0,05
АТ сист., мм рт. ст.	169,65±3,23	171,8±2,63*	166,7±3,14	180,8±4,18*	159,7±2,97*
АТ діаст., мм рт. ст.	104,05±1,71	105,8±1,12*	102,5±1,42	108,7±1,18*	99,2±3,14*
Ризик SCORE, %					
чоловіки	7,83±0,55	8,17±0,93	7,60±0,69	8,76±1,28	6,17±1,87
жінки	13,83±1,16	16,43±2,12*	12,51±1,35	18,75±5,72*	12,75±3,34
	4,28±0,34	4,49±0,55	4,12±0,42	7,68±1,14*	4,25±1,44

Примітка: * – різниця вірогідна по відношенню до показників групи в регіоні без ЙД ($p < 0,05$).

Ознаки ІР (ІМТ та ОТ) також вірогідно відрізнялись в групі хворих з ЯГ. АТ був достовірно вищим в даній групі: АТ сист. – 180,8±4,18 мм рт. ст. (169,65±3,23 мм рт. ст. в усіх хворих) та АТ діаст. – 108,7±1,18 мм рт. ст. (104,05±1,71 мм рт. ст. в усіх хворих).

Виявлено високий загальний серцево-судинний ризик ($\geq 5\%$) у 47% з усіх обстежених, зокрема у 78% чоловіків та у 31% жінок. Проведено розподіл усіх обстежених за ступенем ризику згідно із системою SCORE: група хворих з показником SCORE $< 5\%$ – 152 (52%) пацієнта; з показником SCORE 5–10 % – 70 (24%). Майже у 50% пацієнтів виявлено високий серцево-судинний ризик. При цьому не визначено суттєвої різниці в ступені загального серцево-судинного ризику за системою SCORE в різних клімато-географічних регіонах Українських Карпат. Середні значення цього показника були в 3,2 разу вищі у чоловіків, ніж у жінок, і складали відповідно 13,83±1,16 у чоловіків та 4,28±0,34 у жінок. Загальний серцево-судинний ризик був найвищим у групі чоловіків з МС і ЦД 2-го типу з ЯГ (18,75±5,72). Крім того, встановлено, що серцево-судинний ризик $> 15\%$ у групі хворих з МС і ЦД 2-го типу в поєднанні з ЯГ діагностовано у 75% чоловіків цієї групи.

Висновки

1. Найбільш вираженими були метаболічні розлади в групі хворих з МС і ЦД 2-го типу та ЯГ: констатовано найвищі показники глікованого гемоглобіну, окремі параметри ліпідного обміну, АТ, ІМТ, ОТ.

2. Кількість компонентів МС була найбільшою в групах хворих з МС у поєднанні з ЯГ та СГ.

3. У хворих на ЦД 2-го типу з МС у поєднанні з ЯГ виявлено найвищий ризик SCORE: у 75% чоловіків цієї групи він склав 18,75±5,72.

4. Дуже високий ризик за АТ спостерігали здебільшого у 29% пацієнтів, які проживають в регіонах з ЙД, та у 24% хворих в поєднанні з ЯГ.

Перспективою подальших досліджень є вивчення корелятивних взаємозв'язків ліпідного спектра крові, показників ІР, ендогенного інсуліну з критеріями ЙД в Карпатському регіоні, а також з'ясування ролі метаболічних порушень у формуванні МС на тлі йодної недостатності.

Список літератури

1. Богомолів П.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатоз и неалкогольный стеатогепатит / П.О. Богомолів, Ю.О. Шульпекова // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2004. – № 3. – С. 20–23.
2. Кравченко В.І. Йододефіцит триває – здоров'я населення України погіршується / В.І. Кравченко // Міжнар. ендокринол. журн. – 2008. – № 6 (18). – С. 9–18.
3. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома / О.Н. Корнеева, О.М. Драпкина, А.О. Буеверов, В.Т. Ивашкин // Клин. персп. гастроэнтерологии, гепатологии. – 2005. – № 4. – С. 21–24.
4. Олійник В.А. Патологія щитовидної залози в Україні (епідеміологія та регіональні особливості) / В.А. Олійник // Журн. практ. лікаря. – 2001. – № 2. – С. 5–7.
5. Паньків В.І. Частота, перебіг і лікування цукрового діабету з урахуванням клімато-географічних умов довкілля / В.І. Паньків // Клин. ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2005. – № 1 (10). – С. 61–67.
6. Проблема йодного дефіциту на Прикарпатті / В.І. Боцюрко, Ю.В. Боцюрко, І.С. Тимків, Н.В. Скрипник // Проблеми ендокринної патології. – 2006. – № 3. – С. 84–88.

7. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ендокринологія»: Наказ Міністерства охорони здоров'я від 22. 05. 2009 № 356. – К., 2009. – 55 с.
8. Регіональна модель профілактики йодного дефіциту / Н.Б. Зелінська, О.А. Труш, М.Є. Маменко, Н.А. Бєлих // Клін. ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2009. – № 2 (27). – С. 17–23.
9. Alberti K.G. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation / K.G. Alberti, P.Z. Zimmet // Diabetes Med. – 1998. – Vol. 15. – P. 539–553.
10. Caro A.A. Oxidative stress, toxicology, and pharmacology of CYP2E1 / A.A. Caro, A.I. Cederbaum // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. – 2004. – Vol. 44, № 1. – P. 27–42.
11. Chubb S.A.P. Interactions among Thyroid Function, Insulin Sensitivity, and Serum Lipid Concentrations: The Fremantle Diabetes Study / S.A.P. Chubb, W.A. Davis, T.M.E. Davis // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 90, № 9. – P. 5317–5320.
12. EURODIAB ASE Study Group. Variation and trends in the incidence of childhood diabetes in Europe // Lancet. – 2000. – Vol. 355. – P. 873–876.
13. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D.R. Matthews, J.P. Hosker, A.S. Rudenski et al. // Diabetologia. – 1985. – Vol. 28, № 7. – P. 412–419.

Метаболический синдром на фоне йодного дефицита: клинико-биохимические особенности течения

Н.В. Скрипник

РЕЗЮМЕ. Представлены данные обследования 330 пациентов, которые постоянно проживают в Карпатском регионе Украины. Клиника метаболического синдрома (МС) обусловлена его основными проявлениями – ожирением, артериальной гипертензией (АГ), дислипидемией, инсулинорезистентностью (ИР) и заболеваниями, которые ассоциированы с ней. В клинике выделяют определенные патогенетические варианты (заболевания сердца и сосудов, сахарный диабет (СД) 2-го типа, неалкогольный стеатоз печени, АГ и др.), к которым, по нашему мнению, можно добавить гипотиреоидный вариант. Анализ осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы демонстрирует вероятность развития у части таких пациентов гипотиреоз-индуцированного синдрома ИР. Абдоминальное ожирение как один из компонентов МС характеризуется избыточной массой тела, поражением сердечно-сосудистой и гепатобилиарной систем, а также опорно-двигательного аппарата. У больных с МС и СД 2-го типа в сочетании с явным гипотиреозом обнаружен высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. Показатель SCORE у 75% мужчин этой группы составил $18,75 \pm 5,72$. Достоверно выше риск развития АГ отмечен у 29% пациентов, проживающих в условиях йодного дефицита, и у 24% больных с явным гипотиреозом.

Ключевые слова: метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа, йодный дефицит, клинико-биохимические особенности.

Metabolic syndrome in iodine deficiency: clinical-biochemical peculiarities of the course

N.V. Skrypnyk

SUMMARY. The article presents the results of examination of 330 patients residing in the Carpathian region of Ukraine. The clinical picture of metabolic syndrome (MS) is determined by its main manifestations: obesity, arterial hypertension (AH), dislipidemia, insulin resistance (IR) and its related diseases. In clinic, one distinguishes certain pathogenic variants, such as cardio-vascular diseases, type 2 diabetes mellitus, non-alcoholic liver steatosis (NALS), AH and others, to which we may also add the hypothyroid variant. Analysis of the cardiovascular complications reveals the probability of the development in part of patients of the hypothyroidism-induced insulin resistance syndrome. Abdominal obesity as one of the MS components is characterized by excessive body weight, lesions of the cardiovascular, hepatobiliary and muscle-skeletal systems. The patients with MS and type 2 diabetes mellitus combined with obvious hypothyroidism demonstrated the highest risk of cardiovascular complications. The SCORE index in 75% of men in this group was 18.75 ± 5.72 . The significantly higher risk of AH onset was found for the patients, residing iodine deficient areas (29%) as well as for patients with obvious hypothyroidism (24%).

Key words: metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, iodine deficiency, clinical-biochemical peculiarities.

Адреса для листування:

Надія Василівна Скрипник

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

76018, Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2

УДК 616.12-008.331.1:616.379-008.64:612.017]-074

О.А. Кочубей, Т.В. Ащеулова, О.М. Ковальова

Харківський національний медичний університет

Онкостатин М, інтерлейкін-6 і глюкометаболічні показники у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та супутнім предіабетом і цукровим діабетом 2-го типу

АНОТАЦІЯ

У 94 пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ) залежно від наявності у них супутнього предіабету або цукрового діабету (ЦД) 2-го типу визначено рівень онкостатину М та інтерлейкіну (ІЛ)-6 у плазмі крові. Наявність предіабету діагностовано у 36,2% хворих, у 71% з яких виявлено інсулінорезистентність (ІР) та достовірне підвищення рівня глікозильованого гемоглобіну. Зростання вмісту циркулюючого онкостатину М та ІЛ-6 у пацієнтів з ГХ підтверджує патогенетичне значення артеріальної гіпертензії (АГ) як стимулу гіперпродукції цих цитокінів. У пацієнтів з ГХ, супутнім предіабетом та ЦД 2-го типу рівень онкостатину М та ІЛ-6 знижувався, що, можливо, пояснюється, з одного боку, подвійними ефектами сімейства ІЛ-6, представники якого або зумовлюють розвиток ІР, або, навпаки, підвищують чутливість тканин до дії інсуліну. З іншого боку, не виключена можливість того, АГ є більш потужним стимулом, що призводить до гіперінтерлейкінемії у пацієнтів з ГХ.

Ключові слова:

онкостатин М, інтерлейкін-6, інсулін, глюкоза, предіабет, цукровий діабет 2-го типу, гіпертонічна хвороба.

Гіпертонічна хвороба (ГХ) є основним чинником ризику та одним із пускових механізмів ішемічної хвороби серця (ІХС), церебрального інсульту, серцевої недостатності (СН), а також призводить до ураження органів-мішеней (серця, нирок, головного мозку). Тому на сьогодні ГХ вважається глобальною медико-соціальною проблемою в усьому світі. Епідеміологічна ситуація в Україні викликає занепокоєння. Так, за даними офіційної статистики МОЗ, станом на 1 січня 2011 р. в Україні зареєстровано 12 122 512 хворих з артеріальною гіпертензією (АГ), що становить 32,3% дорослого населення країни [1, 2].

Наявність супутньої патології і, зокрема, цукрового діабету (ЦД) 2-го типу значно погіршує перебіг та прогноз ГХ. За даними низки масштабних досліджень серед хворих з АГ поширеність ЦД 2-го типу у 2–2,5 разу вища, ніж в осіб з нормальним артеріальним тиском (АТ). Співіснування цих двох захворювань подвоює ризик інсульту, нефропатії та діабетичної ретинопатії [2].

Розвитку явного ЦД 2-го типу передують приховані від уваги практичних лікарів такі порушення вуглеводно-

го метаболізму, як гранична гіперглікемія натще та порушена толерантність до глюкози, які було запропоновано об'єднати поняттям «предіабет». Число осіб, у яких виявлено предіабетичні порушення вуглеводного обміну, практично вдвічі (за даними різних епідеміологічних досліджень) перевищує кількість хворих з ЦД 2-го типу. Важливість предіабету визначається тим, що він є предиктором розвитку не тільки ЦД 2-го типу, але й низки серцево-судинних захворювань [3, 4].

За даними різним авторів, ГХ та ЦД 2-го типу мають деякі спільні патогенетичні ланки, зокрема активацію імунзапальної відповіді, міжклітинними медіаторами якої є цитокіни [5]. Однак, незважаючи на результати вже проведених досліджень, вплив цитокінів, що належать до сімейства інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) – онкостатину М та ІЛ-6 – на вуглеводний обмін у пацієнтів з ГХ, що асоційована з предіабетом і ЦД 2-го типу, залишається суперечливим та недостатньо вивченим.

Мета дослідження – визначення рівня онкостатину М та ІЛ-6 у плазмі крові пацієнтів з ГХ залежно від наявності у них супутнього предіабету або ЦД 2-го типу.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 94 пацієнтів з ГХ, які проходили обстеження у Харківському міському центрі діагностики і лікування артеріальної гіпертензії на базі терапевтичного відділення міської клінічної лікарні № 11 м. Харкова.

Верифікацію діагнозу ГХ проводили на підставі перегляду рекомендацій Європейського товариства гіпертензії (ESH) з ведення артеріальної гіпертензії (2009) [6]. Діагноз ЦД 2-го типу та предіабету, що включає в себе гіперглікемію натще та порушення толерантності до глюкози, встановлювали за критеріями ВООЗ [7].

Критеріями виключення хворих із дослідження були: симптоматичний характер АГ; наявність супутньої ендокринної, аутоімунної, ниркової та онкологічної патології; загострення хронічних запальних процесів чи наявність гострих запальних захворювань, гострого інфаркту міокарда чи інсульту, гострої ліво- чи правшлуночкової недостатності; набуті вади серця; травматичні ушкодження центральної нервової системи; супутні психічні захворювання; алкоголізм, наркоманія; дифузні захворювання сполучної тканини; хронічна серцева недостатність вище ІІБ-ІІІ стадії.

Кров для біохімічного та імуноферментного досліджень забирали із кубітальної вени вранці натще після 8–14-годинного голодування. Для оцінки вуглеводного обміну визначали рівень глюкози та глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}). Після нічного голодування проводили пероральний глюкозо-толерантний тест (ПГТТ), під час якого здійснювали забір крові із кубітальної вени натще та через 120 хв після стандартного перорального навантаження (75 г глюкози, розчиненої у 200 мл води). Пацієнтам із супутнім ЦД 2-го типу ПГТТ не проводили. Рівень глюкози в плазмі крові натще та після ПГТТ визначали за допомогою ферментативного методу з використанням набору реактивів «DRG® Інсулін» (EIA-2935) («DRG Instruments GmbH», Німеччина).

У якості кількісного критерію інсулінорезистентності (ІР) використано гомеостатичну модель НОМА (Homeostasis model assessment). Індекс чутливості до інсуліну (ІЧІ) за методом НОМА суттєво корелює з результатами гіперінсулінемічного еуглікемічного клемп-тесту ($r=0,88$; $p<0,0001$). Останнім часом його широко використовують у великих проспективних дослідженнях:

$$ІЧІ = \frac{\text{інсулін (мкОд/мл)} \times \text{глюкоза (ммоль/л)}}{22,5}$$

При ІЧІ НОМА 2,77 пацієнта вважають інсулінорезистентним [8].

Для визначення рівня онкостатину М та ІЛ-6 застосовано імуноферментний метод з використанням набору реагентів «RayBio® Human Oncostatin M ELISA Kit» (ELH-OSM-001), «RayBiotech, Inc.» та набору реагентів «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ» (А-8768) виробництва «Вектор-Бест» (Росія). Рівень ІЛ-6 в плазмі крові здорових осіб коливався від 1 до 2 пг/мл.

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою методів параметричної та непараметричної статистики. У вибірках з непараметричним розподілом даних результа-

ти представлені у вигляді Ме (Q_{25} – Q_{75}), де Ме – медіана (50-й перцентиль), Q_{25} та Q_{75} – 25-й і 75-й перцентилі відповідно (верхній і нижній кuartилі). Для порівняння результатів використовували критерій Вілкоксона, критерії Колмогорова–Смірнова і Манна–Уїтні, а також медіанний тест, для оцінки міри залежності – коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Нульову гіпотезу відкидали за рівня достовірності ($p<0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення

У 30 (31,9%) пацієнтів з ГХ, яких було включено до дослідження, виявили супутній ЦД 2-го типу.

Проблема сполучення ГХ та ЦД 2-го типу є вкрай актуальною для України, яка згідно з даними офіційної статистики займає п'яте місце за поширеністю ЦД 2-го типу в Європі. При цьому необхідно мати на увазі, що результати офіційної статистики за даними епідеміологічних досліджень не відображують реального стану щодо захворюваності на ЦД 2-го типу в нашій країні, де на один випадок виявлення ЦД 2-го типу доводиться 3–4 випадки недіагностованого захворювання [9].

Враховуючи діагностичне та прогностичне значення прихованих порушень вуглеводного обміну, ми провели скринінг предіабету у пацієнтів з ГХ. Останніми роками накопичується все більше даних про те, що постпрандіальна глікемія за своєю прогностичною значущістю перевищує гіперглікемію натще. На підставі цих результатів розроблено рекомендацію стосовно того, що ПГТТ має бути основним методом скринінгу предіабету. Це підтверджено у нашому дослідженні, у якому після аналізу вуглеводних показників, а саме рівня глюкози та інсуліну натще і через 2 год після ПГТТ, у 34 (36,2%) пацієнтів з ГХ діагностовано предіабет.

Пацієнтів з ГХ було розділено на 3 групи залежно від наявності цих порушень вуглеводного обміну.

До 1-ї групи увійшли 30 (31,9%) пацієнтів (14 (46%) чоловіків та 16 (54%) жінок) з ГХ без глюкометаболічних порушень. Вік обстежених коливався від 40 до 69 років, медіана – 57,5 року.

До 2-ї групи увійшли 34 (36,4%) пацієнтів (14 (41%) чоловіків та 20 (59%) жінок) з ГХ та предіабетом, що включає в себе гіперглікемію натще (рівень глюкози натще $\geq 6,1$ ммоль/л, але $\leq 6,9$ ммоль/л; та рівень глюкози через 2 год після навантажувальної проби $< 7,8$ ммоль/л за результатом ПГТТ) і порушення толерантності до глюкози (рівень глюкози натще < 7 ммоль/л; та рівень глюкози через 2 год після навантажувальної проби $\geq 7,8$ ммоль/л, але $< 11,1$ ммоль/л за результатом ПГТТ). Вік обстежених коливався від 46 до 69 років, медіана – 56 років.

До 3-ї групи увійшли 30 (31,9%) пацієнтів (11 (37%) чоловіків та 19 (63%) жінок) з ГХ та супутнім ЦД 2-го типу. Вік обстежених коливався від 52 до 69 років, медіана – 61,87 року.

Порівняльну характеристику глікемічного профілю у пацієнтів цих груп наведено в таблиці.

Виявлено достовірні розбіжності між групами за такими показниками, як рівень глюкози та інсуліну натще і вміст інсуліну через 2 год після проведення ПГТТ. Проте

Таблиця
Глікемічний профіль у пацієнтів з ГХ залежно від наявності супутнього предіабету та ЦД 2-го типу, Me (Q₂₅–Q₇₅)

Показник	Група			p (Kruskal–Wallis ANOVA)
	1-ша (n=30)	2-га (n=34)	3-тя (n=30)	
Глюкоза натще, ммоль/л	4,78 (4,26–5,14)	5,55 (5,55–6,13)	6,76 (5,56–7,00)	<0,001
Глюкоза через 2 год після ПГТТ, ммоль/л	6,00 (5,60–6,33)	7,35 (7,02–8,00)	–	>0,05
Інсулін натще, мкОД/мл	13,14 (9,12–17,99)	24,16 (11,08–26,67)	24,16 (19,57–27,97)	<0,001
Інсулін через 2 год після ПГТТ, мкОД/мл	41,12 (29,62–57,40)	72,34 (60,82–80,29)	–	<0,001
HbA _{1c} , %	5,40 (4,70–6,97)	5,90 (5,20–7,10)	7,57 (6,10–9,20)	<0,001
НОМА – ІР	2,82 (1,84–3,67)	5,99 (2,34–7,99)	7,58 (4,89–9,32)	<0,001

рівень глюкози в крові після ПГТТ у пацієнтів з ГХ та предіабетом хоча і перевищував такий у пацієнтів з ГХ, однак ці відмінності виявилися недостовірними.

Вміст HbA_{1c} раніше використовували тільки як індикатор компенсації ЦД, проте нещодавно з'явилися повідомлення щодо врахування даного показника з метою діагностики предіабету та ЦД 2-го типу [4]. Крім того, у деяких клінічних дослідженнях виявлено пряму залежність між підвищенням рівня HbA_{1c} та серцево-судинною смертністю. Так, за результатами Norfolk cohort of the European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition смертність від серцево-судинних захворювань у чоловіків із ЦД 2-го типу та без нього була взаємопов'язана з рівнем HbA_{1c}. Навіть якщо рівень HbA_{1c} був на верхній межі норми (5–6%), серцево-судинна смертність була вищою в осіб із рівнем HbA_{1c} нижчим за 5%. Причому кожен 1% HbA_{1c} підвищував ризик смерті на 28% незалежно від віку, АТ, маси тіла хворих, рівня холестерину та куріння [10]. За нашими даними, рівень HbA_{1c} статистично достовірно відрізнявся, набував максимального значення у хворих 2-ї групи (з ГХ з предіабетом), незначно знижувався у хворих 3-ї групи (з ГХ і ЦД 2-го типу), проте був вищим за значення у пацієнтів 1-ї групи (з ГХ). Отримані результати підтверджують важливість виділення у пацієнтів прихованих порушень вуглеводного обміну, а саме предіабету, оскільки у них, незважаючи на відсутність явного ЦД 2-го типу, вміст HbA_{1c} вже підвищений, що має негативне прогностичне значення.

ІР характеризується порушенням чутливості тканин до дії інсуліну та вважається предиктором розвитку таких патологічних станів та захворювань, як ожиріння, ЦД 2-го типу та атеросклероз [11]. З метою виявлення ІР у учасників нашого дослідження ми розраховували індекс НОМА. В результаті ІР було виявлено у 21 (54%) пацієнта 1-ї групи, у 24 (71%) – 2-ї, тоді як у 3-ї групі – практично в усіх, а саме у 29 (97%) хворих.

Онкостатин М є представником сімейства цитокину – ІЛ-6. Фізіологічна та патофізіологічна роль цього цитокину ще не до кінця вивчена і є неоднозначною. Загалом члени сімейства ІЛ-6 вважаються прозапальними цитокинами. Однак останніми роками з'являється все більше повідомлень щодо протизапальних властивостей представників даного сімейства ІЛ [12]. За нашими даними,

максимальний рівень онкостатину М відзначено у хворих 1-ї групи з ГХ, перебіг якої не супроводжувався порушеннями вуглеводного обміну (рис. 1), тоді як у пацієнтів з ГХ, предіабетом та ЦД 2-го типу відзначено достовірне зниження вмісту онкостатину М у плазмі крові (p<0,001 (Kruskal–Wallis ANOVA)).

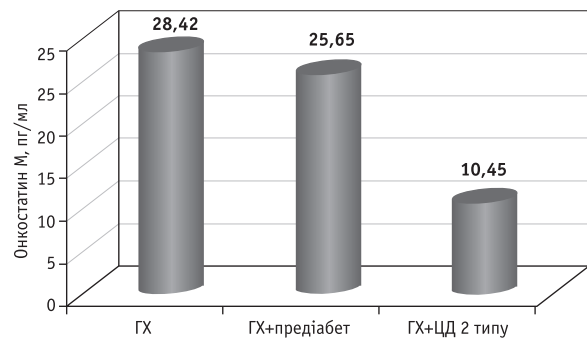


Рис. 1. Рівень онкостатину М у пацієнтів з ГХ залежно від наявності супутнього предіабету та ЦД 2-го типу

При порівняльній характеристиці рівня ІЛ-6 у групах пацієнтів з ГХ виявлено подібну тенденцію, тобто у 1-й групі відзначено максимальний рівень ІЛ-6, у 2-й – він був достовірно нижче та у 3-й – мінімальним (p<0,001 (Kruskal–Wallis ANOVA)) (рис. 2).

Проведено кореляційний аналіз з метою виявлення зв'язків між рівнем онкостатину М, ІЛ-6 та показниками вуглеводного метаболізму. В результаті у пацієнтів 1-ї групи встановлено пряму залежність між онкостатином М та рівнем ІЛ-6 (r=0,523; p=0,0001). Зворотну достовірну залежність виявлено стосовно рівня онкостатину М та HbA_{1c} (r=–0,292; p=0,046). Після ПГТТ відзначено негативний зв'язок між вмістом ІЛ-6 та глюкози (r=–0,337; p=0,019) та інсуліну (r=–0,281; p=0,052).

У пацієнтів 2-ї групи, у яких перебіг ГХ супроводжувався предіабетом, встановлено більш тісний прямий зв'язок між рівнем онкостатину М та ІЛ-6 (r=0,807; p=2,18E–07). Рівень ІЛ-6 негативно корелював із вмістом HbA_{1c} (r=–0,452; p=0,009) та інсуліну (r=–0,424; p=0,024).

У хворих 3-ї групи виявлено зв'язок між рівнем онкостатину М та ІЛ-6 (r=0,614; p=0,002).

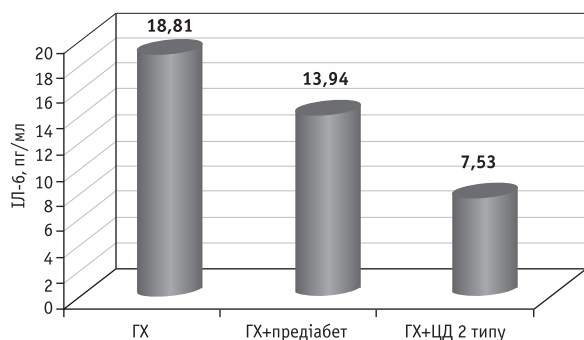


Рис. 2. Рівень ІЛ-6 у пацієнтів з ГХ залежно від наявності супутнього предіабету та ЦД 2-го типу

ІЛ-6 виробляється в основному імунікомпетентними клітинами та бере активну участь в імунних процесах. Поряд з прозапальною дією він справляє багатогранний вплив на метаболічні процеси. Зокрема, останніми роками увагу науковців прикуто до ролі ІЛ-6 при метаболічних захворюваннях: ожирінні, метаболічному синдромі та ЦД 2-го типу. На підставі проведених досліджень було висловлено припущення про те, що саме ІЛ-6 може бути одним із чинників формування ІР [13]. Одним із основних чинників, що визначають різноманітні ефекти інсуліну в організмі людини, є ІЛ-6.

Результати експериментальних та клінічних досліджень ефектів цитокінів сімейства ІЛ-6 дещо протирічливі. Так, у низці досліджень виявлено посилення секреції ІЛ-6 при ожирінні, ІР і ЦД 2-го типу, а також підвищений ризик розвитку ЦД 2-го типу в осіб з високим рівнем ІЛ-6, що вказує на зниження чутливості до інсуліну під дією даного цитокіну. В іншому дослідженні встановлено, що ІЛ-6 справляє подвійну дію: у клітинах печінки та адипоцитах він пригнічує дію інсуліну і призводить до формування ІР, тоді як в клітинах скелетних м'язів, навпаки, посилює ефекти інсуліну та сприяє засвоєнню та утилізації глюкози і ліпідів [14]. Можливо, цим і пояснюється різноманітність та інколи протилежність ефектів ІЛ-6 на метаболічні процеси, особливо на дію інсуліну в тканинах, а також отримані нами дані щодо зниження рівня ІЛ-6 та онкостатину М у пацієнтів з ГХ, предіабетом та ЦД 2-го типу.

Причини такої подвійної дії ІЛ-6 на інсулін у різних тканинах не зовсім зрозумілі. Одним із можливих пояснень цього може бути залежна від часу секреція цитокіну: транзиторна чи перманентна як при хронічному запаленні, характерному для метаболічного синдрому та ЦД 2-го типу. У разі нетривалого збільшення секреції ІЛ-6, як, наприклад, при фізичному навантаженні, підвищений вміст цитокіну слугує сигналом енергетичного дефіциту, посилює дію інсуліну в м'язових тканинах та пригнічує – у печінкових і жирових клітинах [15].

Секреція ІЛ-6 помірно підвищується при слабко вираженому запальному процесі, що характерно для ожиріння і ЦД 2-го типу, та максимально стимульована при гострому запаленні [15]. Можливо, хронічний гемодинамічний стрес, обумовлений підвищеним рівнем АТ, є потужнішим стимулом гіперсекреції як ІЛ-6, так і

онкостатину М, про що свідчить більш значне підвищення рівня цих цитокінів у хворих 1-ї групи в порівнянні з показником у пацієнтів 2-ї.

Оскільки онкостатин М є членом сімейства ІЛ-6 та з огляду на зміни його рівня в плазмі крові, а також тісні достовірні кореляційні зв'язки між цими цитокінами у пацієнтів усіх груп, ми вважаємо за можливе екстраполювати висновки щодо рівня ІЛ-6 і на вміст онкостатину М.

Висновки

1. Наявність предіабету встановлено у 36,2% пацієнтів з ГХ, у 71% з яких виявлено ІР та достовірне підвищення рівня HbA_{1c} . Отримані дані підтверджують необхідність скринінгу предіабету, виявлення якого має велике практичне значення в контексті своєчасної корекції порушень вуглеводного обміну з метою попередження розвитку мікро- та макросудинних ускладнень ЦД 2-го типу у пацієнтів з ГХ.

2. Виявлено підвищення рівня циркулюючого вмісту онкостатину М та ІЛ-6 у пацієнтів з ГХ, що підтверджує патогенетичне значення АГ як стимулу гіперпродукції цих цитокінів.

3. У пацієнтів з ГХ, супутнім предіабетом та ЦД 2-го типу рівень онкостатину М та ІЛ-6 знижувався, що, можливо, пояснюється, з одного боку, подвійними ефектами сімейства ІЛ-6, представники якого або зумовлюють розвиток ІР, або, навпаки, підвищують чутливість тканин до дії інсуліну. З іншого боку, не виключена можливість того, що АГ є більш потужним стимулом, що призводить до гіперінтерлейкінемії у пацієнтів з ГХ.

Список літератури

- Горбась І.М. Програма профілактики та лікування артеріальної гіпертензії в Україні: підсумки виконання / І.М. Горбась // Здоров'я України. – 2011. – № 3 (18). – С. 32–34.
- Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах (2012 рік) / Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів // Артеріальна гіпертензія. – 2012. – № 1 (21). – С. 96–152.
- Wilson P.W. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus / P.W. Wilson, R.B. D'Agostino, H. Parise [et al.] // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – P. 3066–3072.
- Colwell J.A. Type 2 Diabetes, Pre-Diabetes, and the Metabolic Syndrome / J.A. Colwell // JAMA. – 2011. – Vol. 306 (2). – P. 215.
- Rega G. Inflammatory Cytokines Interleukin-6 and Oncostatin M Induce Plasminogen Activator Inhibitor-1 in Human Adipose Tissue / G. Rega, C. Kaun, T.W. Weiss // Circulation. – 2005. – Vol. 111. – P. 1938–1945.
- Mancia G. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document / G. Mancia, S. Laurent, E. Agabiti-Rosei [et al.] // J. Hypertension. – 2009. – Vol. 27. – P. 2121–2158.

7. World Health Organization. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia: Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva, World Health Org., 2006.
8. Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань. Методичні рекомендації Робочої групи з проблем метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету та серцево-судинних захворювань Української асоціації кардіологів і Української асоціації ендокринологів / [О.І. Мітченко, В.В. Корпачев, А.Е. Багрій та ін.]. – К., 2009. – 40 с.
9. Митченко Е.И. Пациент высокого риска в практике кардиолога и эндокринолога: общие цели, особенности ведения / Е.И. Митченко // Здоров'я України. – 2012. – Тематичний номер. – С. 22–23.
10. Khaw K.T. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk / K.T. Khaw, N. Wareham, S. Bingham [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2004. – Vol. 141. – P. 413–420.
11. Fernandez-Real J.M. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome / J.M. Fernandez-Real, W. Ricart // Endocr. Rev. – 2003. – Vol. 24. – P. 278–301.
12. Miyaoka Y. Oncostatin M Inhibits Adipogenesis through the RAS/ERK and STAT5 Signaling Pathways / Y. Miyaoka, M. Tanaka, T. Naiki, A. Miyajima // The J. of Biological Chemistry. – 2006. – Vol. 281, No. 4. – P. 37913–37920.
13. Al-Khalili L. Signaling specificity of interleukin-6 action on glucose and lipid metabolism in skeletal muscle / L. Al-Khalili, K. Bouzakri, S. Glund [et al.] // Mol. Endocrinol. – 2006. – Vol. 20. – P. 3364–3375.
14. Carey A.L. Interleukin-6 and insulin sensitivity: friend or foe? / A.L. Carey, M.A. Febbraio // Diabetologia. – 2004. – Vol. 47. – P. 1135–1142.
15. Nieto-Vazquez I. Dual role of interleukin-6 in regulating insulin sensitivity in murine skeletal muscle / I. Nieto-Vazquez, S. Fernández-Veledo, C. de Alvaro, M. Lorenzo // Diabetes. – 2008. – Vol. 57. – P. 3211–3221.

Онкоистатин М, интерлейкин-6 и глюкометаболіческие показатели у пациентов с гипертонической болезнью, сопутствующим предиабетом и сахарным диабетом 2-го типа
О.А. Кочубей, Т.В. Ащеулова, О.Н. Ковалева

РЕЗЮМЕ. У 94 пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) в зависимости от наличия у них сопутствующих предиабета или сахарного диабета (СД) 2-го типа определен уровень онкоистатина М и интерлейкина (ИЛ)-6 в плазме крови. Предиабет диагностирован у 36,2% больных, у 71% из которых выявлены инсулинорезистентность (ИР) и достоверное повышение уровня гликозилированного гемоглобина. Повышение содержания циркулирующего онкоистатина М и ИЛ-6 у пациентов с ГБ подтверждает патогенетическое значение артериальной гипертензии (АГ) в качестве стимула гиперпродукции этих цитокинов. У пациентов с ГБ, сопутствующим предиабетом и СД 2-го типа уровень онкоистатина М и ИЛ-6 снижался, что, возможно, объясняется, с одной стороны, двойными эффектами семейства ИЛ-6, представители которого либо способствуют развитию ИР, или же, наоборот, повышают чувствительность тканей к действию инсулина. С другой стороны, не исключена возможность того, что АГ является более мощным стимулом, что приводит к гиперинтерлейкемии у пациентов с ГБ.
Ключевые слова: онкоистатин М, интерлейкин-6, инсулин, глюкоза, предиабет, сахарный диабет 2-го типа, гипертоническая болезнь.

Oncostatin M, interleukin-6 and glucometabolic parameters in hypertensive patients with prediabetes and type 2 diabetes mellitus

О.А. Kochubei, Т.В. Ashcheulova, О.М. Kovalyova

SUMMARY. This article aimed to study the oncostatin M and interleukin-6 plasma levels in hypertensive patients, depending on the presence of prediabetes or type 2 diabetes mellitus. Ninety-four patients with hypertension were examined. Prediabetes was diagnosed in 36.2% of hypertensive patients. In 71% of them, insulin resistance and increased levels of glycated haemoglobin (HbA1c) were detected. The increase of circulating oncostatin M contents and interleukin-6 activity in the hypertensive patients confirms the pathogenic significance of arterial hypertension (AH) as the stimulus of hyperproduction of these cytokines. In the hypertensive patients with prediabetes and type 2 diabetes mellitus the level of oncostatin M and interleukin-6 activity decreased that can be explained, on the one side, by the dual effects of IL-6 family whose representatives either promote insulin resistance development or, on the contrary, increase tissue insulin sensitivity. On the other side, It is not improbable that AH is the more powerful stimulus which leads to hyperinterleukinemia in the hypertensive patients.

Key words: oncostatin M, interleukin-6, insulin, glucose, prediabetes, type 2 diabetes mellitus, essential hypertension.

Адреса для листування:

Ольга Миколаївна Ковальова
Харківський національний медичний університет
61022, Харків, пр-т Леніна, 4

УДК 616.153.922-008.61:616.155.2

А.С. Гавриш, Е.Н. Килимник, О.Л. Киндзерская

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

Морфофункциональное состояние тромбоцитов периферической крови в зависимости от экспозиции алиментарной гиперхолестеринемии

АННОТАЦИЯ

Изучали воздействие хронической гиперхолестеринемии (ГХ) на тромбоцитарное звено системы гемостаза. ГХ воспроизводили на кролях массой 2,5–3,5 кг, содержащихся на атерогенной диете с суточной дозой холестерина 0,25 г/кг. Кровь для исследования получали из краевой вены уха через 2, 4, 6 и 16 нед от начала эксперимента. Тромбоциты для люминесцентной, электронной микроскопии и цитохимии выделяли центрифугированием по технологии, минимизирующей их артефакциальное активирование. Полученные результаты свидетельствуют о нелинейном характере дестабилизирующего воздействия хронической ГХ на тромбоциты, обусловленного микромолекулярным насыщением холестерина цитомембран и, прежде всего, плазмолеммы. Конформационные и альтеративные изменения гликокаликса тромбоцитов, дислипидпротеинемическая модификация фосфолипидного бислоя плазмолеммы нарушают функционирование их сигналотрансдукторной системы, энергетическое обеспечение, способность эффективно участвовать в поддержании гомеостаза биогенных аминов. Изменение суспензионной стабильности и адгезивности ускоряет износ и элиминирование тромбоцитов из кровотока, создает предпосылки для их неадекватного реагирования на общие гемодинамические сдвиги и региональные стимулы к тромбообразованию.

Ключевые слова:

атерогенная дислипидотеинемия, тромбоциты.

Как известно, гиперхолестеринемия (ГХ) является одним из достоверно установленных патогенетических факторов атеросклероза [6]. Мишенью проатерогенной дислипидотеинемии, прежде всего, становится плазмолемма клеток, непосредственно контактирующих с кровью – ее форменных элементов и эндотелиального мнослоя. При этом обусловленная ГХ модификация фосфолипидного бислоя оказывает дестабилизирующее воздействие на тромбоцитарное звено гемостаза, создавая предпосылки для тяжелых осложнений при ишемической болезни сердца, цереброваскулярной патологии и других атеросклеротических повреждениях периферических сосудов.

Проатерогенное нарушение липидного гомеостаза организма является долговременным патологическим состоянием. Модифицирующий фундаментальные биофизические характеристики цитомембран эффект ГХ определяется степенью их насыщения стиролом [9, 11]. Известно, например, что в начале этого процесса возрастает интенсивность эндотелиального микропиноцитоза, кото-

рая, как и активность вискозотропных энзимов, снижается с увеличением экспозиции патологического состояния [2, 4]. Краткосрочная ГХ также стимулирует активность тромбоцитов, однако характер этого влияния на их морфофункциональное состояние в долговременном аспекте требует выяснения, что и определило основную цель данной работы.

Материалы и методы исследования

Тромбоциты выделяли из крови, полученной при пунктировании краевой вены уха кролей массой 2,5–3,5 кг, которых в течение 2, 4, 8 и 16 нед содержали на диете, включавшей холестерин (0,25 г/кг, 1 раз в сутки), с контролем его уровня в плазме крови [8]. После обогащения тромбоцитами цитратной плазмы посредством центрифугирования, кровяные пластинки суправитально окрашивали акридиновым оранжевым и исследовали люминесцентно-микроскопически [7]. Адгезивность тромбоцитов оценивали по способности осаждаться на силиконизированном стекле [1]. Для электронной микро-

скопии кровяные пластинки префиксировали растворами 0,4% глутаральдегида или 1% параформальдегида и осаждали центрифугированием при 3000 об/мин [1]. Цитохимически определяли активность и локализацию АТФазы, аденилатциклазы (АЦ), фосфодиэстеразы (ФДЭ) циклических нуклеотидов, моноаминоксидазы (МАО), щелочной фосфатазы, концентрацию и распределение гликогена и анионных групп гликозаминогликанов – ГАГ (тест с ферризолеом) [3], а также ионов кальция [10]. Для изучения ультраструктуры тромбоцитов материал дофиксировали забуференным 1% раствором OsO_4 , обезжизивали в спиртах возрастающей крепости и заключали в эпоксидные смолы по стандартной прописи [5]. Ультратонкие срезы, полученные на ультрамикротоме LKB-8800 (Швеция), контрастировали уранилацетатом и свинца цитратом, исследовали в электронном микроскопе ПЕМ-125К (Украина). Морфометрические данные анализировали с помощью статистического пакета Microsoft Excel XP.

Результаты исследования и их обсуждение

Исследования, выполненные в динамике, показали, что уже двухнедельная атерогенная диета достоверно повышает уровень холестерина в плазме крови экспериментальных животных, который не нормализуется на протяжении всего периода наблюдений. Наибольший рост его концентрации отмечается в первый месяц исследования. На протяжении следующего месяца процесс кумулирования холестерина резко ослабляется и остается приблизительно на одном уровне до конечного, четвертого, месяца эксперимента (рис. 1).

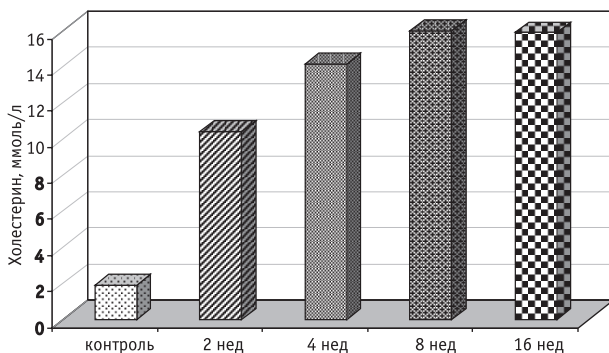


Рис. 1. Уровень холестерина в плазме крови кролей в различные сроки эксперимента

Данные люминесцентной и электронной микроскопии также свидетельствуют о стадийности процесса дестабилизации тромбоцитов, который, однако, только частично соответствует динамике развития ГХ. Процентное содержание неактивированных тромбоцитов при двухнедельной ГХ снижается по сравнению с нормой в 1,5–2 раза. Через 1 мес их количество почти в 3 раза ниже, чем в контроле и достоверно отличается от такового при двухнедельной ГХ. К концу 2-го месяца наблюдений доля стабильных кровяных пластинок восстанавливается до половины контрольной величины, вновь снижаясь через 4 мес ГХ (таблица).

Соответственно, изменения процентного содержания активированных тромбоцитов имеют сходный характер, но противоположную направленность. При этом следует отметить, что увеличение количества необратимо активированных кровяных пластинок в конце 1-го месяца ГХ опережает рост числа обратимо активированных, тогда как после двухмесячного наблюдения содержание обратимо активированных форм, наоборот, преобладает над необратимо активированными, а еще через два месяца эксперимента эти показатели уравниваются. Количество дегранулированных тромбоцитов по данным и люминесцентной, и электронной микроскопии достоверно разнятся во всех группах экспериментальных животных (см. таблицу).

Перераспределение тромбоцитов по функциональным классам сопровождается нарушением их суспензионной стабильности в кровотоке. По сравнению с нормой (по данным люминесцентной микроскопии) количество их агрегатов в периферической крови растет до конца 2-го месяца эксперимента, после чего стабилизируется с недостоверной тенденцией к снижению на 4-м месяце наблюдений. По электронно-микроскопическим данным количество тромбоцитарных комплексов достоверно увеличивается только к концу 1-го месяца ГХЕ затем следует период относительной стабилизации, и только через 4 мес их количество вновь увеличивается. При этом доля обратимо агрегированных кровяных пластинок у животных с 2-месячной ГХ преобладает над их стабильными комплексами, а с увеличением периода наблюдений последние становятся доминирующей формой ассоциирования тромбоцитов.

Различия этих показателей по результатам люминесцентного и электронно-микроскопического исследований обусловлены их неодинаковой разрешающей способностью и технологическими особенностями: электронно-микроскопическое исследование проводится после префиксации исследуемого объекта, тогда как при люминесцентной микроскопии – суправитально, когда тромбоциты еще сохраняют свою реактивность.

Полученные данные позволяют констатировать морфофункциональные изменения всех структурно-функциональных компонентов кровяных пластинок. Их гликокаликс подвергается поверхностным и глубоким конформационным изменениям, определяются очаговая диссоциация его вещества, наслаивание на внешнюю поверхность тромбоцитов аморфных слабоосмиофильных субстанций, появление на ней локальных депозитов.

Для поверхностных конформационных изменений гликокаликса характерны неравномерное распределение некомпенсированных отрицательных зарядов ГАГ, выявляемых посредством теста с ферризолеом, умеренные колебания электронно-оптической плотности и толщины его слоя. При более глубоких изменениях эти явления усиливаются вплоть до возникновения участков уплотнения или рарификации с резким снижением сродства к ферризолю. Дальнейшее усиление деструктивных явлений обуславливает микрофокальное обнажение плазматической мембраны, что резко повышает ее доступность

Таблиця

Показатели морфофункционального состояния тромбоцитов при различной экспозиции ГХ (%)

Метод исследования	Функциональный класс тромбоцитов	Группа исследования				
		Контроль	2 нед	4 нед	8 нед	16 нед
Люминесцентная микроскопия	Неактивированные	86,5±1,4	57,0±7,4*	27,5±3,3* **	43,8±0,3*	23,3±2,1*
	Активированные	9,3±1,3	29,0±6,7*	49,4±3,0*	33,3*±0,3*	56,7±2,3*
	Дегранулированные	2,7±0,2	7,4±0,4*	10,8±0,2*	8,0*±0,3*	9,0±0,2*
	Агрегированные	1,5±0,2	6,6±1,1*	12,3±0,6*	14,9±0,3*	11,0±0,2*
Электронная микроскопия	Неактивированные	86,3±0,9	58,9±1,3*	30,1±1,3* **	49,4±1,4*	25,2±1,3*
	Активированные: обратимо необратимо	7,0±0,5	28,5±1,0*	50,5±0,7*	35,8±2,7*	48,1±1,0*
		3,7±0,7	10,0±0,7	24,2±1,6	27,1±1,9	24,0±2,0
		3,4±0,7	18,3±0,7	26,3±1,0	8,7±1,4	24,1±1,4
	Дегранулированные	2,6±0,4	8,1±0,7*	10,9±0,9*	6,7±0,9*	8,8±1,0*
	Агрегированные: обратимо необратимо	4,0±0,4	4,2±0,8	6,9±0,4*	6,8±0,5*	11,9±0,5*
		68,2±2,5	19,8±4,3*	2,3±0,1*	67,2±7,5	5,2±1,3*
		5,0±0,5	53,9±4,1*	79,9±3,8*	14,8±1,8*	63,0±5,3*
	Мегатромбоциты	—	0,5±0,1*	1,6±0,1*	1,2±0,2*	6,0±0,4*

Примечания: * – достоверно относительно контроля; ** – достоверно относительно 2-недельной ГХ.

для дестабилизирующих факторов, которые накапливаются в крови при ГХ.

Иногда на поверхности кровяных пластинок обнаруживаются рыхлые слабоосmioфильные аморфные наслоения, практически не маркирующиеся ферризолеом. В одних случаях они имеют локальный характер (локальные депозиты), в других – покрывают ее всю, изолируя от обычного микроокружения и как бы «экранируют» тромбоциты. Описанные варианты перестройки гликокаликса наблюдаются с самого начала наблюдений, однако с увеличением срока эксперимента глубокие конформационные изменения и локальная диссоциация вещества гликокаликса встречаются значительно чаще.

Модифицирующее влияние ГХ на плазмолемму также выявляется при минимальном сроке наблюдений. По мере пролонгирования ГХ изменения возрастают вплоть до момента относительной стабилизации уровня холестерина в плазме крови после 1-го месяца эксперимента. Мультиламеллярные утолщения плазмолеммы при реакции холестерин-дигитонин свидетельствуют о локальном, кластерном, а не диффузном распределении холестерина, накапливающегося в мембране.

Изменения гликокаликса и плазмолеммы непосредственно влияют на функцию рецепторного аппарата тромбоцитов и связанных с ним вторичных мессенджеров. Тенденция к снижению активности АЦ, ассоциированной с плазмолеммой, отмечается, начиная с 2-недельного пребывания животных на атерогенной диете. Месячная ГХ ингибирует ее еще более заметно, однако к концу 2-го месяца исследований уровень каталитической способности АЦ стабилизируется. Дальнейшее содержание животных на атерогенной диете все более ограничивает адаптивные возможности тромбоцитов, одним из свидетельств чего может быть дальнейшее снижение

активности АЦ вплоть до завершения эксперимента. Изменения активности АТФазы на плазматической мембране тромбоцитов однонаправлены с АЦ, тогда как у щелочной фосфатазы в динамике экспериментальной ГХ она изменяется по такой же схеме, что у АЦ, но с противоположной направленностью.

На внутритромбоцитарных мембранах изменения активности АЦ имеют более выраженный фазный характер, чем на плазмолемме. Так, на мембранах элементов поверхностной вакуолярной системы (ПВС) после двухнедельной ГХЕ она возрастает, через месяц оказываясь ниже нормы, в конце 2-го месяца наблюдений возвращается к контрольному уровню, приобретая следовой характер после 4-месячной ГХ. Сходные изменения активности АЦ отмечаются и на мембранах α-гранул.

Активность ФДЭ после первых 2 нед ГХ возрастает не только на плазмолемме, но и в цитоплазме и матриксе α-гранул. К концу 1-го месяца и до конца исследований повышенная активность этого фермента выявляется также на мембранах элементов ПВС, но наиболее значительные специфические отложения маркера при соответствующей электронно-гистохимической реакции наблюдаются в цитоплазме и матриксе α-гранул. Концентрация Ca²⁺ на плазмолемме и других мембранах тромбоцитов, в целом, положительно коррелирует с активностью ФДЭ.

Следствием дисбаланса систем, контролирующих реактивность тромбоцитов, является вялотекущий экзоцитоз с освобождением секреторных гранул. В просветах дилатированных элементов ПВС появляется электронно-оптически плотный материал, выведение которого из тромбоцитов не компенсируется процессами его воспроизводства и кумулирования. В результате количество α-гранул и плотных телец в тромбоцитах после 2 мес ГХ заметно

снижается, а сами органеллы подвергаются качественным изменениям вследствие гомогенизации их матрикса и редукции электронно-плотной сердцевины (рис. 2).

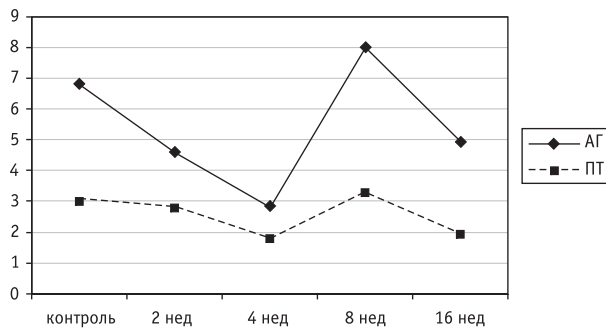


Рис. 2. Динамика изменений содержания α -гранул (АГ) и плотных телец (ПТ) тромбоцитов в разные сроки ГХ (по данным электронной микроскопии)

Появление удлинённых α -гранул с псевдоподиеподобными выступами также свидетельствует о замедленном характере реакции освобождения, что может быть обусловлено снижением вязкости актиногранулярного геля вследствие повышения уровня Ca^{2+} в цитозоле кровяных пластинок. Это снижает способность цитоскелета к быстрой транслокации гранул, нарушая процесс секреции при участии ПВС.

С увеличением экспозиции ГХ α -гранулы удлинённой формы встречаются чаще, их способность к слиянию между собой возрастает, причем гомогенизация матрикса этих органелл свидетельствует о готовности кровяных пластинок к экзоцитозу. Вместе с тем увеличение объема и ассоциирование части гранул мешает выведению их содержимого при посредстве ПВС вплоть до появления больших вакуолей на 4-м месяце ГХ. Нарушение завершающей фазы реакции освобождения в условиях долгосрочной ГХ обуславливает реализацию альтернативного пути секреции α -гранул без участия ПВС.

Адаптационное активирование гликолиза, отмечаемое в течение 1-го месяца ГХ, оптимизирует энергообеспечение тромбоцитов. Однако ко 2-му месяцу эксперимента запасы лабильного гликогена в кровяных пластинках истощаются, причем дисбаланс активности АЦ и ФДЭ со снижением уровня цАМФ ограничивает неогликогенез, а некомпартментализованный Ca^{2+} в их цитоплазме, по-видимому, способствует образованию трудноутилизуемых гликосом. Кроме того, избыточное поступление Ca^{2+} в матрикс митохондрий способствует деструктивным изменениям многочисленных крист этих органелл, что, негативно отражаясь на ресинтезе АТФ, усугубляет явления энергодефицита.

Функционирование в условиях хронической ГХ инициирует в кровяных пластинках катаболические процессы вплоть до появления парциальных некрозов. Эти явления прогрессируют вместе с продолжительностью ГХ. Пропорционально степени альтеративных изменений в тромбоцитах увеличивается и количество вторичных лизосом.

Морфофункциональная перестройка тромбоцитов нарушает их адгезивную способность и функцию по

поддержанию гомеостаза биогенных аминов. При 2-недельной ГХ компенсаторное активирование МАО может уравнивать повышение содержания в кровяных пластинках норадреналина, однако к концу 1-го месяца наблюдений ингибирование этого фермента нарушает нормальное соотношение между процессами депонирования и катаболизма биогенных аминов с максимумом их накопления в кровеносных пластинках на 4-м месяце ГХ.

Количество кровяных пластинок, прикрепляющихся к силиконизированному стеклу, ко 2-й неделе эксперимента возрастает, через 1 мес ГХ отличие этого показателя от контроля и предыдущего срока становится статистически достоверным, а еще через 2 мес он снижается не только по сравнению с предыдущими наблюдениями, но и с контрольными данными. После 4-месячной ГХ количество адгезированных тромбоцитов вновь увеличивается.

Ослабление адгезивной способности тромбоцитов при 2-месячной ГХЕ может быть следствием их «экранирования», которое снижает доступность рецепторного аппарата для микроокружения. Это явление сопровождается снижением активности щелочной фосфатазы на плазмолемме и повышением ее уровня у АЦ, уменьшением количества α -гранул с гомогенизированным матриксом и повышением интенсивности маркирования внутритромбоцитарных мембран при тесте на Ca^{2+} . Эти факторы, оказывая влияние на Z-потенциал кровяных пластинок и ограничивая экспрессию адгезивных белков на поверхности тромбоцитов, способны изменять и их адгезивность (рис. 3).

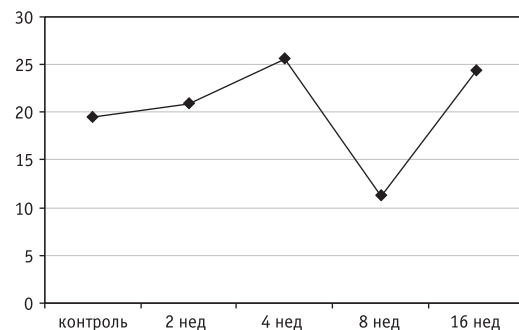


Рис. 3. Динамика изменений количества тромбоцитов, адгезированных к силиконизированному стеклу, в различные сроки ГХ

На протяжении всего периода наблюдений количество тромбоцитарных агрегатов в кровотоке выше, чем в контроле. Их число, возросшее в начале эксперимента, при 2-месячной ГХ достоверно снижается по сравнению с предыдущим сроком наблюдения и вновь значительно увеличивается к концу 4-го месяца эксперимента. Соотношение обратимых и необратимых форм тромбоцитарных комплексов в целом соответствует динамике этих изменений.

Ускоренный износ и повышенная адгезивность сокращают срок циркуляции тромбоцитов в кровотоке, что частично компенсируется выходом в кровь их мегаформ, присутствие которых быстро увеличивается на 2-й неделе и далее к концу 1-го месяца ГХ, стабилизируется после 2 мес наблюдений и вновь возрастает к их концу. Вместе с увеличением количества мегатромбоцитов в крови появ-

ляются и их агрегаты с кровяными пластинками различных функциональных классов.

Таким образом, в процессе перестройки тромбоцитов под влиянием ГХ прослеживается определенная стадийность. В конце 1-го месяца эксперимента происходит резкое снижение их компенсаторных возможностей, а реактивность возрастает. После 2-месячной ГХ в состоянии кровяных пластинок наблюдается относительная стабилизация, которая через 4 мес переходит в стадию истощения.

Выводы

1. Хроническая ГХ является фактором дестабилизации тромбоцитарного звена гемостаза, интенсивность которого недостаточна для инициирования полноценной реакции освобождения, но способна перманентно поддерживать вялотекущий экзоцитоз.

2. Дестабилизирующее воздействие хронической ГХ на тромбоциты имеет комплексный характер, который определяется ее мембранотропными свойствами с неизбежным вовлечением в патологический процесс сигнал-трансдукторной системы кровяных пластинок посредством ингибирования активности вискозотропных энзимов, ассоциированных с плазмалеммой, нарушения электролитного обмена и баланса вторичных мессенджеров, в частности цАМФ. Морфофункциональными свидетельствами таких воздействий являются различные варианты модификации гликокаликса и микродоменное насыщение плазмолеммы холестерином, обуславливающее модификацию физико-химических свойств фосфолипидного бислоя цитомембран, дисфункцию органелл тромбоцитов и дискоординацию текущих в них метаболических процессов.

3. Иницируя и поддерживая вялотекущий экзоцитоз, хроническая ГХ нарушает энергетическое обеспечение функции тромбоцитов, истощает их адаптационный потенциал, в частности, способность эффективно участвовать в поддержании гомеостаза биогенных аминов посредством сбалансирования процессов их кумулирования, освобождения в окружающую среду и катаболизма с участием МАО.

4. Морфофункциональное состояние тромбоцитов коррелирует с насыщением их плазмолеммы стеролом, которое определяется экспозицией и уровнем холестеринемии. Дислипидпротеинемическая модификация цито-

мембран нарушает реактивность, суспензионную стабильность и адгезивность кровяных пластинок, сокращая время циркуляции в периферическом кровотоке, стимулируя компенсаторный выход в кровь мегатромбоцитов и создавая предпосылки для неадекватного реагирования на общие гемодинамические сдвиги и региональные стимулы к тромбообразованию.

Список литературы

1. Васильева Е.Ю., Орлов В.Н., Васильева М.И. Оценка состояния тромбоцитов при остром инфаркте миокарда // Кардиология. – 1983. – № 7. – С. 43–47.
2. Гавриш А.С. Проатерогенная эндотелиопатия. – К.: Четверта хвиля, 2009. – 416 с.
3. Гайер Г. Электронная гистохимия (Пер. с нем.). – М.: Мир, 1974. – 488 с.
4. Геннис Р. Биомембраны: молекулярная структура и функции. – М.: Мир, 1997. – 624 с.
5. Карупу В.Я. Электронная микроскопия. – К.: Вища шк., 1984. – 208 с.
6. Климов А.Н., Нагорнев В.А. Современные представления о патогенезе атеросклероза в свете развития идей Н.Н. Аничкова (к 100-летию со дня рождения) // Арх. патологии. – 1985. – Т. XLVII, вып. 6. – С. 1–23.
7. Ладный А.И., Кондаков И.К., Ермакович И.И. Экспресс-метод оценки морфофункционального состояния тромбоцитов // Лаб. дело. – 1988. – № 2. – С. 27–29.
8. Покровский А.А. Биохимические методы исследования в клинике. – М.: Медицина, 1969. – 652 с.
9. Pouvreau S., Berthier C., Blaineau S. et al. Membrane cholesterol modulates dihydropyridine receptor function in mice fetal skeletal muscle cells // J. Physiol. – 2004. – Vol. 555, N 2. – P. 365–381.
10. Zechmeister A. A new selective ultrahistochemical method for the demonstration of calcium using N',N'-naphtholylhydroxylamine // Histochemistry. – 1978. – № 2. – P. 229–239.
11. Wang J., Megha, London E. Relationship between sterol / steroid structure and participation in ordered lipid domains (Lipid rafts): Implications for lipid raft structure and function // Biochemistry. – 2004. – Vol. 43, N 4. – P. 1010–1018.

Морфофункціональний стан тромбоцитів периферичної крові в залежності від експозиції аліментарної гіперхолестеринемії

О.С. Гавриш, О.М. Килимник, О.Л. Кіндзерська

РЕЗЮМЕ. Вивчали дію хронічної гіперхолестеринемії (ГХ) на тромбоцитарну ланку системи гемостазу. ГХ відтворювали на кролях масою 2,5–3,5 кг, яких утримували на атерогенній дієті з добовою дозою холестерину 0,25 г/кг. Кров для дослідження отримували з крайової вени вуха через 2, 4, 6 і 16 тиж від початку експерименту. Тромбоцити для люмінесцентної, електронної мікроскопії і цитохімії виділяли центрифугуванням за технологією, що мінімізує їхнє артефіціальне активування. Отримані результати засвідчили нелінійний характер дестабілізуючої дії хронічної ГХ на тромбоцити, зумовленої микродоменним насиченням холестерином цитомембран і, передусім, плазмолемми. Конформаційні й альтеративні зміни глікокаліксу тромбоцитів, дислипидотеї-

немічна модифікація фосфоліпідного бішару плазмолемі порушують функціонування їх сигнал-трансдукторної системи, енергетичне забезпечення, здатність ефективно брати участь у підтриманні гомеостазу біогенних амінів. Зміни суспензійної стабільності й адгезивності прискорюють знос та елімінацію тромбоцитів з кровотоку, створюють передумови для їхнього неадекватного реагування на загальні гемодинамічні зрушення та регіональні стимули до тромбоутворення.

Ключові слова: атерогенна дисліпопротеїнемія, тромбоцити.

Morphofunctional state of peripheral blood platelets, depending on alimentary hypercholesterolemia exposure

A.S. Gavrish, E.N. Kylymnyk, O.L. Kindzerska

SUMMARY. We studied the effects of chronic hypercholesterolemia (HCh) on platelet hemostatic system. HCh was reproduced in the rabbits, weighing 2.5–3.5 kg, kept on atherogenic diet with daily dose of 0.25 g cholesterol/kg b.w. Blood from the marginal ear vein was taken on 2, 4, 6 and 16 week after beginning of experiment. Platelets for fluorescent and electron microscopy and cytochemistry were isolated by centrifugation, a technology which minimizes their artificial activation. The obtained results have shown the nonlinear pattern of destabilizing action of chronic HCh on the platelets, due to microdomain cholesterol saturation of cytomembranes and primarily plasmalemma. Conformational and alterative changes of the platelet glycocalyx, dyslipoproteinemic modification of plasmalemma phospholipid bilayer disrupted the functioning of the signal transduction system, energy supply and the ability to participate effectively in the maintenance of homeostasis of biogenic amines. Changes in the suspension stability and adhesiveness accelerated wear and elimination of platelets from the bloodstream, created prerequisites for their inadequate response to general hemodynamic changes and regional incentives for thrombosis.

Key words: atherogenic dyslipoproteinemia, platelets.

Адрес для переписки:

Александр Семенович Гавриш

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

03151, Киев, ул. Народногo ополчения, 5

НОВИНИ

Омега-3 жирные кислоты помогут защитить от болезни Альцгеймера

В последнее время в научной литературе появляется все больше данных о протекторном эффекте омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) относительно формирования когнитивных расстройств, связанных со старением. В мае 2012 г. доказательную базу по этому факту пополнила научная работа, опубликованная в журнале «Neurology». В ней доктор Ян Гу из Таубского института по исследованию болезни Альцгеймера и старения мозга, Нью-Йорк, США, с коллегами проанализировал влияние различных

нутриентов на уровень в плазме крови таких составляющих амилоидных бляшек, как β-амилоид (Aβ) 40 и 42.

В указанном кросс-секционном исследовании приняли участие 1219 добровольцев без признаков деменции в возрасте >65 лет, которые смогли предоставить информацию относительно употребляемой пищи.

В первую очередь ученые сконцентрировали свое внимание на таких нутриентах, как насыщенные жирные кислоты, мононенасыщенные жирные кислоты, омега-3 и омега-6 ПНЖК, витамины E, C, B₁₂, D, фолиевая кислота, β-каротин. Через 1,2 года исследователи взяли

образцы крови обследуемых для определения уровня Aβ40 и Aβ42.

Результаты показали, что в нестандартизированной модели уровни обоих видов Aβ обратно коррелировали с количеством употребляемых омега-3 ПНЖК с пищевыми продуктами. Однако после стандартизации по возрасту, полу, национальности, образованию, калорийности пищи, генотипу аполипротеина E такая корреляция сохранилась только в отношении Aβ42.

В то же время другие нутриенты не оказывали существенного влияния на концентрацию β-амилоида в плазме крови.

Gu Y. et al. (2012) *Neurology*

УДК 616.61:577.3+618.4+616.15-073

О.В. Синяченко, Л.В. Лукашенко, Ю.О. Синяченко, Л.Л. Челпан, Ю.О. Брыжата, Е.Г. Игнатенко*Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького*

Адсорбционно-реологические свойства сыворотки крови здоровых людей

АННОТАЦИЯ

Пол и возраст здоровых людей оказывают высокодостоверное влияние на интегральные параметры адсорбционно-реологических свойств сыворотки крови (поверхностно-активных, вязких, вязкоэластичных, упругих, релаксационных), которые коррелируют между собой, тесно связаны с интегральным протеино-липидным сурфактантным коэффициентом и с уровнями в сыворотке крови отдельных белков и жиров разной молекулярной массы, а значения таких реологических показателей, как поверхностная упругость, объемная вязкость, модуль вязкоэластичности и интегральный угол вязкоупругости, – со значениями эндотелиальной функции сосудов (соответственно с циклическим гуанозинмонофосфатом, эндотелином-1, простациклином и нитритами).

Ключевые слова:

здоровые люди, кровь, сыворотка, адсорбция, реология.

Чаще всего исследование адсорбционно-реологических свойств сыворотки крови (АРСК) основано на методах максимального давления в пузырьке, анализа формы осесимметричных капель и осциллирующей капли [4, 19-21]. За последние годы появилась возможность оценивать динамическую межфазную активность, релаксацию, суммарный модуль вязкоэластичности и отдельно вязкость и упругость сыворотки крови [5, 8, 10].

Подчеркнем, что реологические свойства сложных растворов, каким является кровь, определяют взаимоотношения концентрации сурфактантов и инсурфактантов (например, неорганических электролитов) [17], уровень взвешенных плотных стойких частиц [9]. Изменения площади межфазной поверхности крови нарушают адсорбционное равновесие и инициируют процессы, которые ведут к восстановлению статического состояния системы [10, 23]. Такими восстановительными процессами являются диффузионный перенос вещества из объема поверхности, процессы адсорбции/десорбции сурфактанта, конформационные изменения или агрегация адсорбированных молекул, химические реакции в поверхностном слое.

Необходимо отметить, что компьютерные физико-химические исследования АРСК очень точно (ошибка измерений составляет не более 0,1%) позволяют в интегральном виде оценивать содержание сурфактантов (поверхностно-активных веществ) и инсурфактантов (поверхностно-неактивных веществ), что может в будущем повысить качество диагностики многих заболеваний, раскрыть новые звенья их патогенеза, разработать высокоинформативные прогностические критерии. Вместе

с тем еще окончательно не изучены показатели АРСК у здоровых людей, абсолютно не определены значения у представителей разного пола и возраста. Гендерные особенности и возрастной диморфизм АРСК здоровых людей стали целью данного исследования.

Материалы и методы исследования

Обследованы 52 практически здоровых человека, среди которых было 18 мужчин (34,6%) и 34 (65,4%) женщины в возрасте от 18 до 58 лет (в среднем $32,9 \pm 1,31$ года). Представители разного пола по возрасту не отличались между собой (у женщин эти показатели составили $34,7 \pm 2,62$ года, а у мужчин – $31,9 \pm 1,46$ года).

Межфазную тензиореометрию сыворотки крови проводили с использованием компьютерных аппаратов «MPT2-Lauda» (Германия) методом максимального давления в пузырьке, «ADSA-Toronto» (Италия – Германия – Канада) – методом анализа формы осесимметричных капель, и «PAT2-Sinterface» (Германия) – методом осциллирующей капли. Изучали поверхностное натяжение (ПН) при времени существования поверхности $t=0,01$ с ($\sigma_{0,01}$), при $t=1$ с (σ_1), при $t=100$ с (σ_{100}), а также равновесное (статическое) ПН при $t \rightarrow \infty$ (σ_∞), модуль вязкоэластичности (ϵ), время релаксации (τ), поверхностные упругость (ρ) и вязкость (μ), угловые коэффициенты реальной и мнимой вязкоупругости (соответственно ν и ω), интегральный угловой коэффициент вязкоупругости (ν). В наших исследованиях применялась быстрая стрессовая деформация расширения поверхности (при $t=1200$ с или $t=1800$ с). После расширения капли ПН медленно

релаксировало, т.е. возвращалось к своему первоначальному значению. Релаксационные свойства сыворотки характеризовали способность монослоя восстанавливать исходное состояние [8, 11, 12]. Подсчитывали соотношение $\sigma_{\infty}/\sigma_{0,01}$ (ζ), разницу между σ_{100} и σ_{∞} (δ), угол наклона (λ) и фазовый угол тензиореограмм (ϕ), их соотношение (κ). Высчитывали сурфактантный критерий межфазной активности (ψ) по формуле: $\psi = (\sigma_{0,01} + \sigma_1 + \sigma_{0,01} + \sigma_{\infty}) \cdot \theta$, где θ – протеино-липидный сурфактантный коэффициент, определяемый по формуле:

$$\theta = (A + B + 10 \cdot C + 20 \cdot D + 5 \cdot E + 10 \cdot F + G + 10 \cdot H + 5 \cdot I + 5 \cdot J + 5K + 5L + 10M + 10 \cdot N) : 14,$$

где А – общий белок, В – альбумины, С – фибриноген, D – фибронектин, Е – С-реактивный протеин, F – β_2 -микроглобулин, G – иммуноглобулин-G, H – общие липиды, I – холестерин, J – триглицериды, K – липопротеиды высокой плотности, L – липопротеиды низкой плотности, M – аполипопротеиды-A1, N – аполипопротеиды-B (все показатели в г/л), 14 – число показателей. С помощью ротационного вискозиметра «Low Shear-30» (Швейцария) исследовали объемную вязкость (η) сыворотки крови.

Иммуноферментным методом для оценки эндотелиальной функции сосудов (ЭФС) в плазме крови изучали уровни фибронектина, эндотелина-1, тромбоспандина-2, простациклина, циклического гуанозинмонофосфата: ридер «PR2100 Sanofi diagnostic pasteur» (Франция); наборы «ProCup» (Россия); «Amercham pharma biotech» (Великобритания); «IBL» (Германия). Показатели общего белка, альбуминов, фибриногена, С-реактивного протеина, β_2 -микроглобулина, иммуноглобулина-G, общих липидов, фосфолипидов, холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой плотности, липопротеидов низкой плотности, аполипопротеидов A1 и B, калия, натрия, кальция, магния и хлора изучали с помощью биохимических анализаторов «BS-200» (Китай) и «Olympus-AU-640» (Япония). Концентрацию нитритов (конечных стойких продуктов метаболизма оксида азота) определяли спектрофотометрически с использованием реактива Грейса («СФ-46», Россия, при длине волны 540 нм, а в качестве стандарта применяли натрия нитрит).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью компьютерного вариационного, корреляционного, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы «Microsoft Excel» и «Statistica-Stat-Soft», США). Оценивали средние значения (M), их ошибки (m), коэффициенты корреляции, критерии дисперсии, Стьюдента (t), Уилкоксона-Ранка, Макнемара-Фишера и достоверность статистических показателей (p).

Результаты исследования и их обсуждение

Показатели АРСК здоровых людей представлены в таблице. Как видно, отсутствуют отличия отдельных физико-химических параметров у мужчин и женщин, хотя по данным многофакторного дисперсионного анализа пол людей оказывает высокодостоверное влияние на интегральные показатели АРСК, но не отдельно на адсорбционное и

реологическое состояние крови (соответственно АСК и РСК). Как свидетельствует ANOVA/MANOVA, возраст обследованных лиц влияет на интегральное состояние АРСК. Однофакторный дисперсионный анализ указывает на достоверную связь с полом людей параметров ζ , δ , λ , κ , ρ , μ , ϵ , ν и ψ . Следовательно, отдельные значения АСК и РСК зависят от пола здоровых лиц, хотя гендерные особенности средних показателей отсутствуют.

С возрастом связаны уровни в сыворотке крови σ_{100} , δ , λ , κ , η , ϵ и ν . Как показывает корреляционный анализ, согласно возрасту людей возрастают показатели ϕ и ϵ , но уменьшаются к старости значения межфазной активности при времени существования поверхности, равному 100 с, показатели δ и ρ .

Параметры θ у мужчин и женщин мало отличаются между собой, соответственно составляя $22,0 \pm 0,31$ и $21,4 \pm 0,24$ о.е. На этот интегральный сурфактантный показатель слабо влияет возраст людей, о чем свидетельствует однофакторный дисперсионный анализ. Существуют определенные корреляционные связи между отдельными значениями АСК и РСК. Так, уровень прямо коррелирует с σ_{100} и δ , а обратно – с κ , показатели ν достоверно соотносятся с σ при $t=100$ с, ζ , δ , λ , κ . Модуль вязкоэластичности сыворотки крови обратно коррелирует с равновесным ПН, с показателями ζ и κ , а прямо – с ϕ и χ . Если σ_{∞} и ϕ имеют корреляционные связи только с ϵ , то η и ν – лишь с ψ (соответственно позитивная и негативная). С показателями РСК отсутствуют корреляции межфазной активности крови в зоне очень коротких времен «жизни поверхности» ($\sigma_{0,01}$).

Ранее было показано, что АРСК здоровых людей определяются концентрациями в данной биологической жидкости липидов (холестерин, триглицериды, фосфолипиды, липопротеиды низкой плотности, аполипопротеиды A1 и B) [15, 18] и протеинов (альбумин, С-реактивный белок, β_2 -микроглобулин, фибриноген, фибронектин, иммуноглобулин-G) и др. [1, 7, 22].

По нашим данным, уровень θ влияет на интегральное состояние РСК, но не АСК, о чем свидетельствует ANOVA/MANOVA. По результатам однофакторного дисперсионного анализа от θ зависят параметры ρ , тогда как достоверная корреляционная связь установлена в отношении θ и η . Пол и возраст людей не оказывают воздействия на интегральный уровень белково-липидных сурфактантов и электролитных инсурфактантов в крови. В свою очередь возраст влияет на общий липидный статус, что доказывает выполненный ANOVA/MANOVA. Существует половой диморфизм в отношении концентрации альбуминов в крови, которая у мужчин на 12% выше. Исходя из ANOVA, возраст людей оказывает достоверное влияние на содержание в сыворотке альбуминов и фибронектина, а корреляционный анализ демонстрирует обратную связь с возрастом параметров протеинемии и прямое соотношение с уровнем в крови липопротеидов низкой плотности. Уровень общего белка в сыворотке крови коррелирует с ν , альбуминов – с μ , С-реактивного протеина – с μ и τ , фибриногена и холестерина – с η , липопротеидов низкой плотности – с $\sigma_{0,01}$ и η , высокой плотности – с σ_1 , аполи-

Таблиця

Показатели АРСК у здоровых людей ($M \pm m$)

Показатель	Обследованные лица (n=52)	Пол обследованных		Отличия у мужчин и женщин	
		мужчины (n=18)	женщины (n=34)	t	p
$\sigma_{0,01}$, мН/м	73,0 $\pm$ 0,29	73,1 $\pm$ 0,34	73,0 $\pm$ 0,41	0,23	0,816
σ_1 , мН/м	67,8 $\pm$ 0,20	67,7 $\pm$ 0,27	67,9 $\pm$ 0,28	0,57	0,571
σ_{100} , мН/м	56,5 $\pm$ 0,53	56,0 $\pm$ 1,00	56,8 $\pm$ 0,62	0,75	0,459
σ_{∞} , мН/м	42,7 $\pm$ 0,28	43,2 $\pm$ 0,32	42,5 $\pm$ 0,39	1,20	0,235
ζ , %	58,5 $\pm$ 0,48	59,1 $\pm$ 0,61	58,3 $\pm$ 0,66	0,80	0,426
δ , мН/м	13,8 $\pm$ 0,60	12,7 $\pm$ 0,92	14,3 $\pm$ 0,77	1,27	0,210
ψ , о.е.	2,8 $\pm$ 0,03	2,7 $\pm$ 0,05	2,9 $\pm$ 0,04	1,73	0,089
λ , мН/м $^{-1} \cdot c^{1/2}$	17,8 $\pm$ 0,72	18,7 $\pm$ 1,39	17,3 $\pm$ 0,82	0,97	0,336
φ , мН/м $^{-1} \cdot c^{1/2}$	145,6 $\pm$ 8,04	130,2 $\pm$ 9,92	153,5 $\pm$ 10,98	1,39	0,171
κ , %	15,6 $\pm$ 1,44	16,0 $\pm$ 1,68	15,3 $\pm$ 2,03	0,23	0,821
χ , о.е.	5,6 $\pm$ 0,62	4,4 $\pm$ 0,57	6,3 $\pm$ 0,88	1,42	0,163
ρ , мН/м	42,8 $\pm$ 0,69	43,0 $\pm$ 0,98	42,6 $\pm$ 0,92	0,28	0,775
μ , мН/м	15,5 $\pm$ 0,24	15,8 $\pm$ 0,47	15,4 $\pm$ 0,26	1,00	0,320
η , мПа·с	1,3 $\pm$ 0,03	1,3 $\pm$ 0,05	1,3 $\pm$ 0,04	0,39	0,699
ε , мН/м	23,7 $\pm$ 1,05	24,0 $\pm$ 1,60	23,5 $\pm$ 1,38	0,22	0,825
τ , с	114,0 $\pm$ 3,21	117,9 $\pm$ 4,47	111,9 $\pm$ 4,30	0,89	0,376
ν , град	21,0 $\pm$ 0,33	20,2 $\pm$ 0,57	21,4 $\pm$ 0,40	1,78	0,081
ν , о.е.	3,0 $\pm$ 0,32	2,9 $\pm$ 0,43	3,0 $\pm$ 0,44	0,16	0,871

попротеидов-А1 – с ρ и τ , аполипопротеидов-В – с ρ и η . Следовательно, при разных обстоятельствах одни и те же белки и липиды могут выступать в роли сурфактантов и поверхностно-неактивных веществ.

Такой параметр, как η , самым тесным образом связан с ЭФС, процессами вазоконстрикции/вазодилатации [3]. Вязкоэластичность сыворотки оказывает влияние на состояние эндотелиального сосудистого гликокаликса [16], а нарушения вязкозных и упругих свойств крови сочетаются с изменениями эластичных (упругих) свойств артериальной стенки [2]. Существуют связи жесткости сосудов с параметрами межфазной адсорбционной активности крови, в частности с σ_{∞} [14].

Нами установлено, что σ_1 и η обратно коррелируют с содержанием в крови вазоконстриктора эндотелина-1, а ε – с концентрацией вазодилатора простаглицлина. Кроме того, у здоровых людей существуют прямые корреляционные связи параметров нитритемии со значениями ν , а уровень циклического гуанозинмонофосфата – с ρ .

Если изменение площади поверхности происходит по гармоническому закону (синусоидальные деформации) и относительно невелико (менее 10%), то связь между площадью поверхности и ответом системы на это воздействие (изменением ПН) может быть выражена через дилатационный модуль, учитывающий все релаксационные процессы, влияющие на межфазную активность [5, 6].

Дилатационный модуль характеризует вязкоупругие свойства поверхностных (межфазных) слоев, а фазовый сдвиг между амплитудами колебаний равен углу между реальной и мнимой компонентами вязкости, причем, амплитудные значения ПН отстают от амплитуды колебаний площади. Зависимости, представляемые кривыми упругости и вязкости, являются линейными функциями логарифма частоты [8].

Поскольку упругость при фиксированной концентрации сурфактантов возрастает с увеличением частоты, то параметры и всегда положительны. Величина этих показателей определяется характером и концентрацией сурфактантов [12]. Сложная картина наблюдается для смесей белков с низкомолекулярными поверхностно-активными веществами в сыворотке крови, а изменения концентраций сурфактантов в сыворотке крови по-разному влияют на и [10, 11]. Увеличение кислотности сыворотки крови усиливает эластичные свойства поверхности вследствие усиления электростатических взаимодействий, компенсированных для уменьшения внутримолекулярной ассоциации [13].

Выводы

1. По данным многофакторного дисперсионного анализа пол и возраст здоровых людей оказывают высокодостоверное влияние на интегральные показатели АРСК.

2. Однофакторный дисперсионный анализ указывает на связь с полом людей отдельных параметров АСК (ζ , δ , λ , κ) и РСК (ρ , μ , ϵ , ν , υ), которые коррелируют между собой.

3. Показатели АРСК ($\sigma_{0,01}$, σ_1 , ρ , μ , η , τ , υ) тесно связаны с интегральным θ и уровнями в сыворотке крови отдельных белков и жиров, а значения таких РСК, как поверхностная упругость, объемная вязкость, модуль вязкоэластичности и интегральный угол вязкоупругости, – со значениями ЭФС (соответственно с циклическим гуанозинмонофосфатом, эндотелином-1, простаглицлином и нитритами).

4. Представленные данные открывают хорошие перспективы для оценки АРСК в клинической практике с целью улучшения качества диагностики тех или иных признаков течения сердечно-сосудистых, ревматологических, нефрологических, инфекционных, неврологических, онкологических и многих других заболеваний, где в патогенетических построениях наблюдаются изменения физико-химического состояния сыворотки и ЭФС, нарушающих кровотоки, что, мы надеемся, позволит повысить уровень прогнозирования течения патологического процесса и эффективность проводимых лечебных мероприятий, разработать принципиально новые методы терапии заболевания.

Список литературы

1. Ariola F.S. Interfacial rheology of blood proteins adsorbed to the aqueous-buffer/air interface / F.S. Ariola, A. Krishnan, E.A. Vogler // *Biomaterials*. – 2006. – Vol. 27, N 18. – P. 3404–3412.
2. Balocco S. Estimation of the viscoelastic properties of vessel walls using a computational model and Doppler ultrasound / S. Balocco, O. Basset, G. Courbebaisse, E. Boni // *Phys. Med. Biol.* – 2010. – Vol. 55, N 12. – P. 3557–3575.
3. Baskurt O.K. In vivo correlates of altered blood rheology / J.K. Baskurt // *Biorheology*. – 2008. – Vol. 45, N 6. – P. 629–638.
4. Collins G.W. Molecular modeling directed by an interfacial test apparatus for the evaluation of protein and polymer ingredient function in situ / G.W. Collins, A. Patel, A. Dilley, D.K. Sarker // *J. Agric. Food Chem.* – 2008. – Vol. 56, N 10. – P. 3846–3855.
5. Fainerman V.B. Adsorption layer characteristics of mixed oxyethylated surfactant solutions / V.B. Fainerman, E.V. Aksenenko, J.T. Petkov, R. Miller // *J. Phys. Chem B*. – 2010. – Vol. 114, N 13. – P. 4503–4508.
6. Kaliviotis E. An energy-rate based blood viscosity model incorporating aggregate network dynamics / E. Kaliviotis, M. Yianneskis // *Biorheology*. – 2009. – Vol. 46, N 6. – P. 487–508.
7. Katayama Y. Determinants of blood rheology in healthy adults and children using the microchannel array flow analyzer / Y. Katayama, H. Horigome, H. Takahashi, K. Tanaka // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* – 2010. – Vol. 16, N 4. – P. 414–421.
8. Kazakov V.N. Interfacial rheology of biological liquids: Application in medical diagnostics and treatment monitoring / V.N. Kazakov, V.M. Knyazevich, O.V. Synyachenko, V.B. Fainerman / In: *Interfacial Rheology* [Ed. R. Miller and L. Liggieri]. – Leiden: Brill Publ., 2009. – P. 519–566.
9. Koos E. Capillary forces in suspension rheology / E. Koos, N. Willenbacher // *Science*. – 2011. – Vol. 331, N 6019. – P. 897–900.
10. Kotsmar C. Thermodynamics, adsorption kinetics and rheology of mixed protein-surfactant interfacial layers / C. Kotsmar, V. Pradines, V.S. Alahverdijeva, E.V. Aksenenko // *Adv. Colloid Interface Sci.* – 2009. – Vol. 150, N 1. – P. 41–54.
11. Kovalchuk V.I. Surface dilational rheology of mixed adsorption layers of proteins and surfactant at liquid interfaces / V.I. Kovalchuk, E.V. Aksenenko, R. Miller, V.B. Fainerman / In: *Interfacial Rheology* [Ed. R. Miller and L. Liggieri]. – Brill Publ., Leiden, 2009. – P. 332–371.
12. Lucassen-Reynders E.H. Dilational rheology of protein films adsorbed at fluid interfaces / E.H. Lucassen-Reynders, J. Benjamins, V.B. Fainerman // *Curr. Op. Coll. Interf. Sci.* – 2010. – Vol. 15. – P. 264–270.
13. Maldonado-Valderrama J. Effect of gastric conditions on OI-lactoglobulin interfacial networks: influence of the oil phase on protein structure / J. Maldonado-Valderrama, R. Miller, V.B. Fainerman, P.J. Wilde // *Langmuir*. – 2010. – Vol. 26, N 20. – P. 15901–15908.
14. 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.
15. Nara M. Impaired blood rheology and elevated remnant-like lipoprotein particle cholesterol in hypercholesterolaemic subjects / M. Nara, H. Sumino, M. Nara, T. Machida // *J. Int. Med. Res.* – 2009. – Vol. 37, N 2. – P. 308–317.
16. 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. – P. 025014.
17. Noskov B.A. Dilational surface visco-elasticity of polyelectrolyte/surfactant solutions: Formation of heterogeneous adsorption layers / B.A. Noskov, G. Loglio, R. Miller // *Adv. Colloid. Interface Sci.* – 2011. – Vol. 163, N 3. – P. 50–55.
18. Park Y.J. Effect of a PEGylated lipid on the dispersion stability and dynamic surface tension of aqueous DPPC and on the interactions with albumin / Y.J. Park, E.I. Franses // *Langmuir*. – 2010. – Vol. 26, N 10. – P. 6932–6942.
19. Reis P. Lipases at interfaces: unique interfacial properties as globular proteins / P. Reis, R. Miller, J. Krogel, M. Leser // *Langmuir*. – 2008. – Vol. 24, N 13. – P. 6812–6819.
20. Ren H. Deformable liquid droplets for optical beam control / H. Ren, S. Xu, S.T. Wu // *Opt. Express*. – 2010. – Vol. 18, N 11. – P. 11904–11910.
21. Van Steijn V. Predictive model for the size of bubbles and droplets created in microfluidic T-junctions / V. Van

- Steijn, C.R. Kleijn, M.T. Kreutzer // Lab. Chip. – 2010. – Vol. 10, N 19. – P. 2513–2518.
22. Zhang W. A method of printing uniform protein lines by using flat PDMS stamps / W. Zhang, C.Y. Xue, K.L. Yang // J. Colloid Interface Sci. – 2011. – Vol. 353, N 1. – P. 143–148.
23. Zholob S.A. Optimisation of calculation methods for determination of surface tensions by drop profile analysis tensiometry / S.A. Zholob, A.V. Makievski, R. Miller, V.B. Fainerman // Adv. Colloid Interface Sci. – 2007. – Vol. 31, N 134. – 135. – P. 322–329.

Адсорбційно-реологічні властивості сироватки крові здорових осіб

О.В. Синяченко, Л.В. Лукашенко, Ю.О. Синяченко, Л.Л. Челпан, Ю.О. Брижата, К.Г. Ігнатенко

РЕЗЮМЕ. Стать та вік здорових людей високодостовірно впливають на інтегральні параметри адсорбційно-реологічних властивостей сироватки крові (поверхнево-активних, в'язких, в'язкоеластичних, пружних, релаксаційних), які корелюють між собою, щільно пов'язані з інтегральним протеїно-ліпідним сурфактантним коефіцієнтом і з рівнями в сироватці крові окремих білків й жирів різної молекулярної маси, а значення таких реологічних показників, як поверхнева пружність, об'ємна в'язкість, модуль в'язкоеластичності та інтегральний кут в'язкопружності, – зі значеннями ендотеліальної функції судин (відповідно з циклічним гуанозинмонофосфатом, ендотеліном-1, простагліцином і нітритами).

Ключові слова: здорові люди, кров, сироватка, адсорбція, реологія.

Blood serum adsorptive-rheologic properties in healthy people

O.V. Synyachenko, L.V. Lukashenko, Yu.O. Synyachenko, L.L. Chelpan, Yu.O. Bryzhata, K.G. Ignatenko

SUMMARY. The gender and the age of healthy people exerts an accurate influence on the integral characteristics of adsorption and rheologic properties of blood serum (surface-active, viscous, viscoelastic, elastic, relaxational), which are correlated between each other, closely connected with the integral proteino-lipidic surfactant index and the blood serum level of some proteins and fats with different molecular mass; and the magnitude of such rheological indexes as surface elasticity, extensional viscosity, module of viscoelasticity and the integral angle of viscoelasticity is closely connected with the magnitude of endothelial vessel function (according to the cyclic guanosine monophosphate, endothelin-1, prostacyclin and the nitrates).

Key words: healthy people, blood, serum, adsorption, rheology.

Адрес для переписки:

Олег Владимирович Синяченко

Национальный медицинский университет им. М. Горького

83003, Донецк, просп. Ильича, 16

УДК 616.24:616.12.-009.3.331.1.3

Г.Я. Ступницька, Н.М. Паліброда, К.А. Чимпой*Буковинський державний медичний університет, Чернівці*

Варіабельність серцевого ритму у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень із супутньою артеріальною гіпертензією

АНОТАЦІЯ

У пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень, нормальним рівнем артеріального тиску та супутньою артеріальною гіпертензією вивчено стан вегетативної нервової системи на основі спектрального аналізу варіабельності серцевого ритму. Розроблено диференційований підхід до призначення бронхолітичних препаратів залежно від виявлених змін.

Ключові слова:

варіабельність серцевого ритму, хронічне обструктивне захворювання легень, артеріальна гіпертензія, бронхіальна обструкція.

Патологія бронхолегеневого апарату суттєво впливає на стан серцево-судинної системи (ССС), оскільки повноцінне забезпечення органів і тканин киснем здійснюється завдяки чіткій взаємодії систем дихання і кровообігу. При ураженні однієї з них відбувається адапційно-компенсаторна перебудова іншої, що нерідко переходить фізіологічні межі. Функціональні та органічні зміни ССС при захворюваннях легень пов'язані з низкою патогенетичних чинників, виділення з-поміж яких основного в кожному випадку є досить складним. Ураження ССС істотно впливають на перебіг і наслідки основного захворювання, нерідко визначаючи показання і протипоказання до призначення різних лікарських засобів [3].

Відомо, що в патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) велике значення має функціональний стан адренергічних і холінергічних рецепторів, а тонус гладких м'язів бронхів знаходиться під регуляторним впливом вегетативної нервової системи [9, 10]. Існуючі провокаційні інгаляційні тести з фармакологічними препаратами, які вибірково діють на рецепторний апарат бронхів, дозволяють диференційовано оцінювати їхній функціональний стан, однак не завжди можуть бути застосовані в клінічній практиці. Інших немедикаментозних методів кількісної оцінки вегетативного впливу на бронхи не існує.

Однак така оцінка в клінічній практиці є важливою для диференційованого підбору інгаляційних бронхолітиків, які впливають на вегетативну регуляцію тонуусу бронхів. Останнім часом як маркер вегетативної регуляції широко застосовують параметри варіабельності серцевого ритму (ВСР) [1, 5]. О.В. Коркушко та співавтори від-

значають, що при ХОЗЛ у хворих літнього віку бронхообструктивний синдром обумовлений парасимпатичним впливом блукаючого нерва на бронхіальний тонус, а хронотерапевтичне призначення інгаляційних бронхолітичних препаратів таким пацієнтам сприяє підвищенню ефективності їхнього лікування [6].

Поєднання підвищення симпатичного тонуусу з метаболічними розладами гомеостазу, з високим гематокритом і посиленням адгезивних властивостей тромбоцитів відіграє важливу роль у патогенезі артеріальної гіпертензії (АГ) [8, 11, 15].

Останнім часом розроблено новий неінвазивний діагностичний метод комп'ютерної оцінки функціонального стану вегетативної нервової системи (ВНС) на основі аналізу структури ВСР – міри коливань частоти серцевих скорочень щодо її середнього рівня. Доведено, що послідовний ряд кардіоінтервалів не є набором випадкових чисел, а має складну структуру, яка відповідає регуляторним впливам ВНС і різних гуморальних чинників на синусний вузол [2]. Сучасні методи вивчення ВСР полягають в аналізі ритмограми за допомогою простих статистичних методів [14]. Значного поширення набули спектральні методи аналізу ВСР [4], оскільки вони дозволяють на основі математичного аналізу часових і частотних характеристик мінливості серця судити про активність симпатичного і парасимпатичного відділів ВНС, чутливість барорецепторів судин, рівень метаболічного забезпечення організму, а також проводити своєчасну корекцію лікування, прогнозувати перебіг і віддалені наслідки різних захворювань [12].

Комп'ютерні методи аналізу структури ВСР знайшли широке застосування в космічній, авіаційній і спортивній медицині для інтегральної оцінки ступеня розумового і фізичного напруження, функціональних резервів організму та його адаптаційних можливостей. Останнім часом у клінічній медицині поширилось використання переметрів ВСР [7, 14]. Опубліковано велику кількість робіт щодо використання методу спектрального аналізу ВРС в кардіології, а саме при гострих коронарних синдромах, стабільній стенокардії, АГ [3, 11] та порушеннях мозкового кровообігу [12]. Існують також публікації про використання ВРС у пульмонології [3, 5, 8].

Отже, ритмографію можна успішно використовувати для контролю ефективності медикаментозного та інших методів лікування, виявлення та попередження побічних ефектів лікарських засобів, а оцінка стану вегетативної регуляції нервової системи (вегетативного тону) за методами аналізу хвильової структури серцевого ритму має особливо важливе значення для діагностики, патогенетичної терапії і прогнозу цілому ряду поєднаних захворювань, зокрема ХОЗЛ і АГ.

Мета роботи – вивчення стану ВНС на основі спектрального аналізу ВСР у пацієнтів з ХОЗЛ і супутньою АГ.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 120 пацієнтів віком від 35 до 74 років з ХОЗЛ. Тяжкість перебігу захворювання визначали за результатами обстеження відповідно до наказу МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. Усіх хворих було розділено на дві групи: 1-шу склали 69 осіб з поєднанням ХОЗЛ та АГ. Серед них було 48 чоловіків (середній вік $62 \pm 7,8$ року) та 21 жінка (середній вік $64,6 \pm 4,6$ року), тривалість ХОЗЛ становила $16,8 \pm 5$ років, АГ – $6,8 \pm 4,7$ року. ХОЗЛ II стадії діагностовано у 33 осіб, III стадії – у 28, IV стадії – у 8. До складу 2-ї групи включено 51 пацієнта, в яких було діагностовано ХОЗЛ без АГ. Серед них було 34 чоловіки (середній вік $66,2 \pm 7,2$ року) та 15 жінок (середній вік $64,6 \pm 4,8$ року), тривалість ХОЗЛ становила $17,2 \pm 6,3$ року. ХОЗЛ II стадії діагностовано у 23 осіб, III стадії – у 20, IV стадії – у 8. Усі пацієнти отримували базисну терапію.

Параметри функції зовнішнього дихання (ФЗД) в обстежених визначали за допомогою комп'ютерного спірографічного апарата «Кардіо плюс» («Метекол», Україна). Вивчали як загальні параметри ФЗД, так і показники кривої «потік-об'єм», за допомогою яких визначали рівень порушення бронхіальної прохідності та її ступінь шляхом співставлення отриманих показників з належними величинами. Оцінку результатів проводили за показниками ОФВ₁ (об'єм форсованого видиху за першу секунду), ОФВ₁/ФЖЄЛ (форсована життєва ємність легень), ПОШвид (пікова об'ємна швидкість видиху), МОШ_{25%}, МОШ_{50%}, МОШ_{75%} (максимальна об'ємна швидкість при видиху 25%, 50%, 75% ЖЄЛ), СОШ_{25/75%} (середня об'ємна швидкість на рівні 25–75% ФЖЄЛ). ВСР у пацієнтів з ХОЗЛ визначали за допомогою комп'ютерного апарата «Кардіо плюс». Реєстрацію електрокардіографічних параметрів проводили в II стандартному відведенні впродовж 5 хв. ВСР досліджували через

1,5–2 год після сніданку, в тихій кімнаті, при температурі повітря 20–22 °С. Перед дослідженням відміняли фізіотерапевтичні процедури і медикаментозне лікування. До початку дослідження період адаптації до навколишнього середовища тривав 5–10 хв. Активність відділів ВНС оцінювали за допомогою спектрального аналізу, визначали такі частотні значення ВСР: потужність спектра ділянки низьких частот (0,05–0,15 Гц) – LF, що відображає переважно активність симпатичного відділу ВНС, потужність спектра ділянки високих частот (0,15–0,40 Гц) – HF, що відображає здебільшого активність парасимпатичного відділу ВНС, а також розраховували симпатопарасимпатичний індекс – співвідношення низько- та високочастотних компонентів (LF/HF) – чутливий показник, який свідчить про баланс симпатичної та парасимпатичної активності.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою персонального комп'ютера з використанням програм Excel 7,0 та Statistica 5.5. Критичний рівень значущості при перевірці статистичних даних приймали рівнем $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Відомо, що окрім незворотних механізмів порушення бронхіальної прохідності, у пацієнтів з ХОЗЛ існує ще й функціональний компонент бронхіальної обструкції, який обумовлений дисфункцією вегетативної регуляції тону бронхіальної мускулатури. Для визначення стану ВНС та її ролі у виникненні бронхоспазму в обстежених проводили спектральний аналіз ВСР. Як відомо, частота серцевих скорочень є інтегральним кінцевим результатом численних регуляторних впливів, зокрема центральної і автономної нервової системи, гуморальних змін в крові, геморецепторних рефлексів, прийому медикаментів.

За даними нашого дослідження, на фоні зниження показників, які відображають бронхіальну обструкцію та ступінь її тяжкості (ОФВ₁/ФЖЄЛ та ОФВ₁) порушення ВСР виявлено у вигляді зниження загальної потужності серцевого ритму (ТР) та достовірного підвищення високочастотних коливань серцевого ритму (HF), що свідчить про зростання парасимпатичних впливів. Наші результати корелюють з даними літератури щодо ВСР у пацієнтів з ХОЗЛ [6, 13]. Проте у пацієнтів з ХОЗЛ із супутньою АГ на фоні зниження показника ТР та потужності високочастотних коливань виявлено зростання співвідношення LF/HF та показника LF, що вказує на переважання симпатичної активності (таблиця).

Отже, при узагальненні отриманих результатів спектральної оцінки ВСР можна дійти висновку, що для пацієнтів з ХОЗЛ і нормальним рівнем артеріального тиску (АТ) характерним є переважання парасимпатичної регуляції серцевого ритму. Варто відзначити, що у пацієнтів з ХОЗЛ із супутньою АГ спостерігали симпатикотонію.

Зазначені зміни є важливими для оптимізації стратегії бронходилататорної терапії у цих хворих, особливо при поєднанні із АГ, та оцінки лікувального ефекту призначених медикаментозних засобів і побічних ефектів на серцеву діяльність.

Таблиця

Показники ВСР та ФЗД у пацієнтів з ХОЗЛ та ХОЗЛ з АГ

Група	Показник ВСР						Показник ФЗД	
	ЧСС, за 1 хв	TP, мс ²	VLF, мс ²	LF, мс ²	HF, мс ²	LF/HF, од.	ОФВ ₁ , %	ОФВ ₁ /ФЖЄЛ, %
ХОЗЛ + АГ (n=69)	99,3±10,2	1034±122*	566±34*	820±123*	233±140*	4,1±1,2*	54,1±9,8*	62,4±6,2*
ХОЗЛ (n=51)	89,3±9,8	889±168*	334±56	445±130*	605±144*	0,82±0,5	56,2±11,2*	67,5±5,6*
Контрольна (n=20)	72±6	1446±146	469±66	690±56	389±32	1,9±0,3	85,3±5,8	88,1±9,1

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

У разі переважання парасимпатичного тону і наявності бронхіальної обструкції доцільним є призначення препаратів з антихолінергічною дією (наприклад, іпратропіуму броміду або тіотропіуму броміду). Хворим із симпатикотонією для покращання функціонального стану рецепторного апарату бронхів, особливо за наявності АГ, доцільно призначати комбіновані бронхолітичні препарати, зокрема з β_2 -агоністами короткої дії, в комбінації з фосфатидилхоліновими ліпосомами (ліпін).

Висновки

1. У пацієнтів з нормальним рівнем АТ виявлено підвищення парасимпатичного тону із порушенням бронхіальної прохідності. У разі супутньої АГ характерною була симпатикотонія.

2. У пацієнтів з ХОЗЛ показники ВСР доцільно використовувати для диференційованого застосування бронходилататорів: у разі підвищення парасимпатичного тону перевагу слід надавати антихолінергічним засобам (іпратропіуму броміду або тіотропіуму броміду), за наявності симпатикотонії – 2-агоністам короткої дії в комбінації з фосфатидилхоліновими ліпосомами (ліпін), що сприятиме підвищенню ефективності лікування.

Перспективним є подальше вивчення впливу бронхолітичних препаратів різних груп на ВСР у пацієнтів з ХОЗЛ за наявності коморбідних станів.

Список літератури

- Баевский Р.М. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения / Р.М. Баевский, Г.Г. Игнатов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2001. – № 3. – С. 108–127.
- Баевский Р.М. Математический анализ сердечного ритма при стрессе / Р.М. Баевский, О.И. Кирилов, С.З. Клецкин. – М.: Наука, 1984. – 224 с.
- Войченко Т.Ю. Вариабельность сердечного ритма при ишемической болезни сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / Т.Ю. Войченко // Сибир. мед. журн. – 2008. – № 6. – С. 40–43.
- Кириачков Ю.Ю. Компьютерный анализ вариабельности сердечного ритма: методики, интерпретация, клиническое применение / Ю.Ю. Кириачков, Я.М. Хмелевский, Е.В. Воронова // Анестезиология и реаниматология. – 2000. – № 2. – С. 56–62.
- Коркушко О.В. Возрастные и патологические изменения суточной вариабельности сердечного ритма / О.В. Коркушко, А.В. Писарук, В.Ю. Лишневская // Вестн. аритмологии. – 1999. – № 14. – С. 30–33.
- Коркушко О.В. Связь суточных ритмов бронхиальной проходимости с колебаниями вегетативного тону у здоровых и больных хроническим обструктивным бронхитом пожилого возраста / О.В. Коркушко, А.В. Писарук, Н.Д. Чеботарев // Укр. пульмонолог. журн. – 1999. – Т. 8, № 4. – С. 376–380.
- Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения / В.М. Михайлов. – Иваново, 2000. – 200 с.
- Распутіна Л.В. Аналіз варіабельності серцевого ритму та результатів добового моніторингу артеріального тиску у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень за супутньої артеріальної гіпертензії / Л.В. Распутіна // Бук. мед. вісн. – 2011. – № 1. – С. 73–77.
- Смирнова М.С. Хроническая обструктивная болезнь легких: диагностика и лечение / М.С. Смирнова // Клин. геронтология. – 2007. – Т. 13, № 7. – С. 42–49.
- Нейко Є.М. Епідеміологія, патогенез і основні міжнародні та вітчизняні рекомендації по діагностиці та лікуванню хронічного обструктивного захворювання легень / Є.М. Нейко, П.Р. Герич, М.М. Островський // Архів клін. медицини. – 2008. – № 1. – С. 10–14.
- Нетяженко В.З. Значення серцевого ритму і смертність серед гіпертоніків / В.З. Нетяженко, В.В. Батушкін // Клін. фармакологія, фізіологія, біохімія. – 1998. – № 2. – С. 35–40.
- Флейшман А.Н. Новый способ подбора препаратов для лечения артериальной гипертонии на основе спектрального анализа вариабельности ритма сердца / А.Н. Флейшман, С.Н. Филимонов, Н.В. Климина // Терапевт. арх. – 2001. – № 12. – С. 45–50.
- Чеботарев Н.Д. Комбинированная хронотерапия больных хроническим обструктивным бронхитом пожилого возраста / Н.Д. Чеботарев, А.В. Писарук, Э.О. Асанов // Укр. пульмонолог. журн. – 2005. – № 3 (додаток). – С. 85–86.
- Яблучанский Н.И. Вариабельность сердечного ритма в помощь практическому врачу. Для настоящих врачей / Н.И. Яблучанский, А.В. Мартыненко. – Х., 2010. – 131 с.

15. Heart rate variability. Standards of Measurement, Physiological interpretation and clinical use // Circulation. – 1996. – Vol. 93. – P. 1043–1065.

Вариабельность сердечного ритма у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и сопутствующей артериальной гипертензией

А.Я. Ступницкая, Н.М. Палиброда, К.А. Чимпой

РЕЗЮМЕ. У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, нормальным уровнем артериального давления и сопутствующей артериальной гипертензией изучено состояние вегетативной нервной системы на основе спектрального анализа вариабельности сердечного ритма. Разработан дифференцированный подход к назначению бронхолитических препаратов в зависимости от выявленных изменений.

Ключевые слова: *вариабельность сердечного ритма, хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия, бронхиальная обструкция.*

Heart rate variability in patients with chronic obstructive pulmonary disease and concomitant hypertension

G.Y. Stupnytska, N.M. Palibroda, K.A. Chimpoy

SUMMARY. In the group of patients with chronic obstructive pulmonary disease having normal blood pressure and arterial hypertension, we studied the autonomic nervous system on the basis of evaluation of spectral analysis of heart rate variability. The differential approach to prescription of the broncholytic drugs depending on detected changes has been developed.

Key words: *heart rate variability, chronic obstructive pulmonary disease, hypertension, bronchial obstruction.*

Адреса для листування:

Ганна Ярославівна Ступницька
58021, Чернівці, вул. Ракетна, 29/2

НОВИНИ

Шоколадопрофілактика серцево-судинних подій

Метаболический синдром (МС) представляет собой комплекс взаимосвязанных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа. Эти факторы включают дислипидемию, повышенное артериальное давление, повышенный уровень триглицеридов, низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности и ожирение (в большей степени – абдоминальное). По данным разных авторов, распространенность МС среди лиц в возрасте старше 30 лет достигает в индустриально развитых странах 10–20% и продолжает расти быстрыми темпами, поэтому вопросы профилактики кар-

диоваскулярных событий у таких пациентов особенно актуальны.

Согласно результатам исследования австралийских ученых, опубликованного в «British Medical Journal», одним из эффективных и недорогих способов профилактики сердечно-сосудистых событий (сердечные приступы, инфаркт миокарда) у лиц с МС является употребление черного шоколада (содержание какао-бобов $\geq 60\%$). Предполагается, что этот эффект обусловлен обилием в какао-бобах флавоноидов, цитопротекторное действие которых обусловлено их антиоксидантными свойствами.

Участниками исследования стали 2013 пациентов с подтвержденным МС, относящиеся к группе высокого кардиоваскулярного риска, однако без диагностированных сердечно-сосу-

дистых заболеваний и сахарного диабета на момент начала исследования. Все участники имели повышенное артериальное давление и не принимали антигипертензивных препаратов.

Путем математического моделирования исследователи установили, что при условии 100% комплаенса ежедневное употребление черного шоколада способно предотвратить 70 нефатальных и 15 фатальных кардиоваскулярных событий среди 10 тыс. человек с МС в течение 10 лет. Даже если комплаенс снизится до 80%, число предотвращенных сердечно-сосудистых событий останется довольно высоким – 55 и 10 на 10 тыс. человек в течение 10 лет соответственно.

Zomer E. et al. (2012) British Medical Journal

УДК 616.12-008.64-036.12-083-085

Н.Т. Вату́тин, Н.В. Кали́нкина, Е.В. Ещенко, М.А. Хри́стиченко*Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького**Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака НАМН Украины, Донецк*

Роль самоконтроля и самопомощи при хронической сердечной недостаточности (обзор литературы и собственные данные)

АННОТАЦИЯ

В обзоре рассмотрены данные литературы о роли самоконтроля и самопомощи при хронической сердечной недостаточности (ХСН). Приведены сведения о положительном влиянии обучения больных с ХСН навыкам самоконтроля и самопомощи в сочетании с активным амбулаторным наблюдением на качество их жизни и прогноз. Описаны причины, затрудняющие приобретение и реализацию навыков самоконтроля и самопомощи. Представлены собственные данные, демонстрирующие уменьшение объема левого желудочка и увеличение фракции выброса у больных с ХСН и систолической дисфункцией левого желудочка в результате их обучения и последующего активного амбулаторного наблюдения.

Ключевые слова:

сердечная недостаточность, обучение больных, самоконтроль, самопомощь, медицинская грамотность, амбулаторное наблюдение.

Несмотря на значительные достижения современной кардиологии в разработке и внедрении в клиническую практику ряда высокоэффективных фармакологических препаратов (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов рецепторов к ангиотензину II, β -адреноблокаторов, антагонистов рецепторов к альдостерону) и рекомендаций по их применению, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) по-прежнему остается одним из самых распространенных, прогрессирующих и прогностически неблагоприятных заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Прогрессирование ХСН неизменно приводит к существенному уменьшению продолжительности жизни больных: 10,4% из них умирают в течение первых 30 дней после госпитализации по поводу ее декомпенсации, 22% – в течение 1 года и 42,3% – в течение последующих 5 лет [29]. Считается, что скрупулезное применение доказанных методов лечения могло бы уменьшить число случаев госпитализации и смерти больных с ХСН [6].

Вместе с тем данные ряда исследований свидетельствуют, что существующие рекомендации по лечению ХСН на практике применяются не в полном объеме [17]. Эти данные подтверждают необходимость поиска и внедрения новых подходов к организации медицинской

помощи больным с ХСН, что позволит более полно использовать достижения современной науки в практическом здравоохранении.

Важной составляющей новых методологических подходов является улучшение информированности пациентов о своем заболевании, повышение их приверженности к лечению, обучение навыкам самоконтроля и самопомощи.

Обучение самоконтролю и самопомощи

Одним из способов повышения качества жизни и улучшения прогноза при ХСН считается обучение больных самоконтролю и самопомощи [13, 14, 30]. Под самопомощью (self-care) понимается процесс выбора пациентом модели поведения, способствующей поддержанию физиологической стабильности состояния (мониторинг симптомов, приверженность к лечению), и его реакция на возникающие симптомы [36].

При ХСН самопомощь подразумевает следование рекомендациям врача, касающимся приема медикаментов, коррекции диеты, выполнения физических упражнений, проведения профилактических мероприятий, в сочетании с активным наблюдением больным за симптомами заболевания, а также его действиями при изменении состояния [28].

Поведение пациентов во многом влияет на эффективность их лечения. Установлено [19, 44], что у больных с ХСН, принимающих активное участие в процессе лечения и следующих предписанному режиму, снижается риск развития неблагоприятных событий. Так, по данным систематического обзора J.B. Ditewig и соавторов [14], мероприятия, направленные на обучение таких больных самопомощи, положительно влияли на качество жизни, уменьшали частоту повторных госпитализаций и летальность.

Согласно рекомендациям European Society of Cardiology [13] именно адекватная самопомощь является важной составляющей успешного лечения больных с ХСН. Поэтому медицинскому персоналу рекомендуется обеспечить обучение и консультирование больных, направленные не только на получение знаний, но и на формирование определенных навыков и изменение образа жизни.

В процессе такого обучения больные с ХСН должны научиться распознавать изменения в своем состоянии (например, усиление отеков), оценивать эти изменения, принимать решение о необходимости действий, осуществлять эти действия (например, принять дополнительную дозу диуретика) и правильно оценивать ответную реакцию [36].

Умение распознавать симптомы ХСН, их интенсивность, длительность и частоту возникновения является одним из важных навыков самоконтроля. В целом, самоконтроль включает в себя простые общедоступные наблюдения, учет субъективных показателей (сон, аппетит, настроение и др.) и данных объективных исследований (частота пульса, артериальное давление, масса тела и др.).

Регулярно проводимый самоконтроль помогает больному анализировать влияние соблюдения диетических рекомендаций, выполнения физических упражнений, изменения образа жизни на его состояние, позволяет оценивать эффективность медикаментозной терапии, что повышает приверженность к лечению и формирует у больного уверенность в том, что он сам может влиять на течение своего заболевания. Ведение больным дневника наблюдений повышает качество и эффективность такой самопомощи [45].

Следует помнить, что пациент и врач могут по-разному оценивать тяжесть одного и того же симптома, поэтому для более объективного определения своего состояния следует чаще рекомендовать больным использовать числовые, визуальные аналоговые и другие стандартизированные шкалы [18, 25].

Согласно данным систематического обзора 19 рандомизированных контролируемых исследований, в которые были включены 2686 пациентов, 15 испытаний продемонстрировали значимую эффективность обучения больных ХСН [5]. Однако определить наиболее эффективную методику достаточно сложно, поскольку подходы к обучению, материалы, длительность вмешательства, оцениваемые результаты в исследованиях различаются. Поэтому изучение влияния различных обучающих программ на качество жизни больных и прогноз при ХСН по-прежнему остается весьма актуальным.

В проведенном нами исследовании [1] оценивалось влияние обучения самоконтролю больных с ХСН с систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) и

активного амбулаторного наблюдения за ними на динамику показателей эхокардиографии (эхоКГ). Больные были разделены на 2 группы: основную ($n=17$) и контрольную ($n=17$). В основной группе проводили индивидуальные занятия, в ходе которых пациентам предоставлялась информация о ХСН, причинах ее возникновения и прогрессирования, основных симптомах и принципах самоконтроля, обсуждались особенности немедикаментозного лечения (необходимость контроля массы тела, пульса, артериального давления, водного баланса, ограничения потребления поваренной соли, соблюдения диеты, выполнения адекватных физических нагрузок) и лекарственной терапии (целесообразность назначения препаратов, особенности их действия, возможные побочные эффекты). В дальнейшем с пациентами этой группы поддерживали регулярные врачебные контакты, в ходе которых отвечали на возникающие у пациентов вопросы, оценивали состояние больных, проводили необходимое инструментальное и лабораторное обследование, корректировали проводимую терапию. Пациенты контрольной группы получали общепринятые рекомендации по лечению ХСН и наблюдались в обычных условиях практического здравоохранения. Длительность периода наблюдения составила 12 мес.

В результате обучения больных и последующего активного амбулаторного наблюдения к концу исследования в основной группе в целом отмечалась положительная динамика показателей эхоКГ: увеличение фракции выброса ЛЖ с $31,12 \pm 1,29\%$ до $34,76 \pm 2,03\%$ ($p=0,017$), уменьшение конечно-диастолического объема ЛЖ с $230,50 \pm 11,21$ мл до $210,20 \pm 16,87$ мл ($p=0,041$) и конечно-систолического объема ЛЖ с $157,90 \pm 9,89$ мл до $139,60 \pm 11,98$ мл ($p=0,038$). Таким образом, наше исследование продемонстрировало положительное влияние обучения самоконтролю больных с ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ и их последующего амбулаторного наблюдения на показатели эхоКГ.

Причины, затрудняющие приобретение и реализацию навыков самоконтроля и самопомощи

Как уже указывалось, под самопомощью понимается активный процесс оценки больным своего состояния, принятия соответствующих решений и выполнения действий, поэтому факторы, влияющие на способность принимать решения и затрудняющие самоконтроль, могут снижать эффективность самопомощи.

Одним из таких факторов считается нарушение когнитивных способностей, наблюдающееся у 25–50% больных с ХСН [12, 35]. Когнитивная дисфункция при ХСН выражается в нарушении памяти, внимания, психомоторной координации, речи, гнозиса и праксиса, что снижает понимание больными обучающих материалов и ограничивает их возможность адекватно оценивать свое состояние [3]. Медицинский персонал должен это обязательно учитывать и применять адаптированные для этих пациентов обучающие программы [21].

Депрессия также является барьером для эффективной реализации самопомощи [36]. Клинически значимая

депрессия обнаруживается, по меньшей мере, у 1 из 5 больных с ХСН, а субклиническая – значительно чаще [37]. Это психическое расстройство характеризуется нарушением восприятия и замедлением процессов обработки информации, что снижает способность субъекта к обучению, распознаванию симптомов и оценке степени их тяжести. Кроме того, депрессия влияет на функциональный статус больного, ограничивает его физическую активность и возможность активно действовать при ухудшении состояния. Безвыходность и пессимизм, свойственные депрессии, снижают эффективность многих лечебных мероприятий.

Установлено [41], что наличие депрессии у больных с ХСН связано с существенным повышением риска госпитализации и смерти. Поэтому обучение пациентов своевременной диагностике симптомов депрессии и их коррекция может улучшить качество лечения ХСН.

Беспокойство и тревожность, характерные более чем для половины больных ХСН, могут также влиять на их готовность и способность активно участвовать в процессе своего лечения, поскольку приводят к нарушению восприятия и использования полученной в ходе обучения информации, а также к снижению мотивации. Наличие беспокойства и тревожности приводит к ухудшению качества жизни и функционального статуса больных, поэтому раннее выявление и лечение этих симптомов позволит улучшить реализацию навыков самоконтроля и самопомощи [2].

Затруднять самоконтроль может и наличие у пациента сопутствующих заболеваний. Так, например, больному тяжело определить является ли причиной одышки ухудшение ХСН или сопутствующее заболевание легких. Недостаток соответствующих знаний и навыков также снижает эффективность самопомощи.

Медицинская грамотность больных и среднего медперсонала

Еще одним препятствием для эффективной реализации самопомощи и самоконтроля у больных с ХСН является низкий уровень их медицинской грамотности [36]. Под медицинской грамотностью (health literacy) понимается способность получать, понимать и использовать медицинскую информацию для поддержания или улучшения состояния своего здоровья [15]. Интересен тот факт, что люди со средним и высоким профессиональным уровнем общих знаний могут иметь весьма низкий уровень медицинской грамотности, что во многом связано с использованием медицинским персоналом специфической терминологии, непонятной для большинства пациентов, и со стрессовой ситуацией, в которой оказываются больные в медицинском учреждении [15].

Слабая медицинская грамотность больных существенно затрудняет реализацию навыков самоконтроля и самопомощи в полном объеме и повышает риск развития неблагоприятных исходов. Так, установлено [31, 34], что низкий уровень медицинской грамотности больных с ХСН независимо связан с высоким показателем смертности среди этих больных и ухудшением качества их

жизни. По данным С.Д. Норе и соавторов [22], именно недостаток навыков и знаний, касающихся лечения, а также низкая приверженность больных с ХСН к медикаментозной терапии повышает частоту их обращений за неотложной медицинской помощью вследствие декомпенсации заболевания.

Считается, что выявление контингента больных с низким уровнем медицинской грамотности и последующее предоставление им дополнительной поддержки в реализации самопомощи и оптимизации терапии позволяет существенно улучшить качество лечения [15].

Эффективность обучающих программ во многом зависит от доступности предоставляемой больным медицинской информации. По результатам нескольких исследований установлено, что многие обучающие материалы составлены слишком сложно и являются неприемлемыми для обычных больных [43, 46]. Поэтому для повышения эффективности обучения считается необходимым использовать материалы, доступные для понимания пациенту с любым уровнем медицинской грамотности.

Именно такой подход может способствовать значительному повышению результативности программ медицинского ухода и лечения ХСН.

Амбулаторное наблюдение

По результатам многочисленных исследований [4, 8, 9, 16] установлено, что использование специализированных программ по ведению больных с ХСН способствует повышению приверженности к лечению, улучшению качества жизни, снижению смертности и числа госпитализаций. Большинство программ по ведению таких больных предусматривает оптимизацию как медикаментозного, так и немедикаментозного лечения, включает в себя обучение самоконтролю и самопомощи, а также медицинскую и психосоциальную поддержку.

Немаловажная роль в амбулаторном ведении пациентов с ХСН отводится медицинским сестрам. Так, наблюдение пациентов, включающее активное посещение их на дому и контроль выполнения рекомендаций, осуществляемое средним медперсоналом, позволяет улучшить прогноз заболевания, заметно уменьшить частоту и длительность госпитализаций, а также снизить показатели смертности [10, 42].

B.D. Stauffer и соавторы [42] выявили значительное снижение (на 48%) числа повторных госпитализаций в течение 30 дней после выписки из стационара больных с ХСН, за которыми активно наблюдали медицинские сестры. В другом исследовании [10] было отмечено повышение выживаемости в течение 12 мес больных, в ведении которых активное участие принимали медицинские сестры (93% против 79% в группе контроля; $p=0,03$), а также снижение числа госпитализированных больных по причине развития острого коронарного события (24% в основной группе против 55% в контрольной группе; $p=0,001$) и по другим причинам (44% в основной группе против 69% в контрольной; $p=0,01$).

Однако установлено [11], что медицинские сестры не всегда достаточно информированы в вопросах оптималь-

ного ведения больных с ХСН. Поэтому с целью повышения качества и эффективности наблюдения за больными необходимо повышать уровень знаний и среднего медицинского персонала.

Одним из подходов, способствующих улучшению качества жизни и прогноза при ХСН, считается так называемое дистанционное наблюдение, которое включает в себя телемониторинг (беспроводная передача специалисту цифровых данных о состоянии пациента) и/или структурированную поддержку по телефону (сообщение пациентом своих показателей, например, пульса, давления и т.п. в соответствии с предложенной схемой по телефону и получение рекомендаций). Согласно данным метаанализа С. Klersy и соавторов [26], проведенного по результатам 20 рандомизированных контролируемых и 12 когортных исследований, дистанционное наблюдение приводит к значительному снижению показателей смертности и частоты госпитализаций.

Положительный эффект этого подхода был выявлен и в недавно проведенном Кокрановском систематическом обзоре [23], в котором были оценены результаты 25 рандомизированных контролируемых исследований (16 из них предусматривали структурированную поддержку по телефону, 11 – телемониторинг, 2 – оценивали оба вмешательства) и приняли участие 8323 больных с ХСН. В целом, было выявлено, что телемониторинг способствует снижению риска смерти на 34% (ОР 0,66; 95% ДИ 0,54–0,81; $p < 0,0001$), а консультирование по телефону продемонстрировало лишь статистически незначимый положительный эффект и привело к снижению риска смерти на 12% (ОР 0,88; 95% ДИ 0,76–1,01; $p = 0,08$) по сравнению с обычной практикой. Как структурированная поддержка по телефону (ОР 0,77; 95% ДИ 0,68–0,87; $p < 0,0001$), так и телемониторинг (ОР 0,79; 95% ДИ 0,67–0,94; $p = 0,008$) значительно снижали частоту связанных с ХСН госпитализаций, улучшали качество жизни и снижали затраты на оказываемую медицинскую помощь. Оба вмешательства были приемлемы для пациентов и способствовали повышению уровня знаний, приверженности к лечению и улучшению функционального состояния больных с ХСН [24].

Однако в рандомизированном контролируемом исследовании S.I. Chaudhry и соавторы [7], изучавших влияние телемониторинга при ХСН на частоту госпитализаций и риск смерти (826 больных) в сравнении с обычной практикой (827 больных), не было выявлено достоверных различий в группах по этим показателям. Другое рандомизированное контролируемое мультицентровое исследование TIM-HF (Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure) [27], в которое были включены 710 больных с ХСН, также не продемонстрировало значимой эффективности телемониторинга в снижении показателей смертности и частоты госпитализаций.

Неоднородность результатов исследований определяет необходимость дальнейшего изучения этого направления, поиск оптимальных методик, длительности и интенсивности мониторинга, а также выделение категории больных, для которых такой подход будет наиболее

эффективным [28, 33]. Широкое распространение таких современных технологий, как мобильная связь, интернет, видеоконференции, позволяет улучшить контакт и сотрудничество между больными и медицинским персоналом, что может повысить качество и эффективность лечения хронических заболеваний, в том числе и ХСН [32, 47].

Улучшению качества жизни и прогноза при ХСН также способствует социальная поддержка больного, в то время как изоляция и одиночество связаны с неблагоприятными исходами [36]. Установлено [20], что у одиноких больных чаще развивается депрессия, являющаяся фактором риска плохого самоконтроля и самопомощи, а у проживающих с супругом отмечен низкий уровень эмоциональных проблем.

Интересен тот факт, что поддержка семьи, друзей, социальных работников способствует повышению приверженности больного с ХСН к лечению и снижает риск повторных госпитализаций [39, 48]. Так, в недавно проведенном исследовании S.L. Sayers и соавторов [38] было выявлено, что оказание социальной помощи больным с ХСН связано с большей приверженностью их к медикаментозной терапии, диетическим рекомендациям и ежедневному наблюдению за пульсом, артериальным давлением, балансом жидкости и массой тела.

По результатам другого исследования [40] установлено, что активное участие членов семьи в ведении больного с ХСН способствует более эффективной реализации им навыков самоконтроля и самопомощи, а также повышению уверенности пациента в своих действиях. Кроме того, поддержка и помощь близких повышает приверженность таких больных как к медикаментозным, так и немедикаментозным методам лечения.

Учитывая возрастные особенности и снижение когнитивных способностей у многих больных с ХСН, актуальность приобретает обучение окружающих их лиц.

Таким образом, обучение больных навыкам самоконтроля и самопомощи в сочетании с активным амбулаторным наблюдением за ними позволяет улучшить качество жизни и прогноз при ХСН, уменьшить частоту госпитализаций и неблагоприятных исходов заболевания. Разработка и внедрение в практику программ обучения и амбулаторного ведения пациентов с ХСН, их постоянное совершенствование является эффективным механизмом повышения качества лечения.

Список литературы

1. Ватутин Н.Т. Влияние обучения самоконтролю и активного амбулаторного наблюдения на динамику показателей эхокардиографии у больных хронической сердечной недостаточностью с систолической дисфункцией левого желудочка / Н.Т. Ватутин, Е.В. Ещенко, Т.Д. Бахтева // Буковинський мед. вісн. – 2011. – Т. 15, № 4 (60). – С. 14–18.
2. Ватутин Н.Т. Депрессивные расстройства и сердечно-сосудистые заболевания / Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинин, Е.В. Дзюба, М.А. Христиченко // Серце і судини. – 2012. – № 2. – С. 117–126.

3. Bauer L.C. Cognition in heart failure: an overview of the concepts and their measures / L.C. Bauer, J.K. Johnson, B.J. Pozehl // *J. Am. Acad. Nurse Pract.* – 2011. – Vol. 23 (11). – P. 577–585.
4. Long-term prospective, randomized, controlled study using repetitive education at six-month intervals and monitoring for adherence in heart failure outpatients: the REMADHE trial / E.A. Bocchi, F. Cruz, G. Guimarães [et al.] // *Circ. Heart Fail.* – 2008. – Vol. 1 (2). – P. 115–124.
5. Educational interventions for patients with heart failure: a systematic review of randomized controlled trials / M. Boyde, C. Turner, D.R. Thompson, S. Stewart // *J. Cardiovasc. Nurs.* – 2011. – Vol. 26 (4). – P. E27–35.
6. Bui A.L. Epidemiology and risk profile of heart failure / A.L. Bui, T.B. Horwich, G.C. Fonarow // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2011. – Vol. 8 (1). – P. 30–41.
7. Telemonitoring in patients with heart failure / S.I. Chaudhry, J.A. Mattera, J.P. Curtis [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363 (24). – P. 2301–2309.
8. Feasibility and effectiveness of a disease and care management model in the primary health care system for patients with heart failure and diabetes (Project Leonardo) / M.M. Ciccone, A. Aquilino, F. Cortese [et al.] // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2010. – Vol. 6. – P. 297–305.
9. Telemonitoring or structured telephone support programmes for patients with chronic heart failure: systematic review and meta-analysis / R.A. Clark, S.C. Inglis, F.A. McAlister [et al.] // *BMJ.* – 2007. – Vol. 334. – P. 942–951.
10. Can a heart failure-specific cardiac rehabilitation program decrease hospitalizations and improve outcomes in high-risk patients? / P.M. Davidson, J. Cockburn, P.J. Newton [et al.] // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* – 2010. – Vol. 17 (4). – P. 393–402.
11. Home care nurses' knowledge of evidence-based education topics for management of heart failure / C. Delaney, B. Apostolidis, L. Lachapelle, R. Fortinsky // *Heart Lung.* – 2011. – Vol. 40 (4). – P. 285–292.
12. Dickson V.V. A typology of heart failure self-care management in non-elders / V.V. Dickson, J.A. Deatricks, B. Riegel // *Eur. J. Cardiovasc. Nurs.* – 2008. – Vol. 7 (3). – P. 171–181.
13. 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) / K. Dickstein, A. Cohen-Solal, G. Filippatos [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29 (19). – P. 2388–2442.
14. Effectiveness of self-management interventions on mortality, hospital readmissions, chronic heart failure hospitalization rate and quality of life in patients with chronic heart failure: a systematic review / J.B. Ditewig, H. Blok, J. Havers, H. van Veenendaal // *Patient Educ. Couns.* – 2010. – Vol. 78 (3). – P. 297–315.
15. Health literacy and the patient with heart failure-implications for patient care and research: a consensus statement of the Heart Failure Society of America / L.S. Evangelista, K.D. Rasmussen, A.S. Laramie [et al.] // *J. Card. Fail.* – 2010. – Vol. 16(1). – P. 9–16.
16. Effects of integrated disease management program on the outcome of patients with heart failure / H.H. Fan, H.Y. Shi, W. Jin [et al.] // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* – 2010. – Vol. 38 (7). – P. 592–596.
17. Fonarow G.C. Improving quality of care and outcomes for heart failure. – Role of registries / G.C. Fonarow // *Circ. J.* – 2011. – Vol. 75 (8). – P. 1783–1790.
18. A comparison of patient and physician-rated New York Heart Association class in a community-based heart failure clinic / K.M. Goode, S. Nabb, J.G. Cleland, A.L. Clark // *J. Card. Fail.* – 2008. – Vol. 14 (5). – P. 379–387.
19. Adherence to medication according to sex and age in the CHARM programme / B.B. Granger, I. Ekman, C.B. Granger [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2009. – Vol. 11 (11). – P. 1092–1098.
20. Predictors of the onset of depressive symptoms in patients with heart failure / E.P. Havranek, J.A. Spertus, F.A. Masoudi [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 44 (12). – P. 2333–2338.
21. The influence of heart failure on longitudinal changes in cognition among individuals 80 years of age and older / C. Hjelm, A. Dahl, A. Broström [et al.] // *J. Clin. Nurs.* – 2012. – Vol. 21 (7–8). – P. 994–1003.
22. Association of medication adherence, knowledge, and skills with emergency department visits by adults 50 years or older with congestive heart failure / C.J. Hope, J. Wu, W. Tu [et al.] // *Am. J. Health Syst. Pharm.* – 2004. – Vol. 61 (19). – P. 2043–2049.
23. Structured telephone support or telemonitoring programmes for patients with chronic heart failure / S.C. Inglis, R.A. Clark, F.A. McAlister [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2010. – Vol. 8. – CD007228.
24. Which components of heart failure programmes are effective? A systematic review and meta-analysis of the outcomes of structured telephone support or telemonitoring as the primary component of chronic heart failure management in 8323 patients: Abridged Cochrane Review / S.C. Inglis, R.A. Clark, F.A. McAlister [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2011. – Vol. 13 (9). – P. 1028–1040.
25. Measurement of breathlessness in clinical trials in patients with chronic heart failure: the need for a standardized approach: a systematic review / M.J. Johnson, S.G. Oxberry, J.G. Cleland, A.L. Clark // *Eur. J. Heart Fail.* – 2010. – Vol. 12 (2). – P. 137–147.
26. A meta-analysis of remote monitoring of heart failure patients / C. Klersy, A. De Silvestri, G. Gabutti [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 54 (18). – P. 1683–1694.
27. Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure Investigators. Impact of remote telemedical management on mortality and hospitalizations in ambulatory patients with chronic heart failure: the telemedical interventional

- monitoring in heart failure study / F. Koehler, S. Winkler, M. Schieber [et al.] // *Circulation*. – 2011. – Vol. 123 (17). – P. 1873–1880.
28. Self-care management of heart failure: practical recommendations from the Patient Care Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / M. Lainscak, L. Blue, A.L. Clark [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2011. – Vol. 13 (2). – P. 115–126.
29. Heart failure incidence and survival (from the Atherosclerosis Risk in Communities study) / L.R. Loehr, W.D. Rosamond, P.P. Chang [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 101 (7). – P. 1016–1022.
30. Patient education significantly improves quality of life, exercise capacity and BNP level in stable heart failure patients / E. Lycholip, J. Celutkienė, A. Rudys [et al.] // *Acta Cardiol.* – 2010. – Vol. 65 (5). – P. 549–556.
31. Relationship between literacy, knowledge, self-care behaviors, and heart failure-related quality of life among patients with heart failure / A. Macabasco-O'Connell, D.A. DeWalt, K.A. Brouckson [et al.] // *J. Gen. Intern. Med.* – 2011. – Vol. 26 (9). – P. 979–986.
32. The use of the Internet to remotely monitor patients with heart failure / B. Maric, A. Kaan, Y. Araki [et al.] // *Telemed. J. E. Health.* – 2010. – Vol. 16 (1). – P. 26–33.
33. A systematic review of telemonitoring technologies in heart failure / B. Maric, A. Kaan, A. Ignaszewski, S.A. Lear // *Eur. J. Heart Fail.* – 2009. – Vol. 11 (5). – P. 506–517.
34. Health literacy and outcomes among patients with heart failure / P.N. Peterson, S.M. Shetterly, C.L. Clarke [et al.] // *JAMA*. – 2011. – Vol. 305 (16). – P. 1695–1701.
35. Pressler S.J. Cognitive functioning and chronic heart failure: a review of the literature (2002–July 2007) / S.J. Pressler // *J. Cardiovasc. Nurs.* – 2008. – Vol. 23 (3). – P. 239–249.
36. State of the science: promoting self-care in persons with heart failure: a scientific statement from the American Heart Association / B. Riegel, D.K. Moser, S.D. Anker [et al.] // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120 (12). – P. 1141–1163.
37. Depression in heart failure a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes / T. Rutledge, V.A. Reis, S.E. Linke [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48 (8). – P. 1527–1537.
38. Social support and self-care of patients with heart failure / S.L. Sayers, B. Riegel, S. Pawlowski [et al.] // *Ann. Behav. Med.* – 2008. – Vol. 35 (1). – P. 70–79.
39. Schwarz K.A. Predictors of early hospital readmissions of older adults who are functionally impaired / K.A. Schwarz // *J. Gerontol. Nurs.* – 2000. – Vol. 26 (6). – P. 29–36.
40. Sebern M. Contributions of supportive relationships to heart failure self-care / M. Sebern, B. Riegel // *Eur. J. Cardiovasc. Nurs.* – 2009. – Vol. 8 (2). – P. 97–104.
41. Relationship of depression to death or hospitalization in patients with heart failure / A. Sherwood, J.A. Blumenthal, R. Trivedi [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 167 (4). – P. 367–373.
42. Effectiveness and cost of a transitional care program for heart failure: a prospective study with concurrent controls / B.D. Stauffer, C. Fullerton, N. Fleming [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2011. – Vol. 171 (14). – P. 1238–1243.
43. Assessment of Commonly Available Education Materials in Heart Failure Clinics / K. Taylor-Clarke, Q. Henry-Okafor, C. Murphy [et al.] // *J. Cardiovasc. Nurs.* – 2011. – Vol. 7. – [Epub ahead of print]
44. Compliance with non-pharmacological recommendations and outcome in heart failure patients / M.H. van der Wal, D.J. van Veldhuisen, N.J. Veeger [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31 (12). – P. 1486–1493.
45. White M.M. Improving heart failure symptom recognition: a diary analysis / M.M. White, J. Howie-Esquivel, M.A. Caldwell // *J. Cardiovasc. Nurs.* – 2010. – Vol. 25 (1). – P. 7–12.
46. Wilson M. Readability and patient education materials used for low-income populations / M. Wilson // *Clin. Nurse Spec.* – 2009. – Vol. 23 (1). – P. 33–40.
47. Telehome monitoring in patients with cardiac disease who are at high risk of readmission / A.K. Woodend, H. Sherrard, M. Fraser [et al.] // *Heart Lung*. – 2008. – Vol. 37 (1). – P. 36–45.
48. Factors influencing medication adherence in patients with heart failure / J.R. Wu, D.K. Moser, T.A. Lennie [et al.] // *Heart Lung*. – 2008. – Vol. 37 (1). – P. 8–16.

Роль самоконтролю та самодопомоги при хронічній серцевій недостатності (огляд літератури та власні дані)

М.Т. Ватутін, Н.В. Калінкіна, Є.В. Єщенко, М.О. Христинченко

РЕЗЮМЕ. В огляді розглянуто дані літератури про роль самоконтролю та самодопомоги при хронічній серцевій недостатності (ХСН). Наведено відомості про позитивний вплив навчання хворих із ХСН навичкам самоконтролю та самодопомоги у поєднанні з активним амбулаторним спостереженням на якість їхнього життя та прогноз. Описано причини, що ускладнюють придбання та реалізацію навичок самоконтролю та самодопомоги. Представлено власні дані, що демонструють зменшення об'єму лівого шлуночка та збільшення фракції викиду у хворих з ХСН та систолічною дисфункцією лівого шлуночка внаслідок їх навчання та подальшого активного амбулаторного спостереження.

Ключові слова: серцева недостатність, навчання хворих, самоконтроль, самопоміч, медична грамотність, амбулаторне спостереження.

Role of self-testing and self-care in chronic heart failure patients: literature review and authors' own findings

N.T. Vatutin, N.V. Kalinkina, E.V. Yeshchenko, M.A. Khristichenko

SUMMARY. This review presents recent literature data on the role of self-testing and self-care in the treatment of chronic heart failure (CHF). Positive effects of educating CHF patients self-testing and self-care in combination with thorough ambulatory observation over their life quality of life and prognosis are described. Causes making it difficult for patients to acquire skills of self-testing and self-care are discussed. According to authors' own findings, the observable decrease of left ventricular volume and an increase of the left ventricular ejection fraction were recorded in study patients, all these resulting from their education and active ambulatory follow-up.

Key words: heart failure, patient education, self-testing, self-care, health literacy, ambulatory follow-up.

Адрес для переписки:

Николай Тихонович Ватутин
ДонНМУ им. М. Горького
83003, Донецк, просп. Ильича, 16

НОВИНИ

Сравнительная эффективность дабигатрана этексилата и варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий

Фибрилляция предсердий – наиболее частый продолжительный вид аритмии, ассоциирован со значительной заболеваемостью и смертностью. Стандартом лечения при этой патологии при неэффективности антиаритмогенных препаратов является радиочастотная катетерная абляция (РКА), которая заключается в разрушении очага патологического возбуждения в миокарде. Указанная процедура связана с повышенным риском развития тромбоэмболических осложнений и кровотечений. В связи с этим немаловажным фактором при проведении РКА является перипроцедурная антикоагулянтная терапия.

С целью оценки эффективности и безопасности применения дабигатрана этексилата и варфарина при РКА группа ученых под руководством доктора Данунджаей Лаккиредди (Dhanunjaya Lakkireddy) провели мультицентровое обсервационное исследование с участием 290 пациентов с фибрилляцией предсердий из 8

клиник США. У 57% обследуемых была пароксизмальная фибрилляция предсердий.

Всех пациентов распределили на две равные группы с применением дабигатрана этексилата или варфарина. Средняя продолжительность РКА в указанных группах составила 208 и 203 мин соответственно.

Результаты свидетельствуют о том, что тромбоэмболические осложнения возникли у 3 (1%), кровотечения – у 29 (10%) пациентов. Все 3 случая тромбоэмболии зарегистрированы в группе дабигатрана этексилата среди пациентов с непароксизмальной фибрилляцией предсердий. В сравнении с группой варфарина у пациентов, принимавших дабигатрана этексилат, частота кровотечений, в том числе серьезных, также была выше (1 и 6%; 6 и 14% соответственно). Все случаи серьезных кровотечений представляли собой эффузию в перикард с развитием тампонады, требующей дренирования.

Статистический анализ показал, что предикторами кровотечений было применение дабигатрана этексилата и возраст >75 лет (69 и 48%

соответственно). Кроме того, оба указанных параметра также были предикторами тромбоэмболических осложнений. По данным мультивариантного регрессионного анализа применение дабигатрана этексилата повышало риск возникновения тромбоэмболии и кровотечения в 2,76 раза, а возраст >75 лет – в 3,82 раза.

Полученные результаты свидетельствуют о значительно большем риске развития кровотечений и тромбоэмболических осложнений при перипроцедурном применении дабигатрана этексилата во время проведения РКА у пациентов с фибрилляцией предсердий в сравнении с варфарином. Однако ученые отметили, что в ранее проведенных исследованиях выявлено, что дабигатрана этексилат в дозе 150 мг 2 раза в сутки в большей степени снижает риск развития инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий, чем варфарин, при равном риске возникновения кровотечений. Таким образом, каждый препарат имеет свою терапевтическую нишу.

Lakkireddy D. et al. (2012)
J. Am. Coll. Cardiol.

УДК 612:8-005:612.67:612.233

О.В. Коркушко, Е.Д. Осьмак, Э.О. Асанов

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

Возрастные особенности церебральной гемодинамики при психоэмоциональном стрессовом воздействии в условиях гипоксии

АННОТАЦИЯ

Изучены особенности церебральной гемодинамики при психоэмоциональном стрессе в условиях гипоксии у 30 молодых (20–29 лет) и 44 пожилых (60–74 года) практически здоровых людей. Показано, что высокий уровень энергетических потребностей нервной ткани и ее чувствительность к недостатку кислорода определяют ту важнейшую роль, которую играет кровоснабжение головного мозга для его достаточного функционирования при гипоксии у людей пожилого возраста.

Ключевые слова:

церебральная гемодинамика, умственная и психомоторная работоспособность, гипоксия, старение.

Изучение старения и старости является одной из важнейших медико-социальных проблем современности. Это обусловлено характерными для нашего времени демографическими сдвигами в сторону постарения населения в экономически развитых странах. Причем процент пожилых и старых людей в дальнейшем будет увеличиваться. По прогнозу ВОЗ в 2020 г. процент жителей европейских стран, чей возраст будет превышать 60-летний рубеж, достигнет 27%, т.е. 1/3 населения Европы составят люди пожилого возраста. По данным United Nation publication, вероятность дожить до 80-летнего возраста и более имеет около 30% жителей промышленно-развитых стран Америки и Европы.

Старение человека как физиологический процесс развивается неравномерно, гетерохронно: стареют различные системы организма, отдельные их звенья, клетки и даже органоиды клеток. Более того, отмечается неравномерность, несоответствие структурных изменений и функциональных проявлений. Это связано с тем, что на фоне угасания и ослабления одних механизмов другие активируются. При этом включается важнейший фактор резервных возможностей организма – адаптация к новым условиям, связанным со старением, изменением функциональных систем организма. Поэтому для раскрытия и познания сущности старения современная геронтология использует различные методологические подходы: с одной стороны – глубокий анализ возрастных изменений, происходящих на молекулярном, клеточном и системном уровнях, с другой – синтез, установление взаимосвязи

между разными уровнями старения и определение единого механизма старения целостного организма.

В выяснении механизмов старения изучение состояния сердечно-сосудистой системы занимает особое место. Интерес к исследованию возрастных особенностей сердечно-сосудистой системы – ее структуры, функции и регуляции – определяется, прежде всего, тем, что развивающиеся возрастные изменения в этой системе обуславливают нарушения функций различных органов и систем, чем в значительной мере определяется характер и темп старения организма. Следовательно, изучение закономерностей, происходящих в системе кровообращения в процессе старения, является одним из важнейших направлений в раскрытии механизмов старения всего организма. Высокая заболеваемость в пожилом возрасте свидетельствует о тесной взаимосвязи старения и патологии. При старении в силу развивающихся функциональных изменений, нарушения обменных процессов, снижения адаптационных возможностей, развития морфологических изменений создаются условия для возникновения патологии, т.е. возникают эндогенные предпосылки. Естественно, факторы внешней среды в связи с ограничением приспособительных возможностей стареющего организма легче вызывают «поломку» его адаптационно-приспособительных механизмов и чаще приводят к развитию заболеваний, чем у молодых людей. Нередко все то, что было допороговым, даже оптимальным, в старости приобретает повреждающее, нарушающее, угнетающее влияние. В этой связи особое внимание привле-

кают захворювання системи кровообігання. Многочисленные клинико-статистические данные свидетельствуют о резком возрастании сердечно-сосудистых заболеваний в старости, являющихся основной причиной высокой смертности и инвалидизации людей старшего возраста. Поэтому без четких представлений о возрастных изменениях сердечно-сосудистой, цереброваскулярной системы и их особенностях нельзя понять механизм развития и течения заболеваний, а также особенности их лечения. Нередко мы являемся свидетелями того, что многие аспекты этой патологии практическими врачами рассматриваются вне связи с возрастными особенностями стареющего организма.

В этой связи регуляция мозгового кровообращения является актуальной проблемой. Несмотря на большой фактический материал, накопленный по данной проблеме, вопрос о физиологических механизмах, лежащих в основе регулирования мозгового кровообращения, остается открытым. Мозг человека, составляя лишь 2% от общей массы тела, утилизирует 20–25% потребляемого организмом кислорода. Кровообращение в головном мозге нельзя рассматривать изолированно от кровообращения всего организма в целом. В неразрывной связи с мозговым кровообращением находятся такие параметры, как системное артериальное давление, общее периферическое сопротивление сосудов, центральное венозное давление, объем циркулирующей крови и т.д. Кровоснабжение мозга характеризуется наличием оптимального режима, обеспечивающего в процессе жизнедеятельности непрерывное и своевременное пополнение его энергетических затрат. Это достигается последовательным включением ряда факторов, приводящих в действие механизмы саморегуляции мозгового кровообращения.

Поэтому проблемы возрастной физиологии и общей патологии мозгового кровообращения приобретают в последние годы важное значение в связи с большой распространенностью цереброваскулярной патологии среди населения и ее ролью в развитии преждевременного старения, увеличении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Все это определяет необходимость дальнейшего изучения церебральной гемодинамики с учетом перестройки возрастных изменений кровообращения и развития цереброваскулярных заболеваний у людей старших возрастов [7, 8, 11, 12, 23, 26].

Несомненно, для характеристики мозгового кровообращения особое значение имеют методы, позволяющие дать количественную оценку состояния кровотока: компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, ангиография, доплерография и др. Особого внимания заслуживают исследования, проведенные В.Г. Лизогубом под руководством Н.Б. Маньковского, О.В. Коркушко (1976), где были изучены особенности мозгового кровотока при старении радиоизотопным методом по клиренсу Xe^{133} у практически здоровых людей в возрасте от 15 до 95 лет [10]. Результаты показали, что с возрастом наиболее выражено снижается регионарный кровоток в филогенетически молодых структурах мозга – лобных долях (рис. 1). Более того, в результате функциональной

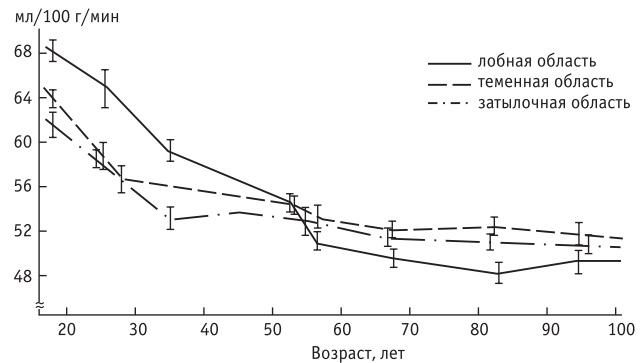


Рис. 1. Регионарное кровообращение головного мозга у здоровых людей разного возраста (по данным В.Г. Лизогуба, 1978)

пробы с вдыханием чистого кислорода показано, что наиболее выраженная гемодинамическая реакция (снижение мозгового кровообращения) была отмечена у людей молодого возраста. Снижение мозгового кровотока составило $16,9 \pm 1,3$ мл/100 г/мин. В то же время у людей среднего возраста снижение мозгового кровотока при дыхании чистым кислородом составило $9,1 \pm 0,9$ мл/100 г/мин, а у пожилых людей – $7,0 \pm 0,5$ мл/100 г/мин. Обращает на себя внимание и тот факт, что мозговое кровообращение под влиянием чистого кислорода снижалось до одной и той же величины – 45–46 мл/100 г/мин независимо от исходного уровня. Такой характер изменений мозгового кровотока свидетельствует о включении местных механизмов регуляции кровообращения и отражает компенсаторные возможности организма. У пожилых людей этот механизм снижается.

Снижение церебрального кровотока с возрастом тесно связано с сосудистым фактором (развитием фибросклероза, потерей эластичности, уменьшением количества капилляров). Проведенные исследования показали, что существует тесная взаимосвязь между мозговым кровотоком с одной стороны, и высшей нервной деятельностью и изменением поведения при старении с другой [8, 10–13]. При этом возрастные изменения высшей нервной деятельности носят неравномерный, разнонаправленный характер [7, 23, 28, 30]. Уровень функций психики, скорость и направленность их изменений с возрастом обусловлены также генетически, во многом социально детерминированы и зависят от уровня образования, интеллекта, характера профессиональной деятельности, состояния здоровья [7, 24]. С возрастом формируются новые приспособительные механизмы, обеспечивающие достаточную продуктивность умственной деятельности [8, 11, 12, 23].

Литературные данные и собственные наблюдения показывают, что с возрастом снижается умственная работоспособность [2, 8, 9, 11, 12, 15, 17–23, 26]. Еще И.П. Павлов в 1938 г. показал, что при старении раньше всего страдает подвижность нервных процессов, что ограничивает возможности относительно быстрого переключения и приводит к отставанию приспособительных реакций к окружающей среде. В старости снижается память, переработка информации, ухудшается выработка

условных рефлексов. По данным Shultz (1984), с возрастом снижается интенсивность психоэмоциональных процессов, причем угасание эмоций происходит дольше, чем у молодых. В старости условные рефлексы образуются с большим трудом: после значительного количества сочетаний и угасают быстрее [23]. Для закрепления рефлекса у старых людей и животных необходимо в 3–4 раза больше условно-рефлекторных раздражителей, чем у молодых. С возрастом ухудшаются процессы распределения, рассредоточения и концентрации внимания [12, 13]. Количество воспринимаемой и перерабатываемой информации за один и тот же промежуток времени у пожилых людей уменьшается. Возрастные изменения высшей нервной деятельности носят неравномерный, разнонаправленный характер. С возрастом формируются новые приспособительные механизмы, обеспечивающие достаточную продуктивность умственной деятельности [22–24]. Анализ литературных данных показал, что снижение деятельности центральной нервной системы (ЦНС) связано не только со снижением мозгового кровотока, но и с развитием энергетической недостаточности нейронов головного мозга [4, 27]. Установлено, что при старении неравномерно изменяется активность ключевых ферментов энергетического обмена, формируются различные соотношения между биологическими циклами [23, 28, 29]. В.В. Фролькис (1991) отмечает, что поддержание энергетического гомеостаза в старости включает клеточный и нейрогуморальный механизм адаптации как проявление витаукта [23]. При старении в мозге наряду со снижением тканевого дыхания падает и скорость гликолитического фосфорилирования, уменьшается на 25% содержание глюкозы, в результате снижается содержание АТФ на 32% [23]. Снижение активности Na/K-АТФазы, особенно микросомальной фракции, также приводит к нарушению энергетического обмена функций нейрона. Все это является одной из причин высокой чувствительности ЦНС в старости к гипоксическим состояниям [23]. Следует отметить, что в процессе старения возникают значительные изменения в холинергической системе регуляции. Ослабевает активирующее влияние ацетилхолинтранспортной АТФазы, что является одной из причин снижения памяти и мышления в старости [23].

Таким образом, развивающиеся при старении метаболические и морфологические сдвиги, снижение мозгового кровообращения приводят к ослаблению функциональных возможностей ЦНС. Многолетние исследования В.В. Фролькиса и его сотрудников дали возможность сделать обобщающее заключение о состоянии ЦНС и снижении ее интегративной деятельности при старении. Во-первых, снижается лабильность в разных звеньях нервной системы; во-вторых, повышается относительная изовозбудимость в структурах головного мозга; в-третьих, ослабляется координационная роль тормозных процессов; в-четвертых, наступает рассогласование между изменениями функции центров и реализацией центральных эффектов на периферии. При этом одним из наиболее общих закономерностей является снижение лабильности во всех звеньях передачи информации:

центрах, нервных ганглиях, вегетативных нервных проводниках, в периферических синапсах. Все это, по мнению В.В. Фролькиса, обуславливает снижение стабильности и приводит к уменьшению потенциальных возможностей всей системы в целом [23].

В многочисленных исследованиях показано, что возрастные изменения ЦНС создают предпосылки для снижения устойчивости к психоэмоциональным стрессовым воздействиям [1, 26, 30]. Так, результаты клинико-физиологических и клинических исследований, проведенных в Институте геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины показывают, что здоровые люди пожилого возраста более чувствительны к психоэмоциональным стрессам [1, 2, 11, 21]. В ответ на психоэмоциональное стрессовое воздействие происходит повышение периферического сосудистого сопротивления и более значительное повышение систолического и диастолического АД. Более чем у 60% пожилых людей отмечается избыточное повышение артериального давления (АД) (систолического АД – более чем на 20 мм рт. ст., диастолического АД – более чем на 10 мм рт. ст.) в ответ на психоэмоциональное воздействие, что свидетельствует о снижении у них устойчивости к психоэмоциональному стрессу. Пожилые здоровые мужчины, в отличие от молодых, имели более высокие значения ЧСС, систолического и среднего АД, периферического сосудистого сопротивления, двойного произведения и более низкие значения сердечного выброса, ударного объема крови и вариабельности сердечного ритма при психоэмоциональной нагрузке [1, 2].

Как уже указывалось выше, в настоящее время общепризнано, что возрастные изменения представляют собой неоднородный процесс [5]. Старение – это не простая сумма превращений, наступающих в определенный период, а сложное взаимодействие, охватывающее различные структуры и функции организма. Указанный факт выдвигает необходимость поиска тех звеньев в общей цепи физиологических процессов, от которых зависит скорость развития возрастных изменений и их нарушений. К таким факторам, играющим существенную роль в возникновении возрастных изменений, относится кислородная недостаточность – гипоксия. В многочисленных исследованиях показано, что морфологические и функциональные изменения, развивающиеся при старении, ведут к возникновению кислородной недостаточности и снижению устойчивости к гипоксии [5, 14]. При этом характерной возрастной особенностью является снижение устойчивости к гипоксии [5]. Это ведет к снижению адаптационных возможностей организма, что создает предпосылки для развития различных заболеваний и усугубления их течения. В то же время, несмотря на многочисленные данные об особенностях реакции пожилых и старых людей на гипоксию, возрастные особенности церебральной гемодинамики при умственной и психомоторной работоспособности в условиях гипоксии практически не изучены.

Цель работы – изучение особенностей церебральной гемодинамики при психоэмоциональном стрессовом воздействии в условиях гипоксии у пожилых людей.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 30 молодих (20–29 лет) і 44 пожилых (60–74 года) практично здорових человека. При отборе исключалась патология сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной и других систем организма, что могло бы повлиять на результаты исследования. Участие было добровольным и по письменному согласию. Все пациенты предварительно были ознакомлены с методикой обследования и с ними был проведен тренинг, что позволило им адаптироваться к проведению гипоксической пробы. Данное клиническое исследование проводили в соответствии с законодательством Украины и принципами Хельсинкской декларации.

До начала исследования оценивали психический статус людей с помощью опросника MMSE (Mini Mental State Examination). Этот тест дал возможность исключить людей с когнитивными нарушениями, которые не соответствуют возрастным нормативам, разработанным в Институте геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины. Для определения психологических личностных особенностей пациентов использовали тест Айзенка. Такой подход позволил создать репрезентативные группы, которые в основном не различались по состоянию психологических функций.

Состояние изоканнической нормобарической гипоксии вызывалось вдыханием газовой смеси со сниженным содержанием кислорода (12% O₂ и 88% N₂) в течение 20 мин. Сатурацию крови (SpO₂) непрерывно регистрировали с помощью монитора «ЮМ-300» («ЮТАС», Украина) пульсоксиметрическим методом. Психоэмоциональное стрессовое напряжение воспроизводили с помощью лабораторной компьютерной модели, разработанной сотрудниками Института геронтологии – А.А. Поляковым, Н.А. Прокопенко, А.В. Писаруком [16]. В основу предложенной методики положено выполнение компьютерного задания, которое позволяет оценивать оперативную память (тест на запоминание), внимание (числовой тест), а также скорость проведения возбуждения по рефлекторной дуге (тест определения латентного периода простой зрительно-моторной реакции). Означенные тесты являются адекватными для воспроизведения психоэмоционального стресса и отражают в этот период в условиях гипоксии состояние умственной и психомоторной работоспособности.

Для изучения мозгового кровообращения и в настоящее время широко используется методика реоэнцефалографии, которая является информативным методом. Методика является легко выполнимой для людей всех возрастов. Следует отметить, что для изучения церебрального кровообращения и сосудистой вазоактивности используются различные функциональные пробы: дыхание газовых смесей со сниженным или повышенным содержанием кислорода, углекислого газа; воздействие на артериальное давление – физическая нагрузка; введение различных фармакологических препаратов, таких как симпатолитики, вазодилататоры, улучшающие реологические свойства крови и др. Функциональные пробы с вдыханием газовых смесей с повышенным или пониженным содержанием

кислорода, углекислого газа позволяют охарактеризовать механизмы автономной регуляции мозгового кровообращения. Следует подчеркнуть, что в большинстве выполненных исследований, относящихся к изучению мозгового кровообращения и состояния сосудистого тонуса использовалась методика реоэнцефалографии [3, 4, 6, 13, 30]. В предыдущих исследованиях, проведенных в нашем учреждении, были сопоставлены данные о состоянии мозгового и мышечного кровотока при использовании методики с внутривенным введением радиоактивного изотопа Хе¹³³ и полученные реографическим методом [5, 10]. Несомненно, что приоритет имеет первая методика (использование радиоактивного Хе¹³³), так как дает возможность вычислить объемную величину кровотока (мл на 100 г ткани за 1 мин). Вторая методика (реография) дает только относительную величину и характеризует направленность изменений кровообращения изучаемых участков тела (уменьшение, увеличение). Однако важным является и то, что с помощью реографии представляется возможным охарактеризовать состояние сосудистого тонуса и (в известной степени) эластичность сосудов. При этом методика реографии доступна, легко выполняема и может многократно применяться при исследовании.

Поэтому мозговое кровоснабжение мы изучали реографическим методом с помощью аппаратно-программного комплекса «REGINA 2002» (Украина). Мозговое кровообращение оценивалось по реосистолическому, диастолическому и диастолитическому индексам. Важным является также и то, что реоэнцефалография позволяет изучить эластичность сосудов, определить сосудистый тонус, а также кровенаполнение в данном участке мозга. Реоэнцефалографию проводили четыре раза: в исходном состоянии, при психоэмоциональной нагрузке в условиях дыхания воздухом, при гипоксической пробе и при психоэмоциональной нагрузке в условиях дыхания гипоксической газовой смесью с 12% содержанием кислорода. С помощью этой методики представилось возможным изучить ряд показателей мозгового кровотока, а также выявить изменения церебральной гемодинамики в условиях гипоксии.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft, USA). Все изученные показатели имели нормальное распределение и поэтому были использованы параметрические статистические процедуры. Рассчитывались средние значения показателей (M), их ошибки (m). Различия средних величин показателей в изученных группах оценивали по критерию Стьюдента. Проводили корреляционный анализ по Спирману. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ проведенных исследований показал, что у пожилых людей кровоснабжение мозга, исходя из показателей реоэнцефалографической кривой, ниже, чем у молодых людей (таблица). При этом у пожилых людей форма реоэнцефалографической кривой – крутизна анакроты, сглаженность катакроты, отсутствие инцизуры – свидетельствовала о ригидности и склерозе сосудов мозга.

Таблиця

Влияние психоэмоционального стресса и гипоксии на состояние церебральной гемодинамики у молодых и пожилых людей, $M \pm m$

Показатель	Молодые люди		Пожилые люди	
	Правое полушарие	Левое полушарие	Правое полушарие	Левое полушарие
исходное состояние				
Реосистолический индекс, усл. ед.	1,118±0,013	1,121±0,015	0,678±0,012 [#]	0,686±0,009 [#]
Дикротический индекс, %	27,34±2,12	21,15±3,26	56,34±3,15	56,34±3,15
Диастолический индекс, %	19,41±2,65	22,45 ±2,63	41,14±2,31 [#]	41,11 ±3,20 [#]
SpO ₂ , %	98,75±0,12		95,21±0,16 [#]	
психоэмоциональная нагрузка, Δ				
Реосистолический индекс, усл. ед.	0,08±0,04	0,07±0,04	0,27±0,07 ^{*#}	0,38±0,09 ^{*#}
Дикротический индекс, %	0,25±0,21	0,23±0,19	0,17±0,16	0,20±0,21
Диастолический индекс, %	0,41±0,27	0,37±0,33	2,11±0,71 ^{*#}	2,06±0,67 ^{*#}
гипоксическая нагрузка, Δ				
Реосистолический индекс, усл. ед.	0,16±0,09	0,18±0,10	0,58±0,11 ^{*#}	0,78±0,17 ^{*#}
Дикротический индекс, %	-1,09±0,35*	-1,03±0,28*	-5,51±0,31 ^{**}	-5,46±0,67 ^{*#α}
Диастолический индекс, %	0,66±0,22*	0,60±0,19*	4,57±0,14 ^{*#}	5,11±0,12 ^{*#}
SpO ₂ , %	-14,35±0,12*		-18,47±0,12 ^{*#}	
психоэмоциональная и гипоксическая нагрузка, Δ				
Реосистолический индекс, усл. ед.	0,19±0,09	0,18±0,10	0,63±0,04 ^{*#}	0,96±0,11 ^{*#}
Дикротический индекс, %	-1,23±0,21*	-1,24±0,23*	-6,67±0,52 ^{**}	-6,96±0,71 ^{*#α}
Диастолический индекс, %	0,78±0,10*	0,67±0,14*	5,72±0,14 ^{*#}	5,62±0,12 ^{*#}
SpO ₂ , %	-14,41±0,14*		-18,45±0,13 ^{*#}	

Примечания: * – $p < 0,05$, достоверность изменения показателя относительно исходного состояния; # – $p < 0,05$, достоверность отличия показателей по сравнению с молодыми людьми.

Психоэмоциональный стресс при дыхании воздухом, как показали исследования, вызывал усиление кровотока в головном мозге у пожилых людей (см. таблицу). В то же время у людей молодого возраста подобных изменений практически не отмечалось. Свидетельством этому являются статистически значимые сдвиги реосистолического индекса у пожилых людей. Наряду с усилением мозгового кровотока у пожилых людей в ответ на психоэмоциональный стресс отмечалось затруднение оттока крови из мозга. Доказательством этому служит повышение у них диастолического индекса во время психоэмоционального стрессового воздействия. На наш взгляд, затруднение оттока крови из церебральных сосудов, скорее всего, направлено на увеличение времени контакта крови с тканью мозга для более полной экстракции кислорода из крови.

Как известно, универсальная реакция на стресс обусловлена активацией симпатoadренальной системы. Это вызывает увеличение ЧСС, повышение АД, изменение периферического сосудистого сопротивления [25, 26]. Поэтому воздействие психоэмоционального стресса

на мозговой кровоток также можно объяснить реакцией симпатoadренальной системы. В то же время выявленные возрастные различия реакции мозговой гемодинамики на психоэмоциональное воздействие обусловлены, вероятно, тем, что у пожилых людей психоэмоциональная нагрузка вызывала больший стресс. Об этом может свидетельствовать то, что у пожилых людей реакция на психоэмоциональное воздействие обусловлена повышением артериального давления и повышением сопротивления периферических сосудов. В самом деле, ранее нами было показано, что при психоэмоциональной нагрузке (ПЭН) у людей пожилого возраста, в отличие от молодых, сдвиг систолического артериального давления составлял $8,52 \pm 1,44$ мм рт. ст., а сдвиг ЧСС – $7,37 \pm 1,44$ в 1 мин ($p < 0,05$). Такие возрастные особенности реакции центральной гемодинамики также могут способствовать усилению мозгового кровотока в условиях ПЭН.

Гипоксическое воздействие приводило к снижению сагурации во всех группах обследованных (рис. 2). Однако степень выраженности артериальной гипоксемии в

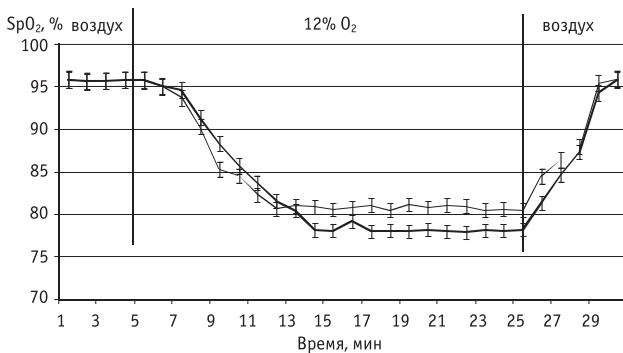


Рис. 2. Динаміка сатурації крові при диханні 12% кислородної сумішшю в течение 20 мин у молодих (тонка лінія) і пожилых (толстая лінія) людей

различных группах пациентов была различной. У людей пожилого возраста сдвиги сатурации в ответ на гипоксическое воздействие были более значительными, по сравнению с молодыми людьми. Реакция мозгового кровотока в ответ на гипоксическое воздействие у людей молодого возраста имела тенденцию к повышению, однако была статистически не значимой. В то же время у пожилых людей гипоксический стресс приводил к усилению церебрального кровотока. Свидетельством этому являются достоверные сдвиги реосистолического индекса в ответ на гипоксию у людей пожилого возраста (см. таблицу). Подобные изменения можно расценить как централизацию гемодинамики в условиях недостаточного кислородного обеспечения организма у пожилых людей [14]. Централизация гемодинамики является универсальной защитной реакцией организма в условиях недостатка кислорода. Физиологический смысл этой реакции заключается в защите жизненно важных органов, прежде всего головного мозга и сердца, от кислородного голодания за счет периферии. Однако в этих условиях могут пострадать другие органы и системы, если централизация гемодинамики сохраняется достаточно длительно (т.е. при длительной гипоксии).

Анализ реоэнцефалографических кривых показал, что сочетанное влияние гипоксического и психоэмоционального стресса у молодых людей не приводило к значимым изменениям кровоснабжения головного мозга. Однако у них отмечалось некоторое снижение дикротического индекса, который характеризует сопротивление в области мелких артерий исследуемого участка ткани (см. таблицу). Снижение у молодых людей дикротического индекса в ответ на сочетанный стресс является следствием расширения мелких артерий мозга. На наш взгляд, выявленные изменения направлены на улучшение притока крови к мозгу.

По-иному развивались изменения мозгового кровообращения у людей пожилого возраста. Так, у пожилых в ответ на психоэмоциональный стресс в условиях гипоксической нагрузки отмечалось усиление кровотока головного мозга, что видно из повышения реосистолического индекса и снижения дикротического индекса, а также повышения диастолического индекса (см. таблицу). Подобные изменения кровотока головного мозга обусловлены, с одной стороны, дефицитом кислорода при

гипоксии, а с другой стороны, повышенным кислородным запросом в ответ на психоэмоциональный стресс. Такие изменения отражают централизацию гемодинамики и направлены на оптимизацию кислородного обеспечения головного мозга в условиях напряженной умственной деятельности. Стоит, однако, отметить, что сочетанное стрессовое воздействие (гипоксия и психоэмоциональный стресс) по сравнению с сугубо гипоксическим воздействием приводило лишь к незначительному дальнейшему увеличению мозгового кровотока у пожилых людей. Это отражено в несколько большем увеличении у них реосистолического и снижении дикротического индексов при психоэмоциональном стрессе в условиях гипоксической нагрузки. Как уже указывалось выше, увеличение реосистолического индекса свидетельствует о росте мозгового кровотока, а уменьшение дикротического индекса – о снижении сопротивления мелких артерий мозга. Наблюдаемые особенности, скорее всего, обусловлены недостаточностью компенсаторных резервов регуляции мозгового сосудистого тонуса у пожилых людей при двойной стрессовой нагрузке.

Проведенный корреляционный анализ позволил установить, что имеется достоверная зависимость между сдвигами сатурации и сдвигами реосистолического индекса у пожилых людей при психоэмоциональном воздействии в условиях гипоксии. Так, была установлена достоверная корреляционная связь между сдвигами реосистолического индекса и сдвигами сатурации крови у пожилых людей ($r=-0,44$, $p=0,0047$) (рис. 3). В то же время у людей молодого возраста такой зависимости выявлено не было (рис. 4). Представляло интерес количественно оценить реакцию церебральной гемодинамики на психоэмоциональное стрессовое воздействие в условиях гипоксии у пожилых людей. Это можно провести с помощью соотношения сдвигов реосистолического индекса к сдвигам сатурации крови. Подобное соотношение отражает сдвиги церебрального кровообращения на единицу сдвига сатурации крови и позволяет оценить степень выраженности реакции мозгового кровотока на артериальную гипоксемию. Анализ показал, что соотношение сдвигов реосистолического индекса к сдвигам сатурации крови достоверно не различается у молодых ($0,028 \pm 0,007$) и пожилых людей ($0,025 \pm 0,005$). Это свидетельствует о сниженной реакции со стороны сосудов

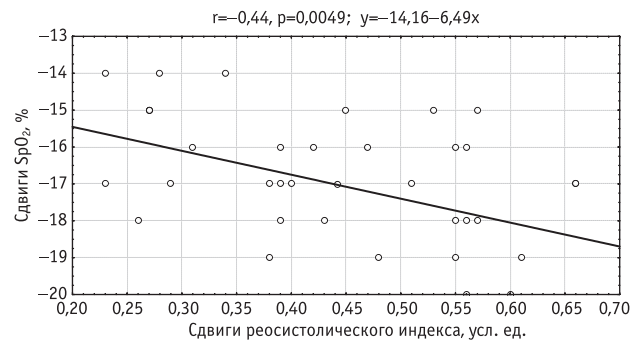


Рис. 3. Зависимость сдвигов реосистолического индекса от сдвигов SpO_2 при диханні 12% кислородної сумішшю в течение 20 мин і психоэмоциональной нагрузки у пожилых людей

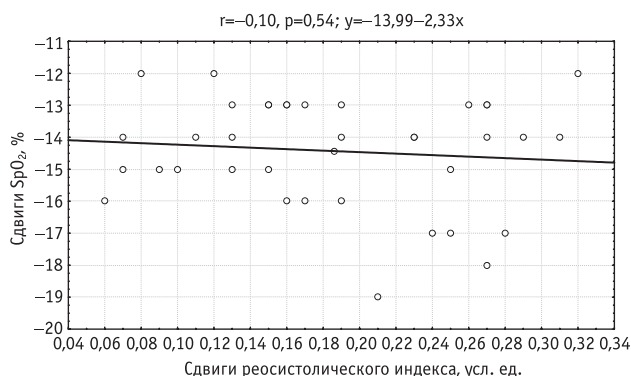


Рис. 4. Зависимость сдвигов реосистолического индекса от сдвигов SpO_2 при дыхании 12% кислородной смесью в течение 20 мин и психоэмоциональной нагрузки у молодых людей

головного мозга на психоэмоциональную стрессовую нагрузку в условиях гипоксии у пожилых людей.

Рассматривая причину более выраженных изменений умственных и психомоторных функций у пожилых людей при гипоксии, можно полагать, что в этих условиях централизация гемодинамики, которая является одним из компенсаторных механизмов, направленных на поддержание оптимальных функций жизненно важных органов (в частности, головного мозга), является недостаточной. Об этом может свидетельствовать тот факт, что у пожилых людей в силу морфофункциональных изменений сосудистой системы кровоснабжение головного мозга уже снижено по сравнению с молодыми [23, 29]. Более того, недостаточность централизации гемодинамики в условиях гипоксии в пожилом возрасте была ранее показана в исследованиях сотрудников Института геронтологии НАМН Украины [14].

Заслуживает внимания и тот факт, что с возрастом снижается интенсивность тканевого дыхания – развивается тканевая гипоксия [5, 14]. Это дает основание предполагать, что в условиях гипоксии у пожилых людей происходит более выраженное, по сравнению с молодыми, снижение тканевого дыхания. Данное предположение подтверждается выполненными нами ранее исследованиями. Так, у молодых людей сдвиги напряжения кислорода в тканях составили $-2,85 \pm 1,66$ мм рт. ст., а у пожилых людей – $-7,01 \pm 1,04$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) [5, 14]. Поэтому есть все основания считать, что с возрастом, в силу морфофункциональных изменений ЦНС, в условиях гипоксии могут возникнуть более выраженные изменения ее функциональной деятельности. С этих позиций становятся понятными наблюдаемые изменения умственных и психомоторных функций при гипоксии у пожилых людей, что выдвигает необходимость разработки подходов к улучшению функциональной деятельности ЦНС в условиях гипоксии.

Подводя итоги, можно отметить, что в связи с морфофункциональными изменениями сосудов у пожилых людей, по сравнению с молодыми, кровоснабжение головного мозга снижено, что следует из анализа показателей реэнцефалографической кривой. Гипоксия приводит к усилению церебрального кровотока у пожилых людей, тогда как у молодых людей изменения незначи-

тельны. Установлено, что усиление кровообращения головного мозга связано с централизацией гемодинамики у пожилых людей с целью поддержания кислородного обеспечения жизненно важных органов (в частности, головного мозга) на достаточном уровне в условиях гипоксии. Такие изменения следует рассматривать как компенсаторную реакцию на гипоксемию. Необходимо отметить, что, несмотря на этот механизм, компенсация кровообращения головного мозга является недостаточной и отрицательно сказывается на энергетическом обеспечении нейронов головного мозга и приводит к снижению функциональной способности ЦНС у пожилых людей. Сказанное подтверждается тем, что ранее было показано, что у пожилых людей в условиях гипоксии происходит снижение умственной работоспособности, тогда как у молодых в этих условиях подобные изменения не отмечены. Различная реакция со стороны мозгового кровотока обусловлена развитием у пожилых людей более выраженной артериальной гипоксемии при гипоксии. Свидетельством этому являются более выраженные сдвиги сатурации крови у пожилых людей при гипоксии.

Выводы

1. У людей пожилого возраста снижен мозговой кровоток по сравнению с молодыми людьми. При этом у пожилых людей, в отличие от молодых, уже при дыхании воздухом психоэмоциональный стресс приводит к усилению кровотока головного мозга. Это свидетельствует о сниженном резерве церебральной гемодинамики у пожилых.
2. Гипоксическое воздействие в течение 20 мин у пожилых людей приводит к увеличению кровотока головного мозга, что отражает централизацию гемодинамики в условиях недостаточного кислородного обеспечения головного мозга у данного контингента. Такие изменения следует рассматривать как компенсаторную реакцию на гипоксемию.
3. Сочетанное психоэмоциональное и гипоксическое воздействие по сравнению с сугубо гипоксическим воздействием приводит лишь к незначительному дальнейшему увеличению мозгового кровотока у пожилых людей. Это отражает существующую недостаточность компенсаторных механизмов у пожилых людей для поддержания оптимального гомеостаза и функционирования головного мозга в условиях гипоксии, о чем свидетельствует снижение умственной работоспособности.

Список литературы

1. Антонюк-Щеглова І.А. Надмірна реакція артеріального тиску при дозований психоемоційній пробі як предиктор розвитку серцево-судинної патології у людей літнього віку [Текст] / І.А. Антонюк-Щеглова, В.Б. Шатило, М.І. Турта // Проблеми старения и долголетия. – 2007. – 16, № 4. – С. 371–376.
2. Антонюк-Щеглова І.А. Прогнозирование вероятности реакции сердечно-сосудистой системы на психоэмоциональный стресс у людей пожилого возраста [Текст] / І.А. Антонюк-Щеглова // Проблеми старения и долголетия. – 1999. – Т. 8, № 1. – С. 41–46.

3. Бехтерева Н.П. Здоровый и больной мозг человека [Текст] / Н.П. Бехтерева. – Л.: Наука, 1988. – 262 с.
4. Демченко И.Т. Кровоснабжение бодрствующего мозга [Текст] / И.Т. Демченко. – Л.: Наука, 2007. – 174 с.
5. Коркушко О.В. Гипоксия и старение [Текст] / О.В. Коркушко, Л.А. Иванов. – К.: Наук. думка, 1980. – 276 с.
6. Коркушко О.В. Влияние положительного давления на выдохе на церебральную гемодинамику у пожилых людей с ускоренным старением [Текст] / О.В. Коркушко, Э.О. Асанов, И.А. Дыба // Кровообращение и гемостаз. – 2010. – № 3. – С. 10–14.
7. Корсунская Л.Л. Визуализация возрастных изменений головного мозга [Текст] / Л.Л. Корсунская, В.В. Кузнецов // Крымский терапевт. журн. – 2004. – № 1. – С. 42–48.
8. Кузнецова С.М. Когнитивные нарушения при старении [Текст] / С.М. Кузнецова, Н.Ю. Бачинская, Т.С. Мищенко // Укр. мед. газета. – 2007. – № 2. – С. 4–5.
9. Майдіков Ю.Л. Розумова працездатність людини (жінок і чоловіків) у віковому аспекті [Текст] / Ю.Л. Майдіков, О.А. Поляков // Бюлетень Київського інституту внутрішніх справ. – 2003. – № 8. – С. 300–307.
10. Маньковский Н.Б. Возрастные изменения регионарного мозгового кровотока [Текст] / Н.Б. Маньковский, В.Г. Лизогуб // Врач. дело. – 1976. – № 10. – С. 89–93.
11. Маньковский Н.Б. Когнитивная деятельность при старении [Текст] / Н.Б. Маньковский, Н.Ю. Бачинская // Проблемы старения и долголетия. – 2008. – Т. 17, № 4. – С. 444–450.
12. Маньковский Н.Б. Старение и нервная система [Текст] / Н.Б. Маньковский, А.Я. Минц. – К.: Здоров'я, 1972. – 278 с.
13. Минц А.Я. Мозговое кровообращение и некоторые показатели функционального состояния мозга при старении [Текст] / А.Я. Минц, А.А. Литвиненко, Н.Ю. Бачинская // Журнал невропатологии и психиатрии. – 1985. – Т. 85, № 9. – С. 1374–1378.
14. Особенности реакции сердечно-сосудистой системы на гипоксию у пожилых людей с физиологическим и ускоренным старением [Текст] / О.В. Коркушко, А.В. Писарук, Н.Д. Чеботарев, Э.О. Асанов // Кровообращение и гемостаз. – 2009. – № 1–2. – С. 94–100.
15. Особенности умственной деятельности у людей предпенсионного возраста [Текст] / А.А. Поляков, Н.В. Харковлюк, Ю.П. Горко, К.В. Медведчук // Вестник Херсонского университета. серия «Биологические науки». – 2002. – № 1. – С. 56–59.
16. Поляков О.А. Автоматизована система оцінки психофізіологічного забезпечення трудової діяльності працюючих осіб старшого віку: Методичні рекомендації [Текст] / О.А. Поляков, Р.О. Прокопенко, А.В. Писарук. – К., 2007. – 15 с.
17. Поляков О.А. Психогігієна розумової працездатності осіб старшого віку // Створення системи забезпе-
- чення психологічної надійності персоналу організації та проведення психопрофілактичної роботи в органах ВСУ за ред. М.І. Онуфрієва [Текст] / О.А. Поляков. – К.: Київський інститут внутрішніх справ, 2003. – С. 170–175.
18. Поляков О.А. Психофізіологічні аспекти працездатності людей різного віку [Текст] / О.А. Поляков, Ю.Л. Майдіков, Н.В. Харковлюк // Актуальні проблеми психології. – 2004. – Т. 5, № 4. – С. 284–295.
19. Прокопенко Н.А. Влияние изменений функционального состояния организма на когнитивные процессы [Текст] / Н.А. Прокопенко // Проблемы старения и долголетия. – 2009. – Т. 18, № 4. – С. 442–448.
20. Прокопенко Н.А. Индивидуально-типологические различия психической работоспособности при старении [Текст] / Н.А. Прокопенко // Успехи геронтологии. – 2004. – Вып. 15. – С. 128–132.
21. Прокопенко Н.А. Психофизиологические детерминанты возрастной работоспособности [Текст] / Н.А. Прокопенко // Український журнал з проблем медицини праці. – 2007. – Т. 11, № 3. – С. 43–48.
22. Прокопенко Н.А. Эмоции и вариабельность ритма сердца: индивидуально типологические особенности личности женщин разного возраста [Текст] / Н.А. Прокопенко // Проблемы старения и долголетия. – 2006. – Т. 15, № 2. – С. 176–183.
23. Фролькис В.В. Старение мозга [Текст] / В.В. Фролькис. – Л.: Наука, 1991. – 227 с.
24. Age related differences in volumes of subcortical nuclei, brain matter, and cerebrospinal fluid in healthy men as measured with magnetic resonance imaging [Text] / D.G.M. Murphy, C. DeCarli, M.B. Schapiro et al. // Arch. Neurol. – 1992. – Vol. 49. – P. 839–845.
25. Bedi M. Role of cardiovascular reactivity to mental stress in predicting future hypertension [Text] / M. Bedi, V. P. Varshney, R. Babbar // Clin. Exp. Hypertens. – 2000. – Vol. 22, № 1. – P. 1–22.
26. Cardiovascular and sympathoadrenal responses to mental stress: a study of sensory intake and rejection reactions [Text] / U. Freyschuss, J. Fagius, B.G. Wallin et al. // Acta phisiol. scand. – 1990. – Vol. 139, № 1. – P. 173–183.
27. Conversion of ischemic brain tissue into infarction increases with age [Text] / H. Ay, W.J. Koroshetz, M. Vangel et al. // Stroke. – 2005. – Vol. 36. – P. 2632–2636.
28. Katschinski D.M. Is there a molecular connection between hypoxia and aging? [Text] / D.M. Katschinski // Exp. Geront. – 2006. – Vol. 41, № 5. – P. 482–484.
29. Odio M. Age-related adaptation of pituitary-adrenocortical responses to stress [Text] / M. Odio, A. Brodish // Neuroendocrinology. – 1989. – Vol. 49, № 4. – P. 382–388.
30. Relation of cardiovascular responses to mental stress and cardiac vagal activity in coronary artery disease [Text] / W. Jiang, J. Hayano, E.R. Coleman et al. // American Journal of Cardiology. – 1993. – Vol. 72, № 7. – P. 551–554.

Вікові особливості церебральної гемодинаміки при психоемоційному стресовому впливі в умовах гіпоксії

О.В. Коркушко, Є.Д. Осьмак, Е.О. Асанов

РЕЗЮМЕ. Вивчені особливості церебральної гемодинаміки при психоемоційному стресі в умовах гіпоксії у 30 молодих (20–29 років) і 44 похилого віку (60–74 роки) практично здорових людей. Показано, що високий рівень енергетичних потреб нервової тканини і її чутливість до недостатності кисню визначають ту важливу роль, яку відіграє кровопостачання головного мозку для його достатнього функціонування при гіпоксії у людей похилого віку.

Ключові слова: церебральна гемодинаміка, розумова і психомоторна працездатність, гіпоксія, старіння.

Aging peculiarities of cerebral hemodynamic following psychoemotional stress under hypoxic conditions

O.V. Korkushko, Eu.D. Os'mak, E.O. Asanov

SUMMARY. Peculiarities of cerebral hemodynamic following psychoemotional stress under hypoxic conditions in almost healthy 30 young (20–29 years old) and 44 aged people (60–74 years old) were studied. It was revealed that high level of the nerve tissue energetic needs and its sensitivity to the lack of oxygen define the important role of blood supply of cerebrum for its proper functioning under hypoxic conditions in aged people.

Key words: cerebral hemodynamic, mental and psychomotor health, hypoxia, aging.

Адрес для переписки:

Олег Васильевич Коркушко

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

04114, Киев, ул. Вышгородская, 67

НОВИНИ

Впервые в мире из стволовых клеток вырастили вену

Шведские врачи из Сахлгрэнского университетского госпиталя в Гетеборге впервые в мире вырастили вену из стволовых клеток и пересадили ее 10-летней девочке.

Юная пациентка имеет редкое заболевание, при котором нарушается отток крови из кишечника и других органов брюшной полости к печени. Внепеченочная обструкция воротной вены способна привести к задержке роста и развития ребенка, массивным кровотечениям из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, тяжелым поражениям печени и сердца.

На этапе подготовки к пересадке ученые взяли сегмент вены от трупа и очистили его от всех живых клеток, затем заселили полученную основу стволовыми клетками девочки, взятыми при пункции костного мозга, и поместили все это в питательную среду. Через 2 нед выращенный таким образом трансплантат имплантировали пациентке. Операция позволила быстро восстановить нормальный отток крови, девочка стала расти и набирать массу тела. Спустя год после первой операции шведские врачи удлиннили девочке вену, которая стала короткой, вырастив еще один сегмент сосуда таким же образом.

После трансплантаций донорских органов пациентам приходится всю жизнь принимать иммунодепрессанты для подавления реакции отторжения. Их прием значительно повышает риск развития инфекций и возникновения злокачественных опухолей.

Пересадка трансплантатов, полученных из собственных стволовых клеток больных, позволяет избежать применения иммунодепрессантов.

Дальнейшие исследования в этом направлении могут стать переломными в разработке новых эффективных подходов к лечению в кардио- и сосудистой хирургии.

Olausson M. et al. (2012) Lancet

УДК 616.151.5+616-008+616.12-008.331.1+616.12-008.313

М.А. Оринчак, М.М. Василечко

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Вплив омега-3 поліненасичених жирних кислот на показники ліпідного та вуглеводного обміну у хворих з метаболічним синдромом та фібриляцією передсердь

АНОТАЦІЯ

Проведено аналіз динаміки показників ліпідного та вуглеводного обмінів у 39 хворих з метаболічним синдромом та фібриляцією передсердь під впливом комплексної антигіпертензивної та антиаритмічної терапії зі включенням омега-3 поліненасичених жирних кислот (омега-3 ПНЖК) у дозі 1000 мг/добу. Доведено, що омега-3 ПНЖК сприяє зниженню ступеня інсулінорезистентності у 56,41% та регресу дисліпідемії у 74,36% обстежених пацієнтів.

Ключові слова:

фібриляція передсердь, метаболічний синдром, омега-3, лікування.

Фібриляція передсердь (ФП) – порушення ритму серця, пов'язане з небезпекою двох основних ускладнень, зокрема, системної тромбоемболії та аритмогенної кардіоміопатії з дисфункцією міокарда. Поширеність ФП у загальній популяції складає 0,4–1%, з переважним ураженням осіб старших вікових груп. Середній вік у 70% випадках серед хворих з ФП коливається в межах від 65 до 85 років [4, 6].

Фібриляція передсердь є однією із найбільш частих причин судинно-мозкових катастроф в усьому світі, зокрема, 15–20% із 15 млн інсультів за рік зумовлені ФП [4]. За даними Фремінгемського дослідження як у чоловіків, так і у жінок віком понад 55 років існує кореляційний взаємозв'язок між частотою розвитку ФП і концентрацією ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) у крові [7]. Також відомо, що між вмістом фракції ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) у крові та частотою розвитку гострого інфаркту міокарда чи інсульту існує тісна зворотня залежність. Таким чином, низький рівень ЛПВЩ у крові є прогностично несприятливим чинником розвитку серцево-судинних подій у хворих з ФП [7].

Згідно сучасних рекомендацій Української робочої групи по порушенням серцевого ритму [4] схема ведення пацієнтів з ФП має включати строгий контроль артеріального тиску (АТ), використання антитромботичних, антиаритмічних препаратів, статинів, омега-3 поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) і немедикаментозних методів лікування [2, 4, 5].

Препарати омега-3 ПНЖК усувають ендотеліальну дисфункцію, дисліпідемію та підвищують чутливість тканин до інсуліну [1, 3, 8, 9].

Клінічна ефективність омега-3 ПНЖК була продемонстрована в дослідженні GISSI-Prevenzione [10]. Зокрема, у хворих з ФП після перенесеного інфаркту міокарда та з цукровим діабетом під впливом омега-3 ПНЖК відмічено зниження загальної смертності на 20%, серцево-судинної смертності на 30% і ризику раптової серцевої смерті на 45%. Проте, залишається недостатньо вивченим вплив омега-3 ПНЖК на метаболічні порушення у хворих з метаболічним синдромом (МС) та ФП.

Мета роботи – дослідити вплив омега-3 поліненасичених жирних кислот на показники ліпідного та вуглеводного обмінів в залежності від рівня ендогенного інсуліну в крові у хворих на метаболічний синдром та фібриляцію передсердь.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 39 хворих на ФП, які мали три і більше ознаки МС за критеріями АТР ІІІ (2001) [2], віком 74 ± 7 років (18 чоловіків, 21 жінка). Серед обстежених хворих у 10 випадках відмічалась пароксизмальна та персистуюча форми ФП, у 29 – перманентна форма ФП.

Всім хворим проведено загальноклінічне обстеження з визначенням маси тіла, зросту, індексу маси тіла (ІМТ), окружності талії (ОТ).

Для виявлення інсулінорезистентності (ІР) проведено пероральний глюкозо-толерантний тест (ПГТТ) із паралельним визначенням рівня глікемії та ендogenous інсуліну (ЕІ) в крові до та через 2 год після навантаження глюкозою за загальноприйнятою методикою. Рівень глюкози в крові визначали глюкозооксидазним методом. Ендogenous інсулін в плазмі крові визначали імуноферментним методом за допомогою набору ELISA, фірми Sex-depend test (Німеччина).

В залежності від рівня ЕІ визначали тип інсулінемії: нормальний рівень ЕІ в крові в межах 8–20 мкОД/мл; реактивна гіперінсулінемія (ГІ) – ЕІ в крові натще в межах норми, через 2 год після навантаження глюкозою – понад 20 мкОД/мл; спонтанна ГІ – ЕІ в крові натще та через 2 год після навантаження глюкозою – понад 20 мкОД/мл. Залежно від рівня ЕІ в крові в умовах ПГТТ було виділено 3 групи хворих. До 1 групи увійшло 16 (41,02%) хворих із нормальним рівнем ЕІ в крові; до 2 групи – 9 (23,08%) хворих із реактивною ГІ; до 3 групи – 14 (35,90%) хворих зі спонтанною ГІ.

Виразували індекс інсулінорезистентності НОМА-ІР (Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistens) за формулою $\text{НОМА-ІР} = [\text{глюкоза натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкОД/мл)}] / 22,5$ [2, 5].

Метаболічні порушення визначали за показниками ліпідного спектру крові: загальний холестерин (ЗХ), тригліцериди (ТГ), ЛПВЩ, ЛПНЩ, ліпопротеїди дуже низької щільності (ЛПДНЩ) та коефіцієнт атерогенності (КА) за стандартними методиками. Проявом дисліпідемії вважали збільшення ЗХ понад 4,5 ммоль/л, ТГ >1,7 ммоль/л та зниження ЛПВЩ у чоловіків <1,03 ммоль/л, у жінок <1,29 ммоль/л [2, 5].

Всі хворі отримували базову антигіпертензивну терапію із включенням інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту, антагоніста кальцію або β-адреноблокатора; препарати для контролю ЧСС – β-адреноблокатори/серцеві глікозиди та омега-3 ПНЖК у дозі 1000 мг/добу.

Обстеження проводили до, через 2 тиж та через 2 міс лікування. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб цього ж віку.

Дані представлено у форматі $M \pm m$, різницю між групами оцінювали попарно за t-критерієм Стюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

У вихідному стані у всіх хворих відмічався недостатній контроль АТ. Зокрема, офісний систолічний і діастоліч-

ний артеріальний тиск (САТ і ДАТ) істотно не відрізнявся між групами і коливався в межах $162,81 \pm 21,28 / 101,87 \pm 12,63$ мм рт. ст. в 1 групі, $163,33 \pm 14,14 / 103,33 \pm 10,30$ мм рт. ст. в 2 групі та $170,71 \pm 18,99 / 104,64 \pm 11,17$ мм рт. ст. в 3 групі ($p < 0,05$).

Встановлено, що рівень ЕІ натще та через 2 год після навантаження глюкозою в 1 групі коливався в межах норми і складав $8,1 \pm 2,7$ мкОД/мл ($p > 0,05$); в 2 групі – натще $12,20 \pm 3,33$ мкОД/мл та через 2 год – $28,97 \pm 4,35$ мкОД/мл ($p < 0,05$), що розцінювалося нами як прояв реактивної ГІ. В 3 групі ЕІ натще коливався в межах $33,21 \pm 9,60$ мкОД/мл та через 2 год – $44,41 \pm 9,30$ мкОД/мл, що достовірно вище порівняно з контролем – $15,69 \pm 0,66$ мкОД/мл та свідчить про наявність спонтанної ГІ.

У 1 групі виявлено пароксизмальну форму ФП у 1 (6,25%) випадку, персистуючу – у 3 (18,75%), перманентну – у 12 (75,00%); у хворих 2 групи – у 1 (11,11%); 2 (22,22%); 6 (66,66%) та в 3 групі – у 2 (14,28%); 1 (7,14%); 11 (78,57%) випадках відповідно. У половини хворих 2 і 3 групи на противагу хворим 1 групи перманентна форма ФП мала тахісistolічний варіант.

Відомо, що показник НОМА-ІР відображає наявність ІР [2, 5]. Так, до лікування у хворих 1 групи показник НОМА-ІР становив $1,86 \pm 0,40$ і не перевищував рівень в контролі – $1,90 \pm 0,50$. Для хворих 2 та 3 групи характерним виявилось вірогідне підвищення показника НОМА-ІР до $3,1 \pm 0,8$ та $8,0 \pm 3,9$ відповідно (порівняно з контролем $p < 0,05$). Отже, за умов наявності реактивної/спонтанної ГІ переважають перманентні форми ФП з тахісistolічним варіантом.

Метаболічні порушення характеризуються наявністю ожиріння за абдомінальним типом та дисліпідемії. Зокрема, абдомінальне ожиріння виявлено у 79% випадках, про що свідчить збільшення не тільки ІМТ ($p < 0,05$), а й ОТ порівняно з контролем ($p < 0,05$) (табл. 1). Ожиріння абдомінального типу за ОТ та ІМТ виявилось характерним у більшій мірі для хворих 3 групи порівняно із хворими 1 групи. Достовірно підвищення ІМТ на 14,27% та збільшення ОТ на 20,63% у жінок та на 11,57% у чоловіків відмічено серед хворих зі спонтанною ГІ ($p_1 < 0,05$).

Відомо що, дисліпідемія є одним із важливих компонентів МС і характеризується кількісними і якісними змінами ліпопротеїдів крові, зокрема, підвищенням рівня ЗХ, ТГ і ЛПНЩ та зниженням ЛПВЩ [2]. Тому визначення у хворих на артеріальну гіпертензію з МС та

Таблиця 1

Антропометричні показники у хворих на ФП з МС

Показник, одиниці виміру		Контроль	1 група	2 група	3 група
ІМТ, кг/м^2	18,5–24,9	$23,12 \pm 1,50$	–	–	–
	25,0–29,9	–	$27,16 \pm 2,36^*$	$27,99 \pm 2,49^*$	$29,04 \pm 0,82^*$
	>30,0	–	$34,90 \pm 3,92^*$	$37,07 \pm 4,39^*$	$39,88 \pm 2,33^{*#}$
ОТ, см	Чоловіки	$94,14 \pm 4,57$	$106,1 \pm 6,56^*$	$109,5 \pm 6,85^*$	$118,38 \pm 2,86^{*#}$
	Жінки	$82,44 \pm 3,76$	$98,89 \pm 8,91^*$	$105,75 \pm 9,65^*$	$119,29 \pm 18,08^{*#}$

Примітки: * – $p < 0,05$, достовірність різниці порівняно із контролем, # – $p < 0,05$, достовірність різниці порівняно з 1 групою.

ФП наявності дисліпідемії сприятиме об'єктивізації оцінки ступеня важкості ІР.

Нами проведено оцінку показників ліпідного спектру крові залежно від рівня ЕІ у хворих з перманентною формою ФП (табл. 2). Встановлено достовірне підвищення рівня ЗХ у всіх обстежених хворих. Зокрема, у хворих 1 групи показник ЗХ на 29,77% перевищував рівень у контролі ($p<0,05$). У 2 та 3 групі виявлено підвищення ЗХ на 40,69% та на 69,07% відповідно ($p<0,05$).

Гіпертригліцеридемію виявлено також у всіх обстежених хворих. Зокрема, рівень ТГ у хворих 1, 2 та 3 груп вірогідно перевищував показник у контролі на 52,89%; 62,81% та 82,64% відповідно ($p<0,05$).

Показник ЛПНЩ у всіх хворих майже у 2–2,5 рази перевищував рівень у контролі ($p<0,05$). Найвищий рівень ЛПНЩ виявлено у хворих із персистуючою та пароксизмальною формами ФП, який становив ($3,48\pm 1,03$) ммоль/л ($p<0,05$).

Нами виявлено зниження ЛПВЩ в різній мірі в залежності від рівня ЕІ в крові у хворих із ФП та МС (див. табл. 2). Зокрема, у хворих 1 групи відмічено лише тенденцію до зниження – на 2,57% ($p>0,05$), достовірне зниження в 2 групі на 12,93% ($p<0,05$), у 3 групі – на 16,38% ($p<0,05$) порівняно з контролем.

Протилежна направленість змін відмічено для показника ЛПДНЩ. Так, достовірне підвищення показника ЛПДНЩ на 20,01%, 27,14% та 44,28% виявлено у хворих 1, 2 та 3 груп відповідно порівняно із показником у контролі ($p<0,05$).

Отже, підвищення рівнів ЗХ, ТГ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ у хворих 2 групи порівняно із хворими 1 групи свідчить про формування порушень ліпідного обміну у хворих із реактивною ГІ. Дисліпідемію у хворих з реактивною та спонтанною ГІ можна розцінити як прояв метаболічних порушень внаслідок ІР, що обумовлює підвищений ризик розвитку атеросклерозу, а атерогенність крові збільшується у міру наростання тяжкості гіперінсулінемії та досягає максимуму серед хворих зі спонтанною ГІ.

Під впливом комплексного лікування із включенням омега-3 ПНЖК відмічено позитивну динаміку рівнів офісного САТ і ДАТ у хворих усіх груп. Зокрема, у хворих 1 та 2 груп в 14 (87,5%) та 6 (66,6%) випадках через 2 міс досягнуто достатній контроль гіпертензії з рівнем АТ<130/85 мм рт. ст. ($p<0,05$). У хворих 3 групи рівень АТ знизився на 20–30%, але не досягав рівня в контролі ($p>0,05$).

Позитивні зміни показників гемодинаміки під впливом лікування супроводились зниженням ступеня ІР. Зокрема, після лікування рівень ЕІ натще та після навантаження глюкозою у хворих 1 групи істотно не змінювався порівняно з рівнем до лікування і становив $6,0\pm 1,90$ мкОД/мл та $12,5\pm 3,76$ мкОД/мл відповідно ($p<0,05$). Лише у двох (22%) випадках в 2 групі відмічено зниження ЕІ після навантаження до рівня в контролі і в 1 групі. У 3 групі показник ЕІ знизився, проте не досягав нормальних величин і складав $26,91\pm 4,18$ мкОД/мл та $31,61\pm 2,63$ мкОД/мл ($p<0,05$) відповідно натще та після навантаження глюкозою.

При аналізі динаміки показника ЕІ під впливом лікування в залежності від форми ФП встановлені неоднозначні його зміни. Нормалізацію ЕІ відмічено в 1 (10,0%) випадку у хворих із персистуючою формою та в 1 (10,0%) випадку у хворих із пароксизмальною формою ФП. В той же час, у хворих з перманентною формою ФП рівень ЕІ знижувався, але не досягав рівнів в 1 групі.

Після проведеного лікування показник НОМА-ІР у хворих 1 групи залишався на рівні контролю, у 2 групі – більш інтенсивно знизився і становив $2,31\pm 1,51$; в 3 групі – знизився до $4,04\pm 2,12$, проте не досягав рівня в контролі. Серед всіх обстежених хворих зниження ІР досягнуто у 22 (56,41%) випадках ($p<0,05$). Отже, позитивна динаміка показників ІР під впливом омега-3 свідчить про регрес ІР.

Комплексне лікування із включенням омега-3 позитивно впливало на показники ліпідного спектру крові (див. табл. 2). Зокрема, у хворих 1 групі рівень ЗХ через

Таблиця 2

Динаміка показників ліпідного спектру крові під впливом лікування омега-3 поліненасиченими жирними кислотами у хворих на перманентну форму фібриляції передсердь з метаболічним синдромом

Показ- ник	Конт- роль	1 група			2 група			3 група		
		до ліку- вання	2 тиж	2 міс	до ліку- вання	2 тиж	2 міс	до ліку- вання	2 тиж	2 міс
ЗХ, ммоль/л	$4,30\pm 0,32$	$5,58\pm 1,07^*$	$4,33\pm 0,92^\#$	$4,13\pm 0,66^\#$	$6,05\pm 1,31^*$	$4,50\pm 1,13^\#$	$4,34\pm 0,88^\#$	$7,27\pm 1,38^*$	$5,10\pm 1,14^\#$	$4,49\pm 0,69^\#$
ТГ, ммоль/л	$1,21\pm 0,28$	$1,85\pm 0,96^*$	$1,54\pm 0,53^\#$	$1,49\pm 0,29^\#$	$1,97\pm 0,32^*$	$1,65\pm 0,16^\#$	$1,63\pm 0,13^\#$	$2,21\pm 0,57^*$	$1,69\pm 0,15^\#$	$1,52\pm 0,15^\#$
ЛПНЩ, ммоль/л	$1,93\pm 0,34$	$3,46\pm 0,66^*$	$3,31\pm 0,77$	$3,02\pm 0,62^\#$	$3,84\pm 1,14^*$	$3,69\pm 0,58$	$3,34\pm 0,86^\#$	$4,35\pm 0,41^*$	$3,63\pm 0,16^\#$	$3,54\pm 0,32^\#$
ЛПВЩ, ммоль/л	$1,16\pm 0,13$	$1,13\pm 0,28$	$1,29\pm 0,23^\#$	$1,55\pm 0,24^\#$	$1,01\pm 0,20^*$	$1,30\pm 0,10^\#$	$1,49\pm 0,26^\#$	$0,97\pm 0,37^*$	$1,32\pm 0,21^\#$	$1,44\pm 0,27^\#$
ЛПДНЩ, ммоль/л	$0,70\pm 0,15$	$0,84\pm 0,44^*$	$0,73\pm 0,25$	$0,68\pm 0,13^\#$	$0,89\pm 0,15^*$	$0,81\pm 0,08$	$0,68\pm 0,09^\#$	$1,01\pm 0,26^*$	$0,77\pm 0,07^\#$	$0,72\pm 0,04^\#$

Примітки: * – $p<0,05$, достовірність різниці порівняно із контролем, # – $p<0,05$, достовірність різниці порівняно з показником до лікування.

2 тиж та через 2 міс лікування достовірно знизився на 22,40% та 25,61%, у 2 групі – на 25,98% та 28,26% відповідно порівняно з показником до лікування. Дещо інтенсивніше зниження показника відмітили у хворих 3 групи – на 29,85% через 2 тиж та на 38,24% через 2 міс, порівняно з показником до лікування.

Аналогічна направленість змін була характерна для показника ТГ у всіх обстежених хворих через 2 тиж. Зокрема, у 1 групі виявлено достовірне зниження на 16,76%, у хворих 2 групи – на 16,24% та у 3 групі – на 23,53% відповідно порівняно з показниками до лікування. Через 2 міс нами виявлено більш інтенсивне достовірне зниження рівня ТГ у хворих усіх груп: на 19,46% у 1 групі, на 17,26% у 2 групі та на 31,22% у 3 групі порівняно із показником до лікування.

Показники ЛПНЩ та ЛПДНЩ у хворих 1 та 2 груп через 2 тиж після проведеного лікування мали тенденцію до зниження. А у 3 групі рівні ЛПНЩ та ЛПДНЩ достовірно знизилися на 16,55% та 23,76% порівняно з рівнем до лікування. Через 2 міс показники ЛПНЩ, ЛПДНЩ достовірно знизилися на 12,71% та 19,04% (1 група); 13,02% та 23,59% (2 група); 18,62% та 28,71% (3 група) відповідно порівняно з рівнем до лікування.

Підвищення рівня ЛПВЩ у групі із нормальним рівнем ЕІ (1 група) на 14,16% ($p < 0,05$) відмічено через 2 тиж лікування. Через 2 міс рівень ЛПВЩ збільшився на 37,17% ($p < 0,05$) порівняно із рівнем до лікування. Група із реактивною ГІ (2 група) характеризувалася достовірним підвищенням рівня ЛПВЩ на 28,71% та 47,52% відповідно через 2 тиж та через 2 міс після проведеного лікування. Достовірне зростання показника ЛПВЩ на 36,08% та 48,45% через 2 тиж та через 2 міс відповідно відмічено у групі пацієнтів зі спонтанною ГІ.

Нами встановлено достовірне зниження показника КА у всіх групах хворих через 2 тиж та через 2 міс. Так, через 2 тиж у хворих 1 групи КА знизився на 43,40%; у 2 групі – на 41,36%; у 3 групі – на 44,14% ($p < 0,05$). Через 2 міс показник КА виявився нижчим у 2,5 рази (1 група) та у 2 рази (2 і 3 групи) порівняно із рівнем до лікування ($p < 0,05$).

Отже, інтенсивність зменшення дисліпідемії більше виражена через 2 міс після лікування, причому у більшій мірі серед хворих з реактивною і спонтанною ГІ, що свідчить про позитивний вплив омега-3 на вуглеводно-ліпідний гомеостаз.

Висновки

1. Інсулінорезистентність у хворих із ФП та МС проявляється реактивною та спонтанною ГІ, збільшенням показника НОМА-IR та більш тяжким перебігом ФП, що проявляється у переважанні тахісistolічного варіанту ФП та у наростанні тяжкості гемодинамічних і метаболічних порушень.

2. Для хворих з перманентною формою ФП характерне порушення вуглеводно-ліпідного гомеостазу, що формується при реактивній ГІ та досягає максимального рівня при спонтанній ГІ.

3. Омега-3 ПНЖК сприяє зниженню ступеня ІР у 56,41% обстежених, що в поєднанні із покращенням контролю АТ та нормалізацією показників ліпідного спектру крові у 29 74,36% хворих супроводжувалося зменшенням ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на ФП з МС.

Список літератури

1. Аронов Д.М. Сердечно-сосудистая система и омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты / Д.М. Аронов // Кровообіг та гемостаз. – 2008. – № 4. – С. 66–70.
2. Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань / О.І. Мітченко, В.В. Корпачев, А.Е. Багрій [та ін.]. – Київ, 2009. – С. 9–17.
3. Коркушко О.В. Применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот для нормализации эндотелиальной функции и реологических показателей крови при патологии сердечно-сосудистой системы / О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, В.А. Ищук // Укр. медич. часопис. – 2010. – Т. 76, № 2. – С. 46–49.
4. Рекомендації Української робочої групи по порушенням серцевого ритму Асоціації кардіологів України. – К., 2010. – 129 с.
5. Серцево-судинні захворювання. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая. – К.: МОРІОН, 2011. – 408 с.
6. Серкова В.К. Взаємозв'язок протизапальних реакцій та показників ліпідного обміну у пацієнтів із ішемічною хворобою серця / В.К. Серкова, Л.А. Вознюк // Укр. медич. часопис. – 2009. – Т. 73, № 5. – С. 44–46.
7. Castelli W.P. Epidemiology of coronary heart disease: The Framingham Study / W.P. Castelli // Am. J. Medicine. – 1984. – Vol. 76, Suppl. 2A. – P. 4–12.
8. Marchioli R. Omega-3 fatty acids and heart failure / R. Marchioli, M.G. Silletta, G. Levantesi, R. Pioggiarella // Curr. Atheroscler. Rep. – 2009. – Vol. 44, №11(6). – P. 440–447.
9. Marchioli R. Treatment with n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: results of GISSI-Prevenzione Trial. / R. Marchioli // J. Eur. Heart. – 2001. – Vol. 85, № 3, Suppl D. – P. 85–97.
10. Meigs J.B. Hyperinsulinemia, hyperglycemia and impaired hemostasis: the Framingham Offspring Study / J.B. Meigs, M.A. Mittleman, D.M. Nathan // JAMA. – 2005. – Vol. 283, № 2. – P. 221–228.

Влияние омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на показатели липидного и углеводного обмена у больных с метаболическим синдромом и фибрилляцией предсердий

М.А. Орынчак, М.М. Василечко

РЕЗЮМЕ. Проведен анализ динамики показателей липидного и углеводного обмена у 39 больных с метаболическим синдромом и фибрилляцией предсердий под влиянием комплексной антигипертензивной и антиаритмической терапии с включением омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (омега-3 ПНЖК) в дозе 1000 мг/сут. Доказано, что омега-3 ПНЖК способствует снижению степени инсулинорезистентности у 56,41% и регрессу дислипидемии у 74,36% обследованных пациентов.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, метаболический синдром, омега-3, лечение.

Influence of omega-3 polyunsaturated fatty acids on lipid and carbohydrate metabolism in patients with metabolic syndrome and atrial fibrillation

М.А. Orynychak, М.М. Vasylechko

SUMMARY. The analysis of the dynamic of lipid and carbohydrate metabolism in 39 patients with metabolic syndrome and atrial fibrillation under the influence of complex antihypertensive and antiarrhythmic therapy with the including of omega-3 polyunsaturated fatty acids (omega-3 PUFAs) in a dose of 1000 mg QD. It was shown that omega-3 PUFAs reduces the level of insulin resistance in 56.41% cases and regression dyslipidemia in 74.36% cases.

Key words: atrial fibrillation, metabolic syndrome, omega-3, treatment.

Адреса для листування:

Марія Андріївна Оринчак

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

76018, Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2

НОВИНИ

Статины улучшают восстановление после инсульта

Пациенты, перенесшие инсульт во время прохождения курса лечения статинами, имеют больше шансов восстановить свое здоровье раньше, чем лица, не принимавшие эти препараты, – такой вывод сделали доктор Александр Флинт и соавторы после проведения обсервационного исследования. Эта научная работа охватила более 12 тыс. пациентов, перенесших инсульт в период 2000–2007 гг. С целью изучения влияния статинов на восстановление после инсульта исследователи собрали всю имеющуюся информацию о том, выписывали ли пациентов после первичной госпитализации домой, в реабилитационные центры или регистрировали смерть в период нахождения в стационаре.

Результаты показали, что пациенты, принимавшие статины до госпитализации в связи с инсультом, име-

ли больше шансов быть выписанными домой, а не в реабилитационные центры и меньше шансов умереть в больнице по сравнению с теми, кто не принимал эти препараты (54,6 и 50,0%; 7,6 и 8,6% соответственно).

Разница в этих показателях была еще более внушительна у лиц, принимавших статины до и во время госпитализации. 56,5% этих пациентов были выписаны домой после нахождения в стационаре по сравнению с 47,3% лиц контрольной группы. Смертность для этих групп составила 5,5 и 10,6% соответственно.

Применение статинов также осталось ассоциированным с более быстрым восстановлением после стандартизации по возрасту, полу, национальности и коморбидным медицинским состояниям.

Доктор А. Флинт заметил, что часто статины не назначают пациентам с инсультом, если при первичном

осмотре не подтверждается их принадлежность к группе высокого риска, например, при отсутствии инсульта или коронарного события в прошлом.

Вместе с тем результаты данного исследования демонстрируют, что применение статинов у любой категории пациентов связано с более быстрым постинсультным восстановлением. Кроме того, нейропротекторный эффект статинов был больше выражен у больных, которым эти препараты были назначены сразу при поступлении в стационар, по сравнению с теми, у кого их прием был отложен.

По мнению А. Флинта, такой нейропротекторный эффект статинов обусловлен не их свойством снижать уровень холестерина, а противовоспалительным, вазодилатирующим и антитромботическим эффектом.

Flint A.C. et al. (2012) Neurology

УДК 616.12-008.331.1-053.9:611.13

В.Ю. Лішневська, О.І. Парасюк

ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ

Порушення функції ендотелію як причина недостатньої активності фізіологічного компенсаторного ангіогенезу у осіб похилого віку з гіпертонічною хворобою

АНОТАЦІЯ

Зниження кількості функціонуючих капілярів внаслідок недостатньої активності фізіологічного компенсаторного ангіогенезу в осіб похилого віку з гіпертонічною хворобою (ГХ) відіграє важливу роль в порушенні перфузії органів-мішеней і наряду з іншими чинниками сприяє прогресуванню хвороби та виникненню серйозних ускладнень. Тому для успішного лікування хворих на ГХ необхідно враховувати стан капіляризації тканин. На сьогоднішній день існує декілька методів стимуляції компенсаторного ангіогенезу в нормальних або ішемізованих тканинах. Отримання обнадійливих результатів у дослідженнях, в яких використовували спрямовані на поліпшення функції ендотелію стратегії, підтримує гіпотезу про те, що функціонально інтактний ендотелій є обов'язковою умовою для ангіогенезу і зниження ефективності лікування факторами росту внаслідок ендотеліальної дисфункції є основною причиною отриманих негативних результатів. Отже, поліпшення функції ендотелію є ключовим моментом у підтриманні достатньої активності фізіологічного компенсаторного ангіогенезу в осіб похилого віку з ГХ та сприятиме покращенню перебігу захворювання та попередженню розвитку ускладнень.

Ключові слова:

гіпертонічна хвороба, ангіогенез, ендотелій, оксид азоту.

Гіпертонічна хвороба (ГХ) у наш час є одним із найпоширеніших захворювань серцево-судинної системи, яке асоційовано зі значним підвищенням частоти серйозних ускладнень і смертності [1, 2, 21]. Поширеність ГХ збільшується з віком, її наявність спостерігається приблизно у 60% людей похилого віку. Доведено, що рівень артеріального тиску (АТ) є чинником ризику, усунення якого достовірно зменшує небезпеку розвитку серцево-судинних захворювань та смерті, але на даний час існує багато даних, що несприятливий прогноз при ГХ визначається не тільки рівнем АТ. У числі доведених чинників ризику розвитку серцево-судинних ускладнень при ГХ – активація симпатoadреналової та ренін-ангіотензинової систем, дисфункція ендотелію, підвищення активності пристінкового внутрішньосудинного тромбоутворення, запалення та ряд інших чинників, що призводять до розвитку атеросклерозу та його ускладнень у хворих на ГХ. Слід зауважити, що ризик розвитку кардіальної дисфункції при ГХ визначається не тільки системними

механізмами судинного ураження. Важливу роль у прогресуванні дифузної ішемії міокарда та дегенеративних змін у ньому відіграє виникаюча при гіпертрофії відносна (та абсолютна) капілярна недостатність, тому що серце належить до органів із невеликим капілярним резервом – так, при відсутності навантаження міокард використовує 75% свого капілярного запасу (на відміну від скелетних м'язів, які мають аналогічний відсоток резервного кровотоку) [15]. Окрім того, капілярна мережа будь-якого органу організована таким чином, щоб радіусу дифузії кисню двох сусідніх капілярів було достатньо для забезпечення рівномірної перфузії ділянки, прилеглої до капіляру. Надмірне гемодинамічне навантаження на міокард, що існує при тривалому підвищенні АТ, потребує використання капілярного резерву для покриття зростаючих енергетичних потреб серцевого м'язу. Крім того, радіус дифузії кисню навколо капіляру – величина постійна, тому гіпертрофія міокарда, що розвивається при ГХ, поступово призводить до ви-

никнення ділянок міжкапілярної гіперперфузії, які створюють основу для розвитку дифузної серцевої недостатності. В даних умовах основним фізіологічним механізмом для боротьби з прогресуючою тканинною гіпоксією є фізіологічний компенсаторний ангиогенез.

Ангиогенез являє собою процес утворення нових кровоносних судин в органах та тканинах [6, 7, 9]. Основними стимулами до активації ангиогенезу є гіпоксія або ішемія тканин, в результаті яких фактор, що індукється гіпоксією (HIF-1), стимулює експресію багатьох ангиогенних факторів, перш за все, основного регулятора ангиогенезу як в ембріональному, так і в постнатальному періоді розвитку організму – фактора росту ендотелію судин (VEGF) та його рецепторів [13]. Фактор росту ендотелію судин вперше був виділений та описаний у 1980 р. під назвою «фактор проникності судин» через свою здатність збільшувати проникність судин приблизно в 1000 разів сильніше за гістамін. VEGF є основним індуктором ангиогенезу, являє собою глікопротеїн, що продукується ендотеліальними клітинами та здійснює мітогенний ефект на ендотеліоцити. VEGF вибірково стимулює проліферацію та міграцію ендотеліальних клітин (ЕК), їх попередників та моноцитів, збільшує судинну проникність, сприяючи пропотіванню білків плазми в навколосудинний простір, що необхідно для міграції ендотеліальних клітин, індукуює експресію ендотеліальної NO-синтази та синтез оксиду азоту (NO), стимулюючи тим самим необхідну для спрямованої міграції клітин експресію протеаз, руйнуючих зв'язки між ЕК та позаклітинним матриксом [5, 8]. Завершальним етапом даного процесу є формування тонкостінних ендотеліальних структур, що виконують функцію «нових» судин для здійснення кровопостачання в зонах гіперперфузії [10]. У дорослому організмі стабільний стан судин підтримується балансом між активаторами ангиогенезу та його інгібіторами; зсув цього балансу в бік активаторів (як правило, короткочасний) призводить до активації ангиогенезу – наприклад, при запаленні, загоєнні ран, ішемії [5, 17, 20, 22]. В ішемізованих тканинах активний ангиогенез призводить до збільшення щільності капілярної сітки та зменшення периферійного судинного опору, що необхідно для забезпечення перфузії тканин та відновлення їх нормальної життєздатності. В свою чергу, недостатня активність фізіологічного компенсаторного ангиогенезу, яка зумовлена недостатньою продукцією факторів росту чи збільшенням продукції інгібіторів росту, може сприяти наростанню тяжкості ішемічних захворювань. На жаль, активність фізіологічного компенсаторного ангиогенезу в організмі дорослої людини не завжди відповідає потребам ішемізованого органу. Особливо це стосується міокарда, регенераторні можливості судинної сітки якого вкрай невеликі – незважаючи на наявність чинників, що сприяють активації ангиогенезу (гіпоксія, запалення), самостійний розвиток достатньої колатеральної сітки (особливо у хворих на ІХ) нижче за потреби гіпертрофованого міокарда. Доведено, що зона ушкодження міокарда при трансмуральному, нетрансмуральному інфарктах та нестабільній

стенокардії безпосередньо пов'язана із резервом мікросудинного русла, щільністю капілярів, розвитком колатералей, гемореологічними показниками. При нормальному функціонуванні мікроциркуляторного русла перерозподіл крові в сусідніх з ішемізованими ділянками призводить до значного скорочення зони незворотнього пошкодження. У численних клінічних та експериментальних дослідженнях доведено, що порушення перфузії міокарда на рівні мікросудин відіграє важливу роль у розвитку ішемічного синдрому і ушкодженні міокарда при деяких інших серцево-судинних захворюваннях.

У зв'язку з цим з початку 90-х років минулого сторіччя медична наука почала активно займатися пошуком можливих шляхів стимуляції компенсаторного ангиогенезу. Протягом останніх 20 років було опубліковано кілька тисяч статей, що описують результати сотен досліджень з різноманітних підходів щодо стимуляції ангиогенезу.

Існуючі на сьогоднішній день підходи до стимуляції ангиогенезу можна підрозділити на чотири основних напрями:

- введення в зону гіперперфузії рекомбінантних факторів росту (FGF-2, rhVEGF);
- використання в якості стимуляторів ангиогенезу генів, пов'язаних із тривалою експресією трансгенів;
- введення попередників ендотеліальних клітин (стовбурових клітин);
- фармакологічна корекція.

Слід зауважити, що у всіх наданих напрямках є частина досліджень, результати яких дають надію на успіх, та є друга частина, результати яких наводять на думку про повну безперспективність подібних робіт.

Можливість неоваскуляризації ішемізованих тканин за допомогою фактору росту фібробластів (FGF-2) та rhVEGF доведена в численних експериментах за допомогою гістологічних, ангиографічних, радіонуклідних методів на моделях ішемії міокарда і скелетних м'язів у гризунів (миші, щури, кролики), собак, свиней і овець [3, 12]. Ці фактори росту використовували як у вигляді рекомбінантних білків, так і конструкцій в плазмідному або аденовірусному векторі. Перші неконтрольовані клінічні дослідження з використанням рекомбінантних білків були проведені на хворих з ішемічною хворобою серця (ІХС) та хворих з критичною ішемією нижніх кінцівок і дали дуже обнадійливі попередні результати за ефективністю. Проте дані подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень виявилися менш оптимістичними [3, 16, 23]. У двох великих дослідженнях, в яких тестували внутрішньокоронарне введення рекомбінантних факторів росту (VEGF у дослідженні VIVA та FGF-2 в дослідженні FIRS) у хворих на ІХС, які мають протипоказання до хірургічної реоваскуляризації, не спостерігалось відмінностей у клінічній картині пацієнтів у групах лікування стимуляторами ангиогенезу і групою плацебо через кілька місяців після процедури.

Схожа ситуація виникла і в дослідженні TRAFFIC, в якому більш виражене збільшення часу безбольової ходьби у групи пацієнтів, що отримували FGF-2 в перші 3 міс, нівелювалося через 6 міс за рахунок збільшення часу

безболісової ходьби в групі пацієнтів, що отримували плацебо. Проте результати цього дослідження уселили деякий оптимізм щодо можливості використання рекомбінантного FGF-2 при критичній ішемії нижніх кінцівок.

Використовувалися фактори росту і для лікування кардіологічних пацієнтів. Внутришньоміокардіальне введення рекомбінантних FGF-1 та FGF-2 проводили під час аортокоронарного шунтування [12, 14, 18]. Достовірно більш виражене поліпшення перфузії міокарда було зареєстровано у хворих, які отримали капсули з FGF-2.

В якості альтернативи застосування рекомбінантних білків з метою стимуляції ангиогенезу була запропонована генна терапія. На відміну від рекомбінантних білків генетичні конструкції забезпечували менш різке і більш тривале підвищення вмісту ангиогенного фактора, що дозволяє уникнути частих і багаторазових ін'єкцій або інфузій. Однак генна терапія також має недоліки, пов'язані із введенням чужорідного генетичного матеріалу і можливістю імунної відповіді при використанні для доставки генів аденовірусних векторів. У численних експериментальних роботах на моделях ішемії задніх кінцівок, хронічної ішемії міокарда та інфаркту міокарда як у дрібних (миша, щур), так і у великих (кролик, собака, свиня, вівця) тварин були отримані безперечні докази стимуляції як ангио-, так і артеріогенезу, а також поліпшення функції і перфузії міокарда або скелетних м'язів при використанні плазмідних і аденовірусних конструкцій, що містять гени факторів росту [3, 4, 12, 19, 23].

У перших неконтрольованих клінічних дослідженнях із генної терапії ІХС також були отримані позитивні результати, доведені добра стерпність, можливість виконання і короточасна безпека введення в міокард генетичних конструкцій, що кодують ангиогенні фактори як при використанні плазмідних, так і аденовірусних векторів. Однак подвійні сліпі плацебо-контрольовані дослідження (фази II/III) з генної терапії для стимуляції ангиогенезу дали змішані результати [12, 16, 23]. Так, в дослідженні КАТ (введення в коронарну артерію VEGF-165 у плазмідному та аденовірусному векторі за допомогою інфузійно-перфузійного катетера після ангиопластики і стентування) істотне поліпшення перфузії міокарда відзначено тільки при використанні гена VEGF в аденовірусному векторі. В іншому дослідженні EVROINJECT-1 (плазмід з VEGF-165 вводили в зону гібернуючого міокарда трансендокардіально за допомогою катетера 80 хворим на ІХС з III–IV функціональним класом стенокардії) через 3 міс покращилася локальна скоротливість стінки лівого шлуночка в групі хворих, які отримали генну терапію. У рандомізованому дослідженні REVASC при внутришньоміокардіальному введенні через малу торакотомію VEGF-121 в аденовірусному векторі підвищувалася толерантність до навантаження і зменшувався клас стенокардії у 67 неоперабельних хворих на ІХС [12, 22]. Однак ці дані не можна оцінювати однозначно, оскільки дизайн цього дослідження виключав обстеження адекватної контрольної групи хворих. До того ж не можна виключити, що торакотомія може стимулювати васкуляризацію міокарда.

Ще одним перспективним методом стимуляції ангиогенезу, що дає досить оптимістичні на сьогоднішній день результати є використання в якості стимуляторів ангиогенезу стовбурових клітин. У більшості досліджень з використання стовбурових клітин для покращення перфузії міокарда у хворих із хронічною серцевою недостатністю отримані результати, які вказують на посилення глобальної функції лівого шлуночка і зменшення ознак його ремоделювання. Найбільшим клінічним дослідженням у цій галузі було дослідження BOOST (Bone Marrow Transfer to Enhance ST-Elevation Infarct Regeneration Trial), результати якого показали, що у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегменту ST, що перенесли перкутанне коронарне втручання, і з п'ятої доби отримували терапію клітинами кісткового мозку, величина фракції викиду лівого шлуночка зросла статистично значимо в порівнянні з такою у пацієнтів контрольної групи (6,7% у порівнянні з 0,7%). Разом з тим, остаточної результатів щодо тривалості та стійкості ефекту даного виду терапії, а також про частоту розвитку можливих побічних ефектів поки немає.

Таким чином, стає зрозумілим, що, незважаючи на багаторічні зусилля, значних успіхів у вирішенні проблеми терапевтичного ангиогенезу досягти не вдалося. На даний час існує декілька причин того, що результати численних проведених досліджень не виправдали очікувань. Це і невідповідність багатьох експериментальних моделей ішемії тканин та особливості реваскуляризації міокарда і скелетних м'язів у людини та тварин. Також є небезпека системного ефекту стимуляторів ангиогенної активності не тільки у зоні введення, але й в небажаних місцях [7, 8]. Це і швидке руйнування ростових факторів та їх попередників, які вводяться. Однак особливе місце серед «винуватців» недостатньої ефективності спроб активації ангиогенезу слід віддати ендотелію: саме його функціональна неспроможність у осіб із захворюваннями серцево-судинної системи є важливим чинником відсутності адекватної проангиогенної реакції на ведення стимуляторів судинного росту [10]. Річ у тому, що ендотелій є основним учасником ангиогенезу на всіх етапах формування нових судин. Так, процес ангиогенезу містить у собі наступні фази: 1) активація ендотеліальних клітин та перицитів; 2) деградація базальної мембрани активними чинниками, що синтезуються ендотелієм; 3) міграція ендотеліальних клітин із мікроциркуляторного русла під впливом хемотаксичних речовин, які синтезуються фібробластами, тучними клітинами, тромбоцитами; 4) проліферація ендотеліальних клітин; 5) диференціація ендотеліальних клітин, формування міжклітинних контактів та просвіту судин; 6) утворення базальної мембрани ендотеліальними клітинами та перицитами; 7) формування та стабілізація кровоносною судини, утворення нових капілярів.

Очевидно, що ендотелій є основним «гравцем» у реалізації процесу даного процесу. Якщо продовжити порівняння, основним «гравцем» на цьому полі є оксид азоту, який за образним порівнянням M. Ziche є режисером та головним актором ангиогенезу [24].

Роль NO в забезпеченні проангіогенної програми ендотелію надзвичайно різноманітна, оскільки оксид азоту є триггером та трансдуктором росту та диференціації клітин, що беруть участь в ангіогенезі за допомогою активації конститутивної NO-синтази, підвищення рівня цГМФ, мітоген-активованої кінази, експресії фактора росту фібробластів. Результатом підвищення рівня NO в пошкодженій тканині є зменшення ознак запалення, пошкодження і проявів судинних уражень [24].

В експерименті на мишах, трансгенних за оверекспресією ендотеліальної NO-синтази (eNOS), показано, що пов'язане з гіперактивацією eNOS підвищення рівня оксиду азоту призводить до значно більш вираженого (у порівнянні з дикими мишами) підвищення синтезу ендотеліального фактора росту судин, посилення процесу формування нових капілярів та підвищення об'ємної швидкості кровотоку в ішемізованій кінцівці тварини.

Підтвердженням ролі NO в активації ангіогенезу були дані іншого експериментального дослідження, в якому було показано, що блокування синтезу NO ендотелієм знижує синтез фактору росту ендотелію судин на 40%. У той же час, введення L-аргініну, який є субстратом для синтезу NO, щурам із попередньо інгібованою L-NAME NO-синтазою, призводило до збільшення не тільки синтезу NO, а й рівня фактора росту ендотелію судин та, відповідно, і до підвищення активності ангіогенезу [11]. У цьому ж дослідженні було показано, що максимальна активність ангіогенезу спостерігається при впливі чинників запалення в присутності додаткових доз L-аргініну (у порівнянні з «чистим» запаленням). Існує ряд досліджень на тваринах, в яких встановлено, що застосування L-аргініну у вигляді харчової добавки усуває обумовлене ендотеліальною дисфункцією пригнічення ангіогенезу, а також зменшує ендотеліальну дисфункцію в коронарних артеріях.

Клінічна значущість цих даних безумовно велика, оскільки вони свідчать про те, що терапія L-аргініном може бути потенційно корисною в якості фактора терапевтичного ангіогенезу. На користь даного висновку свідчать дані використання аргінін насиченого пептиду (RP39) після пошкодження інтими нижніх кінцівок, результати якого показали істотне посилення ангіогенезу в зоні ураження.

Підсумовуючи вищесказане, слід зауважити, що функціональний стан ендотелію відіграє важливу роль в активності фізіологічного компенсаторного ангіогенезу. Покращання функціонального стану ендотелію сприятиме підвищенню його проангіогенної активності та активації фізіологічного компенсаторного ангіогенезу, що важливо для попередження ускладнень та поліпшення прогнозу у хворих на серцево-судинні захворювання. Отже, зменшення пошкодження, корекція і підтримання адекватного функціонування ендотелію є однією із найбільш актуальних завдань сучасної терапії серцево-судинної патології.

Список літератури

1. Кваша О.О. Внесок артеріальної гіпертензії в смертність населення / О.О. Кваша, О.В. Малацківська //

Новости медицины и фармации. – 2007. – № 216. – С. 6–7.

2. Коваленко В.М. Стан здоров'я народу України у зв'язку із хворобами системи кровообігу та можливі шляхи його покращення / В.М. Коваленко. – К., 2004. – 125 с.
3. Парфенова Е.В. Перспективы генной терапии сердечно-сосудистых заболеваний / Е.В. Парфенова, В.А. Ткачук // Вопр. мед. хим. – 2000. – № 46. – С. 293–310.
4. Парфенова Е.В. Поиск новых «инструментов» для терапевтического ангиогенеза / Е.В. Парфенова, З.И. Цоколаева, Д.О. Траптуев // Мол. мед. – 2006. – № 2. – С.10–23.
5. Bollano E. Hypoxia-induced myocardial angiogenesis preserves myocardial function after infarction in mouse / E. Bollano, F. Tian, R. Shao // Eur. J. Echocardiography. – 2005. – Vol 6. – P. 279–283.
6. Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis / P. Carmeliet // Nat. Med. – 2009. – Vol. 6 (4). – P. 389–395.
7. Dishart K.L. Gene therapy for cardiovascular disease / K.L. Dishart, L.M. Work, L. Denby // J. Biomed Biotechnol. – 2003. – Vol. 2. – P. 138–148.
8. Fam N.P. Clinician guide to angiogenesis / N.P. Fam, S. Verma, M. Kutryk // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 2613–2618.
9. Fukuda S. Angiogenic signal triggered by ischemic stress induced myocardial repair in rat during chronic infarction / S. Fukuda // J. Mol. Cell Cardiology. – 2004. – Vol. 36(4). – P. 547–559.
10. Karter Y. Endothelium and angiogenesis in white coat hypertension / Y. Karter, S. Aydin, A. Curgunlu // J. Hum Hypertens. – 2004. – Vol. 11. – P. 809–814.
11. Michael T. Vasoprotection by nitric oxide: mechanisms and therapeutic potential / T. Michael, M. Gewaltig, G. Kojda // Cardiovascular research. – 2002. – Vol. 55. – P. 205–260.
12. Rissanen T.T. Current status of cardiovascular gene therapy / T.T. Rissanen, S. Yla-Herttuala // Mol Ther. – 2007. – Vol. 15. – P. 1233–1247.
13. Schultz A. Interindividual heterogeneity in the hypoxic regulation of VEGF: Significance for the development of the coronary artery collateral circulation / A. Schultz, L. Lavie, I. Hochberg // Circulation. – 1999. – Vol. 100. – P. 547–552.
14. Selke F. Therapeutic angiogenesis with basic fibroblast growth factor: Technique and early results / F. Selke, R. Laham, E. Edelman // Ann. Thorac. Surg. – 1998. – Vol. 65. – P. 1540–1544.
15. Sheridan D.J. Mechanisms of reduced coronary reserve in cardiac hypertrophy / D.J. Sheridan. – UK.: London., 1998. – P. 135–143.
16. Springer M.A. Balancing act: Therapeutic approaches for the modulation of angiogenesis / M.A. Springer // Curr Opin Invest Drugs. – 2006. – Vol. 7. – P. 243–50.
17. Symes J.F. Gene therapy with VEGF for inoperable coronary artery disease / J.F. Symes, D.W. Losordo,

- P.R. Vale // Ann Thorac. Surg. – 1999. – Vol. 68. – P. 830–836.
18. Tirziu D. Angiogenesis in the human heart: Gene and cell therapy / D. Tirziu, M. Simons // Angiogenesis. – 2005. – Vol. 8. – P. 241–251.
19. Tractuev D. Urokinase gene transfer augments angiogenesis in ischemic skeletal and myocardial muscle / D. Tractuev, Z. Tsokolaeva, A. Shevelev // Mol Ther. – 2007. – Vol.11. – P. 1939–1946.
20. Voisine P. Inhibition of the cardiac angiogenic response to exogenous vascular endothelial growth factor / P. Voisine, C. Bianchi, M. Ruel // Surgery. – 2004. – Vol. 136 (2). – P. 407–415.
21. Why cardiovascular mortality is higher in treated hypertensives versus subjects of the same age, in the general population / A. Benetos, F. Thomas, K.E. Bean, L. Guize // J. Hypertens. – 2003. – Vol. 21. – P. 1635–1640.
22. Yin R. Dynamic changes of serum VEGF levels in a rat myocardial infarction model / R. Yin, J. Feng // Chin. Med. Sci. – 2000. – Vol. 15 (3). – P. 154–156.
23. Yla-Herttuala S. Vascular endothelial growth factors: biology and current status of clinical application in cardiovascular medicine / S. Yla-Herttuala, T. Rissanen, I. Vajanto // JMCC. – 2007. – Vol. 49. – P. 1015–1026.
24. Ziche M. Nitric oxide and angiogenesis / M. Ziche, L. Morbidelli // J. Neuro-oncology. – 2001. – Vol. 50. – P. 139–148.

Нарушение функции эндотелия как причина недостаточной активности физиологического компенсаторного ангиогенеза у лиц пожилого возраста с гипертонической болезнью

В.Ю. Лишнеvская, Е.И. Парасюк

РЕЗЮМЕ. Снижение количества функционирующих капилляров вследствие недостаточной активности физиологического компенсаторного ангиогенеза у лиц пожилого возраста с гипертонической болезнью (ГБ) играет важную роль в нарушении перфузии органов-мишеней и наряду с другими факторами способствует прогрессированию болезни и возникновению серьезных осложнений. Поэтому для успешного лечения пациентов с ГБ необходимо учитывать состояние капилляризации тканей. На сегодняшний день существует несколько методов стимуляции компенсаторного ангиогенеза в нормальных или ишемизированных тканях. Получение обнадеживающих результатов в исследованиях, в которых использовали направленные на улучшение функции эндотелия стратегии, поддерживает гипотезу о том, что функционально интактный эндотелий является обязательным условием для ангиогенеза и снижение эффективности лечения факторами роста вследствие эндотелиальной дисфункции является основной причиной полученных отрицательных результатов. Следовательно, улучшение функции эндотелия является ключевым моментом в поддержании достаточной активности физиологического компенсаторного ангиогенеза у лиц пожилого возраста с ГБ и может способствовать улучшению течения заболевания и предупреждению развития осложнений.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, ангиогенез, эндотелий, оксид азота.

Endothelial dysfunction activity as a cause of insufficient physiological compensatory angiogenesis in elderly patients with hypertension

V.Yu. Lishnevskaya, E.I. Parasyuk

SUMMARY. Reducing the number of functioning capillaries because of insufficient activity of physiological compensatory angiogenesis in elderly patients with essential hypertension (EH) plays an important role in initiating perfusion of – and targets along with other factors contributes to progression of disease and serious complications. Therefore, for successful treatment of patients with hypertension should be considered state capillarization of tissues. Today there are several methods of stimulating compensatory angiogenesis in normal or ischemic tissues. Receiving encouraging results in studies that have used to improve endothelial function strategy, supporting the hypothesis that functionally intact endothelium is essential for angiogenesis, and decrease the effectiveness of treatment because of growth factors endothelial dysfunction is a major cause of negative results. Therefore, improvement of endothelial function is crucial to maintain sufficient activity of physiological compensatory angiogenesis in elderly patients with essential hypertension and contribute to the improvement of disease and prevention of complications.

Key words: hypertension, angiogenesis, endothelium, nitric oxide.

Адреса для листування:

Вікторія Юріївна Лішнеvська

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

04114, Київ, вул. Вишгородська, 67

УДК 546.175+616-08+616.12.009.72+616.12-008.331.1+616.12.008.931.1

Н.В. Зозуляк

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Дисфункція ендотелію у хворих на стабільну стенокардію III ФК з супутньою артеріальною гіпертензією та її корекція шляхом застосування донатора оксиду азоту – L-аргініну

АНОТАЦІЯ

Було обстежено 45 хворих на стабільну стенокардію III ФК з артеріальною гіпертензією. Встановлено, що у досліджуваних хворих препарат Тівортін потенціює антиангінальну ефективність базової терапії, значно зменшує прояви ендотеліальної дисфункції, покращує продукцію ендогенного вазодилатора – оксиду азоту.

Ключові слова:

стабільна стенокардія, артеріальна гіпертензія, оксид азоту, ендотеліальна дисфункція.

За сучасними уявленнями, ендотелій є не просто напівпроникною мембраною, яка вистеляє стінку судин, а є також активним ендокринним органом. Він синтезує субстанції, важливі для контролю згортальної системи крові, регуляції тонуусу та артеріального тиску, фільтраційної здатності нирок, скоротливої активності серця, метаболічного забезпечення мозку, а також контролює дифузію води, йонів, продуктів метаболізму. Виділяють три основні стимули, які викликають «гормональну» реакцію ендотеліальної клітини: зміни швидкості кровоплину (збільшення напруження зсуву), тромбоцитарні медіатори (серотонін, АТФ, тромбін), циркулюючі або «пристінкові» нейрогормони (катехоламіни, вазопресин, ацетилхолін, ендотелін, брадикінін, гістамін). У нормальних умовах у відповідь на ці стимули клітини ендотелію реагують посиленням синтезу речовин, що викликають розслаблення гладеньких м'язевих клітин судинної стінки (оксиду азоту, простагліну, ендотеліозалежного фактора гіперполяризації, брадикініну) [2, 5]. Проте в умовах патології – підвищеного артеріального тиску, відкладання депозитів холестерину в судинній стінці, гіперпродукції ендотеліну – порушується рівновага тонуусу судини в сторону вазоконстрикції. Особливо небезпечним є поєднання стабільної стенокардії (СС) та артеріальної гіпертензії (АГ), оскільки ендотеліальна дисфункція у таких хворих різко погіршується і значно зростає ризик розвитку серцево-судинних подій [2, 7].

Судинно-розширювальна здатність ендотелію обумовлюється в основному оксидом азоту. Окрім вазодилатуючої дії оксид азоту модулює виділення вазоактивних медіаторів, інгібує адгезію лейкоцитів, бере участь у ремоделюванні судинної стінки, пригнічує експресію прозапальних генів, адгезію та агрегацію тромбоцитів [1, 6]. Пригнічення ендотеліозалежного розслаблення судин при цьому пов'язане з абсолютним або відносним дефіцитом ендотеліального NO, що проявляється зниженням концентрації нітритів та нітратів у плазмі крові. Дефіцит оксиду азоту у хворих на СС та АГ може бути обумовлений низьким вмістом L-аргініну (субстрат для утворення NO), зниженням активності eNOS, а також руйнування або захопленням NO вільними радикалами [2, 4]. Для багатьох експериментальних моделей гіпертензії характерний відносний дефіцит оксиду азоту. При цьому активність NOS може бути підвищена, а біологічна дія зменшена. Вважається, що зниження доступності NO обумовлено в основному його інактивацією супероксиданіоном, в результаті чого утворюється токсичний пероксинітрит, який здатен пошкоджувати ендотелій. В результаті замикається так зване «хибне коло» прогресування серцево-судинної патології.

Таким чином перспективним для корекції ендотеліальної дисфункції у хворих на СС III ФК із супутньою АГ є застосування субстрату для синтезу ендогенного NO – вітчизняного препарату Тівортін (L-аргінін). Тівортін (Т) має антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, цитопро-

текторну, антиоксидантну, антирадикальну, дезінтоксикаційну дію, проявляє себе як регулятор процесів енергозабезпечення, відіграє певну роль у підтриманні гормонального балансу в організмі. Т є субстратом для NO-синтази – фермента, що каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах. Препарат активує гуанілатциклазу і підвищує рівень циклічного гуанідинмонофосфату (цГМФ) в ендотелії судин, зменшує активацію і адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин, пригнічує синтез протеїнів адгезії VCAM-2 і MCP-1, запобігаючи утворенню і розвитку атеросклеротичних бляшок; пригнічує синтез ендотеліну-1, котрий є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації та міграції гладеньких м'язів судинної стінки. Т пригнічує синтез асиметричного диметиларгініну – потужного ендогенного стимулятора оксидантного стресу.

У багатьох дослідженнях було продемонстровано, що L-аргінін здатен поліпшувати ендотелійзалежну вазодилатацію, підвищувати толерантність до фізичних навантажень, має антиоксидантні властивості. Проте немає даних за вплив L-аргініну на ендотеліальну дисфункцію за умов поєднаної патології – СС III ФК та АГ [3, 8].

Метою проведеного дослідження було підвищити ефективність лікування хворих на СС III ФК з АГ шляхом корекції ендотеліальної дисфункції на тлі застосування базової терапії та її комбінації з донатором оксиду азоту L-аргініном (Тівортін).

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 45 хворих (30 чоловіків та 15 жінок) на СС III ФК із супутньою АГ, середній вік яких становив $61,2 \pm 1,8$ року. В дослідження було включено також 20 здорових осіб для контролю норм показників. Всі хворі були рандомізовані в дві групи: I група базової терапії (БТ) – 22 хворих, які отримували комплексну терапію антиангінальними засобами (пролонговані нітрати, β -адреноблокатори), антигіпертензивне лікування (іАПФ або БРА II), антитромбоцитарні засоби (аспірин), ліпідознижувальні препаратами (стати́ни) та II група (БТ+Т) – 23 хворих, які окрім БТ отримували додатково Т (4,2 г L-аргініну) по 100 мл розчину в/в крапельно протягом 10 днів з наступним переходом на пероральну форму «Тівортін Аспартат» по 15 мл (3 мірні ложки) 2 рази на добу – протягом 1 міс.

Обстеження проводили при госпіталізації та через 1 міс. Ефективність терапії оцінювали за динамікою рівня кінцевих продуктів метаболізму NO (нітритів/нітратів), тесту з реактивною гіперемією за методикою D. Celermajer, K.E. Sorensen (1992). Рівень нітритів та нітратів визначали в сироватці крові методом, оснований на відновленні нітратів до нітритів з визначенням останніх за допомогою реакції з реактивом Гріса. Судинно-рухову функцію плечової артерії визначали за допомогою дуплексного ультразвукового сканування шляхом проведення проби з реактивною гіперемією (ендотелійзалежна вазодилатація – ЕЗВД) та нітрогліцерином (ендотелійнезалежна вазодилатація – ЕНВД) з використанням ультразвукового апарату «Logia 500» (Kranzbihler,

Німеччина) з лінійним датчиком 7,5 МГц за методикою, описаною D. Celermajer, K.E. Sorensen (1992).

Статистичну обробку виконували за допомогою програми Statistica 8,0. Вірогідність різниці визначали за t-критерієм Стюдента для параметричних даних.

Результати дослідження та їх обговорення

В обох дослідних групах на етапі рандомізації спостерігались знижені у порівнянні з нормою значення показників ЕЗВД та ЕНВД. Після проведеного лікування ЕЗВД достовірно зростала у групі БТ – на 18,6% ($p < 0,05$), а в групі БТ+Т – на 60,9% ($p < 0,01$) (рисунк). ЕНВД в основній групі достовірно зросла – на 5,5% ($p < 0,05$), в той час як в контрольній групі спостерігалась лише недостовірна динаміка даного показника (див. рисунок).

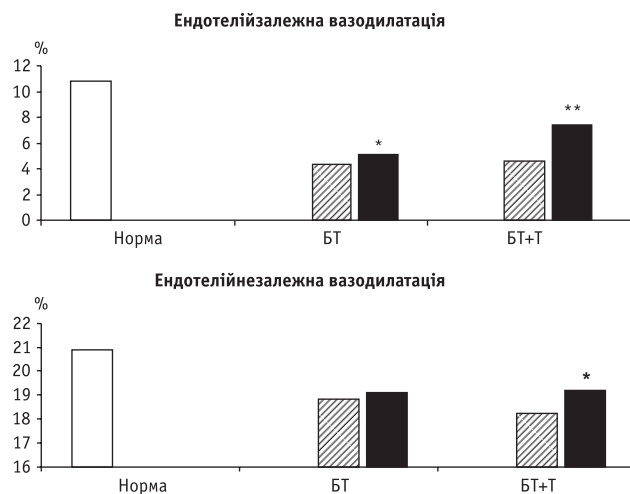


Рисунок. Динаміка ендотелійзалежної та ендотелійнезалежної вазодилатації у хворих на стабільну стенокардію III ФК з артеріальною гіпертензією до лікування (заштриховані стовпчики) та після лікування (темні стовпчики); * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ порівняно з до лікуванням

Таким чином, препарат Тівортін значно покращує ЕЗВД, ймовірно, за рахунок постачання субстрату для синтезу оксиду азоту, а також завдяки антиоксидантним властивостям, що перешкоджає надлишковому утворенню токсичного пероксинітриту, що зазвичай має місце за умов підвищеного оксидного стресу [1, 3, 8]. В результаті проведеного дослідження вдалось з'ясувати, що при тривалій терапії нітратами спостерігається зниження чутливості до них судинної стінки. Підтвердженням цього є те, що додавання до БТ тівортину дозволяє підвищити ЕНВД, що вказує на потенціювання ефективної дії нітратів. В групі БТ такої динаміки не спостерігалось.

Досліджуючи рівень оксиду азоту, вдалось відзначити, що хворі обох груп мали знижений рівень загального NO. Після проведеного лікування в основній групі він підвищився на 8,4% ($p < 0,05$). У той же час, в контрольній групі спостерігалась лише деяка тенденція до зміни рівня загального NO на 3,1%. Отже, терапія Тівортіном в умовах ендотеліальної дисфункції дозволяє достовірно підвищити рівень ендотелійрелаксуючого фактора – NO, що важливо для терапевтичної практики. Тівортін

попереджує розвиток нітраторезистентності у хворих, які тривало вживають пролонговані нітрати.

Список літератури

1. Бабушкіна А.В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины / А.В. Бабушкіна // Укр. мед. часопис. – 2009. – № 74 (XI/XII). – С. 43–48.
2. Билецкий С.В. Эндотелиальная дисфункция и патология сердечно-сосудистой системы / С.В. Билецкий, С.С. Билецкий // Medicine Internal. – 2008. – Т. 8, № 2. – С. 36–41.
3. Влияние L-аргинина и цитруллина на функцию эндотелия сосудов у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка сердца / A. Orea-Tejeda, J.J. Orozco-Gutierrez, L. Castillo-Martines et al. // Therapia. Укр. мед. вісник. – 2012. – Т. 69, № 5. – С. 44–48.
4. Герасимчук Н.Н. Вазоактивный пул оксида азота у больных с артериальной гипертензией и избыточной массой тела / Н.Н. Герасимчук // Кровообіг та гемостаз. – 2008. – № 3. – С. 21–26.
5. Денисюк В.І. Дисфункція ендотелію як предиктор ризику виникнення хвороб серцево-судинної системи / В.І. Денисюк, С.В. Валуєва // Серце і судини. – 2006. – № 3. – С. 104–107.
6. Марков Х.М. L-аргинин – оксид азота в терапії болезней сердца и сосудов / Х.М. Марков // Кардиология. – 2005. – № 6. – С. 87–95.
7. Механізми розвитку дисфункції ендотелію та її роль у патогенезі ішемічної хвороби серця / О.О. Абрагачевич, А.Ф. Файник, О.В. Нечай [та ін.] // Укр. кардіол. журн. – 2007. – № 4. – С. 81–87.
8. Слободський В.А. Досвід застосування препарату Тівортін аспартат при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження / В.А. Слободський // Укр. мед. часопис. – 2009. – Т. 73, № 5. – С. 40–43.

Дисфункция эндотелия у больных стабильной стенокардией III ФК с сопутствующей артериальной гипертензией и ее коррекция путем применения донатора оксида азота L-аргинина

Н.В. Зозуляк

РЕЗЮМЕ. Обследованы 45 больных стабильной стенокардией III ФК с артериальной гипертензией. Установлено, что у исследуемых больных препарат Тивортин потенцирует антиангинальную эффективность базовой терапии, значительно уменьшает проявления эндотелиальной дисфункции, улучшает продукцию эндогенного вазодилатора – оксида азота.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, артериальная гипертензия, оксид азота, эндотелиальная дисфункция.

Endothelial dysfunction in patients with stable angina fc iii with concomitant hypertension and its correction by using of nitric oxide donator L-arginine

N.V. Zozuliak

SUMMARY. It was examined 45 patients with stable angina pectoris III FC with hypertension. It was investigated that in the patients the drug Tivortin potentiates antianginal efficacy of basic therapy, reduces the signs of endothelial dysfunction and enhances production of endogenous vasodilator - nitric oxide.

Key words: stable angina, hypertension, nitric oxide, endothelial dysfunction.

Адреса для листування:

Наталія Василівна Зозуляк

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

76018, Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2

УДК 616.018.74-008.6: 612.171.7; 616.12-008.331.1-053.9

Н.В. Медведев, Н.К. Горшунова*Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Курский государственный медицинский университет», Курск, Россия*

Эндотелиальная и миокардиальная дисфункция как маркеры ускоренного старения кардиоваскулярной системы на фоне артериальной гипертензии и эндогенного воспаления при старении

АННОТАЦИЯ

С целью определения роли эндотелиальной (ЭД) и миокардиальной дисфункции (МД) на фоне артериальной гипертензии (АГ) и эндогенного воспаления как индикаторов ускоренного течения инволютивных процессов в сердечно-сосудистой системе при старении обследованы 78 пациентов пожилого возраста с гипертонической болезнью методами эхокардиографии, доплерографии плечевой артерии, лабораторной диагностики. Установлено, что прогрессирование ЭД на фоне АГ сопровождается нарушением липидного состава сыворотки крови, повышением концентрации метаболитов оксида азота, активацией эндогенного воспаления, приводя к формированию ремоделирования миокарда, снижению толерантности к физической нагрузке, ускорению инволютивных изменений в сердечно-сосудистой системе.

Ключевые слова:

эндотелиальная дисфункция, миокардиальная дисфункция, артериальная гипертензия, пожилой возраст, ускоренное старение.

Неуклонный рост заболеваемости органов кровообращения в РФ в последние десятилетия обуславливает высокий уровень инвалидизации и смертности населения, что определяет приоритетность исследования ключевых патогенетических механизмов прогрессирования кардиоваскулярной патологии для своевременного проведения мероприятий вторичной профилактики и предотвращения развития необратимых осложнений.

Инволютивные изменения при старении в первую очередь затрагивают сосудистое звено, приводя к снижению пролиферативной активности и регенеративной способности эндотелия сосудов, формированию эндотелиальной дисфункции (ЭД), выражающейся в развитии дисбаланса между синтезом и секрецией медиаторов, обеспечивающих регуляцию сосудистого тонуса, что служит причиной вазоконстрикции – основного пускового фактора артериальной гипертензии (АГ) [2, 3, 6]. В современной кардиологии ЭД признается одной из ранних стадий инволютивного сердечно-сосудистого ремоделирования [8]. Результаты научных исследований в области кардиологии в последние годы способствовали формированию

принципиально новой точки зрения на роль сосудистого эндотелия в патогенезе заболеваний, входящих в сердечно-сосудистый континуум [4]. Инволютивная ЭД способствует развитию и прогрессированию АГ при старении, формированию поражений органов-мишеней, наиболее прогностически неблагоприятные среди которых гипертрофия миокарда левого желудочка и миокардиальная дисфункция (МД), приводящие к формированию хронической сердечной недостаточности (ХСН), протекающей латентно при физиологическом и манифестно при ускоренном старении.

Мнения исследователей о роли оксида азота (NO) – наиболее мощного эндогенного вазодилататора в патогенезе ЭД и АГ противоречивы в отношении изменений концентрации его стабильных метаболитов – нитритов и нитратов в сыворотке крови на фоне АГ [5, 7]. Выполнение комплексной оценки патогенетической сопряженности дисфункции эндотелия и миокарда на фоне АГ и эндогенного воспаления, с выраженностью инволютивных изменений сердечно-сосудистой системы, оцениваемой по функциональному классу ХСН у лиц пожилого

возраста, с АГ, перспективно для уточнения их прогностической роли в формировании сердечно-сосудистого континуума при старении.

Цель исследования – установить значение формирования ЭД и МД при старении в ускорении инволютивного нарушения функций сердечно-сосудистой системы у лиц пожилого возраста на фоне АГ и эндогенного воспаления.

Материалы и методы исследования

Обследованы 78 пациентов гипертонической болезнью (ГБ) II стадии 60–74 лет. Длительность АГ составила $8,6 \pm 1,4$ года. Критериями исключения пациентов из исследования служили вторичные формы АГ, ГБ III стадии, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, внутренних органов в стадии обострения, системные заболевания соединительной ткани, анемии, злокачественные новообразования.

Степень ЭД устанавливали по уровню изменения диаметра сосуда в пробе с реактивной гиперемией при доплерографическом исследовании плечевой артерии по методике, предложенной D.S. Celermajer и соавт. (1992). Миокардиальную дисфункцию с определением ее типа верифицировали эхо- и доплерокардиографически с применением УЗ-сканера MyLab15 (Esoate/PieMedical, Италия) в М- и В-режимах по методике Американского общества по эхокардиографии (ASE) [1]. Измеряли толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), его конечный систолический (КСР) и диастолический (КДР) размеры, рассчитывали конечный диастолический (КДО) и конечный систолический (КСО) объемы ЛЖ, массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и ее индекс (ИММЛЖ). Тип ремоделирования миокарда ЛЖ устанавливали по классификации A. Ganau et al. (1992) в модификации R.B. Devereux.

Систолическую МД диагностировали по увеличению значений показателей КСО ЛЖ, КДО ЛЖ по сравнению с условно-нормативными аналогичными параметрами лиц группы сравнения, снижению значений показателей ударного объема сердца (УО), фракции выброса (ФВ) ЛЖ, рассчитываемой по методу Teicholtz, фракции укорочения (ФУ) переднезаднего размера ЛЖ в систолу. С помощью доплеровского анализа оценены показатели, характеризующие трансмитральный диастолический поток: скорости раннего (V_E) и позднего (V_A) диастолического наполнения ЛЖ и их отношение (V_E/V_A), а также время изоволюмического расслабления (ИВР).

Все пациенты выполняли нагрузку в виде теста шестиминутной ходьбы, по результатам которого был установлен функциональный класс ХСН. Преодоленная дистанция от 425 до 550 м соответствовала I ФК ХСН; от 301 до 425 м – II ФК ХСН, от 150 до 300 м – III ФК ХСН, менее 150 м – IV ФК ХСН.

Уровень концентрации N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (МНУП) – *Nt-proBNP* – биомаркера левожелудочковой дисфункции, повышающегося в условиях его объемной перегрузки, служащего индикатором риска развития сердечно-сосу-

дистых осложнений, определяли методом иммуноферментного анализа. Содержание С-реактивного белка оценивали иммунотурбидиметрическим методом и выражали в мг/л. Концентрацию метаболитов оксида азота (мкмоль/л) устанавливали спектрофотометрически при длине волны 540 нм с помощью реактива Грисса.

Достоверность различий между сравниваемыми группами оценена по t-критерию Стьюдента при $p < 0,05$. Для оценки силы связей между исследуемыми показателями выполнен корреляционный анализ по Пирсону.

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам доплерографического исследования плечевой артерии признаков ЭД до и после создания реактивной гиперемии не имели 24 больных, вошедших в группу сравнения; изменения, соответствующие ЭД I степени выявлены у 20, 2 степени – у 22, 3 степени – у 12 больных.

Толерантность к физической нагрузке была оценена у всех пациентов в ходе выполнения теста шестиминутной ходьбы. На основании его результатов I ФК ХСН установлен у 38 человек, величина дистанции, пройденной ими за 6 мин, составила $461 \pm 11,4$ м; II – у 18 пациентов – $341 \pm 16,2$ м, III – у 22 больных – $270 \pm 6,7$ м ($p < 0,001$).

В результате эхо- и доплерокардиографического обследования установлены достоверные различия по ряду показателей, характеризующих МД, между выделенными подгруппами с различной степенью выраженности ЭД (табл. 1).

Морфофункциональная гипертрофическая перестройка миокарда, подтвержденная высокими значениями показателей ТМЖП, ТЗС ЛЖ, ИММ ЛЖ и развитием его ремоделирования на фоне длительной перегрузки давлением, сопутствовала прогрессированию ЭД на фоне АГ.

Нормальная геометрия ЛЖ выявлена лишь у 16 пациентов без признаков ЭД, другие относительно благоприятные варианты ремоделирования – изолированная гипертрофия (ИГ) МЖП найдена у 5, а ИГ ЗСЛЖ – у 3 больных.

Концентрическая гипертрофия ЛЖ, обнаруженная у 14 больных, оказалась преобладающим вариантом среди основных типов ремоделирования миокарда у пожилых пациентов с АГ при II степени ЭД, эксцентрическая – у 5, КРЛЖ – у 1 больного.

Концентрическое ремоделирование ЛЖ, установленное у 10 больных, служило преимущественным вариантом геометрической модели сердца с ЭД III степени. Сопряженность вида ремоделирования миокарда с выраженностью ЭД подтверждена критерием $\chi^2 = 69,2$ ($p < 0,001$). Отмеченное сопряжение формирования ЭД и МД на фоне инволютивных изменений в системе кровообращения необходимо учитывать при назначении антигипертензивной фармакотерапии, нацеленной на достижение как деремоделирования миокарда, так и эндотелийпротективного эффекта.

Установление соответствия ФК ХСН и степени ЭД имеет существенное диагностическое и прогностическое значение.

Таблиця 1

**Эхо- и доплеркардиографические показатели больных с АГ пожилого возраста
с различной выраженностью ЭД, М±m**

Показатель	Степень ЭД			
	без признаков ЭД (n=24)	I (n=20)	II (n=22)	III (n=12)
КСР ЛЖ, см	2,7±0,14	2,85±0,14	3,25±0,1**	3,5±0,11**
КДР ЛЖ, см	4,3±0,1	4,55±0,2	4,7±0,2	4,9±0,15**
КСО ЛЖ, мл	33±4,1	37±3,5	46±4,2*	49±3,1*
КДО ЛЖ, мл	85,4±3,4	93,6±4,2	108±5,2**	111,4±4,9**
ТМЖП, см	1,05±0,05	1,1±0,04	1,2±0,03***	1,3±0,03***
ТЗСЛЖ, см	1,0±0,03	1,1±0,03	1,4±0,05***	1,2±0,02***
УО, мл	51,5±2,2	42,2±4,1	40,1±3,4*	41,3±2,3*
Минутный объем кровообращения, л/мин	4,5±0,2	3,4±0,3*	3,1±0,6*	2,9±0,4***
ФВ, %	59,2±3,1	54,4±3,2	48,5±1,8*	42,3±2,1***
ФУ, %	36±3,5	31±2,2	33,2±3,4	29,4±3,5
ИММ ЛЖ, г/м ²	88,6±5,1	106,5±3,7*	127,2±4,5***	134,5±4,7***
V _E , м/с	0,95±0,06	0,62±0,04*	0,55±0,07**	0,58±0,06**
V _A , м/с	0,6±0,02	0,54±0,05	0,49±0,04	0,7±0,05
V _E /V _A	1,52±0,06	1,18±0,08**	1,1±0,06***	0,85±0,08***
ИВР ЛЖ, мс	95,8±4,3	102,6±2,4	112,1±2,1*	116±4,9*

Примечание. Здесь и в табл. 2: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ по сравнению с группой без признаков ЭД.

У 32 (48,5%) пациентов диагностирован I ФК ХСН, 17 из которых не имели признаков ЭД; у 22 (33,3%) – II; у 12 – III ФК ХСН. Сопоставление сопряженности степени ЭД и ФК ХСН показало, что более выраженной ЭД соответствовала более низкая толерантность к привычной физической нагрузке, подтвержденная критерием $\chi^2=46,9$ ($p < 0,001$).

Важное диагностическое значение имеет установление изменений лабораторных маркеров дисфункции миокарда, липидного метаболизма и эндогенного воспаления по мере прогрессирования ЭД (табл. 2).

Уровень концентрации *Nt-proBNP* у пожилых пациентов с АГ достоверно повышался по мере прогрессирования ЭД, концентрация С-реактивного белка в сыворотке крови (маркера эндогенного воспаления сосудистой стенки) нарастала по мере прогрессирования нарушений функции эндотелия, достигая наибольшего уровня у больных АГ с ЭД III степени (см. табл. 2). Корреляционный анализ между концентрацией МНУП, С-реактивного белка и уровнем нитритов сыворотки выявил прямые связи средней силы между ними в группах пациентов с I ($r=0,47$, $p < 0,01$) и III ($r=0,38$, $p < 0,01$) степенью ЭД и

Таблиця 2

**Лабораторные маркеры миокардиальной дисфункции, эндогенного воспаления, нарушений липидного метаболизма
у больных с АГ пожилого возраста с различной выраженностью ЭД, М±m**

Показатель	Степень ЭД			
	без признаков ЭД (n=24)	I (n=20)	II (n=22)	III (n=12)
МНУП, пмоль/мл	5,4±1,6	13,9±4,8*	21,4±3,5***	34,8±4,6***
С-реактивный белок, мг/дл	8,5±0,6	9,8±0,7	11,4±0,7**	14,9±0,6***
ОХС, ммоль/л	5,19±0,1	5,38±0,24	5,44±0,12	5,6±0,15
ТГ, ммоль/л	1,12±0,2	1,4±0,1	1,73±0,1*	2,1±0,1*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,6±0,13	1,36±0,05	1,31±0,06	1,2±0,08
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,1±0,2	2,3±0,27	2,8±0,11*	3,1±0,12**
Нитриты сыворотки, мкмоль/л	4,6±0,2	5,2±0,3	4,5±0,1	5,7±0,3**

слабые при ее отсутствии ($r=0,22$, $p<0,05$) или умеренной выраженности ($r=0,28$, $p<0,05$). Отмеченные корреляции подтверждают взаимную сопряженность развития МД и ЭД и процессов эндогенного воспаления.

Снижение способности периферических артерий к вазодилатации у пожилых больных с АГ сопровождается достоверным компенсаторным увеличением концентрации метаболитов оксида азота в крови, что подтверждают данные других исследователей [2]. Положительная корреляция средней силы, установленная между уровнем метаболитов NO в сыворотке крови и эхокардиографическими показателями, отражающими развитие процессов гипертрофии в миокарда – ММЛЖ ($r=-0,36$; $p<0,05$), ТЗСЛЖ ($r=0,44$; $p<0,01$), указывала на прямое влияние повышенной концентрации оксида азота в формировании гипертензивного ремоделирования ЛЖ. Изменения концентрации метаболитов оксида азота обратно коррелировали с результатами теста на толерантность к физической нагрузке ($r=-0,36$, $p<0,01$), указывая на неблагоприятное влияние повышения уровня нитритов на течение ХСН и ускорение темпа старения сердечно-сосудистой системы. Отмеченный факт подтверждают результаты исследования Л.И. Ольбинской (2002), установившей, что компенсаторное повышение уровня нитритов в сыворотке на фоне длительной гипертензивной вазоконстрикции может вызывать токсическое повреждение миокарда, а по мнению А.И. Соловьева, А.В. Стефанова (1998), способствует формированию гипертензивного ремоделирования миокарда и его дисфункции.

Таким образом, в результате проведенного анализа патогенетической сопряженности ЭД на фоне эндогенного воспаления с развитием дисфункции миокарда у лиц пожилого возраста, длительно страдающих АГ, приводящей к ускорению инволютивных изменений в кардиоваскулярной системе, сформулированы следующие выводы:

- прогрессирование ЭД на фоне АГ при старении, сопровождаемое дислипидемией, активацией эндогенного воспаления, компенсаторным повышением метаболитов оксида азота в сыворотке крови, приводит к формированию миокардиальной дисфункции, ремоделированию миокарда, снижению толерантности к физической нагрузке;

- выраженность дисфункции эндотелия сопряжена с функциональным классом ХСН: более выраженной ЭД соответствовала низкая толерантность к физической нагрузке;

- эндотелиальная и миокардиальная дисфункции у больных пожилого возраста с АГ оказывают неблагоприятное влияние на течение ХСН, ускоряют развитие инволютивных процессов в кардиоваскулярной системе.

Список литературы

1. Алексеева О.А. Возможности доплерографии в оценке функционального состояния сердца у больных артериальной гипертензией с нарушением диастолической функции сердца / О.А. Алексеева, М.Н. Алехин, Б.А. Сидоренко // Кардиология. – 2009. – № 9. – С. 39–43.
2. Бобров В.А. Метаболизм оксида азота и резистентность к инсулину у больных с эссенциальной гипертензией и ремоделированием левого желудочка на фоне длительной антигипертензивной терапии / В.А. Бобров, В.И. Зайцева, И.Г. Фирсова // Укр. кардіол. журн. – 2010. – № 6. – С. 26–32.
3. Головченко Ю.И. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции / Ю.И. Головченко, М.А. Трещинская // Consil. Med. Ukraina. – 2008. – № 11. – С. 38–40.
4. Кошелева Н.А. Эндотелиальная дисфункция у больных с нарушенной сократительной способностью миокарда левого желудочка, развившейся после перенесенного Q-инфаркта миокарда, ее роль в прогнозе хронической сердечной недостаточности / Н.А. Кошелева, А.П. Ребров // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – № 2. – С. 76–82.
5. Лапшина Л.А. Значение определения нитритов-нитратов как маркеров дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистой патологии / Л.А. Лапшина, П.Г. Кравчун, А.Ю. Титова // Укр. мед. часопис. – 2009. – № 6. – С. 49–53.
6. Лишневская В.Ю. Эндотелиальная дисфункция и возраст / В.Ю. Лишневская // Врачебная практика. – 2003. – № 4. – С. 5–10.
7. Роль оксида азота и его метаболитов в регуляции сосудистого тонуса при гипертонической болезни / О.М. Моисеева, Л.А. Александрова, И.В. Емельянов и др. // Consilium Medicum. – 2003. – 9, № 6. – С. 17–23.
8. Современные представления о дисфункции эндотелия и методах ее коррекции при атеросклерозе / Е.В. Шляхто, О.А. Беркович, Л.Б. Беляева и др. // Международ. Невролог. Журнал. – 2002. – № 3. – С. 9–13.

Ендотеліальна і міокардіальна дисфункція як маркери прискореного старіння кардіоваскулярної системи на тлі артеріальної гіпертензії та ендогенного запалення при старінні

М.В. Медведєв, Н.К. Горшунова

РЕЗЮМЕ. З метою визначення ролі ендотеліальної (ЕД) і міокардіальної дисфункції (МД) на тлі артеріальної гіпертензії (АГ) та ендогенного запалення як індикаторів прискореного перебігу інволютивних процесів в серцево-судинній системі при старінні обстежено 78 хворих літнього віку з гіпертонічною хворобою методами ехокардіографії, доплерографії плечової артерії, лаборатор-

ної діагностики. Встановлено, що прогресування ЕД на тлі АГ супроводжується порушенням ліпідного складу сироватки крові, підвищенням концентрації метаболітів оксиду азоту, активацією ендогенного запалення, приводячи до формування ремоделювання міокарда, зниження толерантності до фізичного навантаження, прискоренню інволютивних змін в серцево-судинній системі.

Ключові слова: ендотеліальна дисфункція, міокардіальна дисфункція, артеріальна гіпертензія, літній вік, прискорене старіння.

Endothelial and myocardial dysfunction as markers of cardiovascular system premature aging at elderly patients with arterial hypertension and endogenic inflammation

N.V. Medvedev, N.K. Gorshunova

SUMMARY. For the purpose of estimation endothelial dysfunction (ED) and myocardial dysfunction (MD) formation due to arterial hypertension (AH) and endogenic inflammation were examined 78 patients of elderly age with AH of II stage by echocardiography, dopplerography of humeral artery, laboratory diagnostics. It is established, that progressing of endothelial dysfunction due to AH is accompanied by infringements of lipid's metabolism, increase concentration of oxide nitrogen metabolites, activation of endogenic inflammations, leading to remodeling of myocardium, decreasing of tolerance to physical activity, acceleration of involutive changes in cardiovascular system.

Key words: endothelial dysfunction, myocardial dysfunction, hypertension, advanced age, accelerated aging.

Адрес для переписки:

Николай Вячеславович Медведев
305046, Россия, Курск, пр. Светлый, 11/58

НОВИНИ

Аэробные упражнения улучшают состояние сосудов

Регулярные аэробные упражнения улучшают показатели сосудистой реактивности у лиц с предиабетом, даже если не приводят к уменьшению массы тела. Об этом доложили ученые из Бостона на ежегодной встрече при проведении Клинического конгресса Американской ассоциации клинических эндокринологов, прошедшей недавно в Филадельфии, США.

В исследовании приняли участие люди в возрасте 45–65 лет в состоянии предиабета с индексом массы тела 25–34,9 кг/м². Участников распределили на две группы. Вошедшие в 1-ю группу выполняли аэробные упражнения в течение 4 нед. по 150 мин в неделю. Во время нагрузки

частота сердечных сокращений у них составляла не менее 70% максимальной величины. Люди, входившие во 2-ю группу, не выполняли никаких упражнений. Через 4 нед группы поменяли местами. В начале и в конце исследования у всех участников определялась эндотелийзависимая дилатация (ЭЗД) плечевой артерии. Кроме того, исследователи оценивали состояние эндотелия, измеряли артериальное давление и определяли биомаркеры воспаления, уровень липидов и глюкозы в крови.

Установлено повышение показателей ЭЗД после физических упражнений: в начале исследования она составила 5,7%, а в конце – 11,2%. У участников, не выполнявших упражнения, сосудистые реакции и резуль-

таты ЭЗД были сопоставимы с показателями у больных сахарным диабетом. За все время исследования масса тела ни одного из участников не изменилась, но установлено статистически значимое снижение уровня интерлейкина-6, С-реактивного белка, фактора некроза опухоли и липопротеинов низкой плотности. Уровень глюкозы, гликозилированного гемоглобина и липопротеинов высокой плотности не изменился.

Исследователи подчеркивают, что предиабет является терапевтическим окном, во время которого можно улучшить функцию эндотелия до нормального состояния и не допустить прогрессирования сахарного диабета и сосудистых нарушений.

www.medscape.com

УДК 616.12-008.331.1+612.67+616-08

Н.М. Середюк, Н.М. Галюк, М.І. Яворський

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Артеріальна гіпертензія в поєднанні із синдромом раннього судинного старіння: особливості лікування

АНОТАЦІЯ

Обстежено 98 хворих на артеріальну гіпертензію, з яких 44 отримували базову антигіпертензивну терапію препаратами першої лінії, 27 – антигіпертензивну терапію у поєднанні з глутаргіном, а 27 – з тіотриазоліном. Отримані результати підтверджують, що використання метаболічних засобів тіотриазоліну і глутаргіну з антигіпертензивними препаратами позитивно впливає на пружно-еластичні властивості аорти і судинної системи, а також сповільнює прогресування EVA-синдрому.

Ключові слова:

раннє судинне старіння, артеріальна гіпертензія, тривала антигіпертензивна терапія.

Артеріальна гіпертензія (АГ) є однією з найбільш поширених патологій серед дорослого населення економічно розвинутих країн і визнана неінфекційною епідемією XX–XXI століть в цивілізованому світі [1, 2, 4]. За даними епідеміологічних досліджень ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска НАМН України», АГ спостерігається у 44% дорослого населення [5]. За даними Ю.М. Сіренка та співавторів [7], в Україні зареєстровано 11,3 млн хворих на АГ.

Важливою причиною неефективного контролю артеріального тиску (АТ) є недооцінка одних чинників серцево-судинного ризику й переоцінка інших [6]. Упродовж більше 20 років у центрі уваги як модель для кращого розуміння етіології серцево-судинних захворювань був так званий метаболічний синдром. Однак в останні декілька років критика поставила під сумнів існування цього поняття [8]. У цьому плані перспективний є такий цікавий кардіоваскулярний фактор, як процес раннього судинного старіння. Р. Nilson та співавтори [10] сформували концепцію раннього старіння судин – так званий Early Vascular Aging, EVA-syndrome.

EVA-синдром – нова концепція кардіоваскулярного ризику, еволюційними коріннями якої можуть бути уповільнення внутрішньоутробного розвитку плода, зменшення щільності капілярної мережі (capillary rarefaction), розвиток ендотеліальної дисфункції, зменшення діаметру артерій тощо. В основі EVA-синдрому лежить підвищення жорсткості артерій, зниження їх пружно-еластичних властивостей, підвищення швидкості поширення пульсової хвилі, товщини інтимо-медійного комплексу, рівня ендотелінемії (ЕТ-1) та зниження ендотеліязалежної вазодилатації (ЕЗВД). Підвищення жорсткості артерій,

обумовлене зниженням вмісту еластину і збільшенням колагену в стінці судин, а також якісні зміни артеріальної стінки в зв'язку з порушенням ЕЗВД складають суть EVA-синдрому [3, 9, 10].

Метою роботи було підвищення якості лікування хворих на АГ II ступеня шляхом фармакотерапевтичної корекції синдрому раннього судинного старіння (EVA-синдром) за допомогою метаболічних засобів – глутаргіну та тіотриазоліну.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 98 хворих з артеріальною гіпертензією II ступеня у віці $51,3 \pm 2,4$ роки, які були рандомізовані у 3 групи: 1 (контрольна) – 44 (44,8%) хворих, які отримували базову антигіпертензивну терапію (БТ), 2 – 27 (27,6%) хворих, у яких БТ була доповнена тіотриазоліном (БТ+Т), 3 – 27 (27,6%) хворих, БТ яких поєднувалась з глутаргіном (БТ+Г).

В якості БТ використані: інгібітор АПФ (еналаприл, 5–10 мг/добу), тіазидний діуретик (гідрохлоротіазид, 6,25–12,5 мг/добу), блокатор кальцієвих каналів (амлодипін, 5–10 мг/добу), β -адреноблокатор (бісопролол, 5–10 мг/добу) та статин (аторвастатин, 10–40 мг/добу).

Засобами потенціювання тривалої БТ були метаболічні препарати – тіотриазолін та глутаргін. Тіотриазолін призначали по 2 мл 2,5% розчину внутрішньом'язово, двічі на день протягом 10 діб з наступним переходом на таблетовану форму по 100 мг 2 рази на добу (всередину протягом 2 міс). Глутаргін застосовували по 5 мл 4% розчину в 200 мл 0,9% розчину натрію хлориду внутрішньовенно краплинно протягом 10 діб, а в подальшому всередину по 500 мг 3 рази в день протягом 2 міс поспіль.

У обстежених хворих визначали систолічний, діастолічний та пульсовий артеріальний тиск (САТ, ДАТ, ПАТ), індекс жорсткості аорти – ІЖА (за відношенням ПАТ/УО мм рт. ст./мл [8], товщину інтимо-медіального комплексу (ТІМК), пульсову систолічну швидкість кровоплину (ПСШК) та ЕЗВД. Імуноферментним методом досліджували рівень ендотеліну-1 (ЕТ-1).

Статистичну обробку результатів проводили з використанням електронних чотирьохкільцевих таблиць 2×2, статистичних програм SPSS 13.0.

Результати дослідження та їх обговорення

Отримані дані показали, що найбільш частими ознаками в обстежених хворих контрольної групи були головний біль (100%), запаморочення (88,6%), шум у вухах (86,4%), кволість (86,4%), мерехтіння «білих сніжинок» перед очима (72,7%), біль у ділянці серця по типу кардіалгії (65,9%), акцент ІІ тону над аортою (63,6%) та систолічний шум на каротидах (27,3%). У процесі спостереження частина зазначених клінічних симптомів і ознак змінилася в позитивну сторону. Так, головний біль через 12 міс лікування залишився лише у двох хворих, шум у вухах – у чотирьох; по 1 хворому виявили із запамороченням, носовими кровотечами, кардіалгією, серцебиттям. Істотно зменшилося число хворих із мерехтінням «білих сніжинок» перед очима – з 32 (72,7%) до 18 (40,9%) ($p<0,05$).

При поєднанні БТ з тіотриазоліном головний біль через 12 міс після лікування зменшувався і спостерігався у 7,4% хворих, а після лікування глутаргіном – у 3,7% ($p<0,05$). Запаморочення теж зменшувалося – у 7,4% при поєднанні БТ з тіотриазоліном і в 7,6% – при поєднанні БТ з глутаргіном ($p<0,05$), мерехтіння перед очима «білих сніжинок» – відповідно, 18,5% в підгрупі тіотриазоліну і у 14,8% – у підгрупі глутаргіну ($p<0,05$). Істотно зменшувався біль у ділянці серця, який через 12 міс лікування в підгрупі тіотриазоліну утримувався у 7,4%, а після застосування глутаргіну – у 7,8% ($p<0,05$). Кволість у підгрупі тіотриазоліну утримувалась у 7,4%, а в підгрупі глутаргіну – у 8,2% ($p<0,01$). У обстежених хворих глутаргін краще, ніж тіотриазолін, долав серцебиття ($p<0,05$).

Цікавим виявився вплив БТ на динаміку показників складним судинного старіння (табл. 1).

Насамперед дослідили динаміку ІЖА. При цьому виявилось, що до лікування він був на 40% більший, ніж у нормі. У процесі лікування засобами БТ ІЖА зменшився на 30%.

ПАТ до лікування був вищим, ніж у здорових людей, а при проведенні лікування він зменшився на 31,5%. В процесі лікування засобами базової терапії ПСШК зменшилась на 2,1%, а ТІМК – на 6,8%. ЕЗВД була в 1,7 разу меншою ніж у нормі, що вказувало на виражену неспроможність ендотелію до синтезу вазодилатуючих субстанцій. У процесі використання БТ наприкінці лікування ЕЗВД підвищилася на 75,5% і майже повністю нормалізувалася, що розцінено як позитивний наслідок лікування. Рівень сироваткового ЕТ-1 у хворих був у

Таблиця 1

Вплив базової антигіпертензивної терапії на значення показників синдрому судинного старіння у хворих на АГ ІІ ступеня, абс. (Δ %), M±m

Показник	Норма	Хворі на АГ ІІ ступеня	
		до лікування	після лікування (12 міс)
ІЖА, мм рт. ст./мл	0,6±0,03	1,00±0,03	0,70±0,07* (–30,0)
ПАТ, мм рт. ст.	45,2±2,26	78,2±3,9	53,55±2,7* (–31,5)
ПСШК у спокої, см/с	24,8±0,72	27,4±0,81	26,89±0,82 (–2,1)
ТІМК, мм	0,80±0,02	0,88±0,02	0,82±0,01 (–6,8)
ЕЗВД, %	13,85±0,67	7,86±0,83	13,80±0,71** (+75,5)
ЕТ-1, пг/мл	6,98±1,70	19,7±3,2	10,38±2,5* (–48,2)

Примітки: * – $p<0,05$, ** – $p<0,001$ у порівнянні до лікування.

2,8 разу вищий, ніж у нормі, у процесі лікування він зменшився у 1,5 разу – на 47,3%.

Із табл. 2 видно, що тіотриазолін знижує ІЖА на 47,8% ($p<0,001$), глутаргін – на 48,2% ($p<0,001$), тобто практично однаково. При цьому ПАТ у групі тіотриазоліну зменшився на 19,2%, а в групі глутаргіну – на 40,4%. ТІМК зменшилась на 8,1% в обох групах. ПСШК в спокої зменшилась на 10% у групі тіотриазоліну і на 15,7% у групі глутаргіну. ПСШК через 90 с після припинення компресії плечової артерії зменшилась на 10,6% у групі тіотриазоліну і на 28,4% – у групі глутаргіну. Через 12 міс застосування БТ у поєднанні з тіотриазоліном зниження рівня ЕТ-1 становило 52,9% і 49,9% – у групі глутаргіна.

Обидва досліджувані препарати позитивно впливають на ЕЗВД. Так, тіотриазолін через 12 міс лікування збільшував ЕЗВД на 62,3%, а глутаргін – на 15,2%. Отже, стосовно ЕЗВД глутаргін ефективніший. Різниця в 32,9% достовірна.

Отже, у хворих, які тривало отримують антигіпертензивну терапію спостерігається синдром раннього судинного старіння – EVA-синдром, що проявляється збільшенням жорсткості артерій, підвищенням пікової систолічної швидкості кровоплину, пульсового артеріального тиску, збільшенням товщини інтимо-медіального комплексу, підвищенням рівня ендотелінемії, зменшенням ендотеліальної вазодилатації. Отримані результати підтверджують, що ознаки раннього судинного старіння піддаються кращій корекції у відповідь на використання в комплексі з базовою терапією тіотриазоліну та глутаргіну.

Список літератури

1. Доценко С.Я. Структурно-функціональний стан артерій та добові величини артеріального тиску під впливом комплексної антигіпертензивної терапії з тіотриазоліном у хворих на гіпертонічну хворобу /

Таблиця 2

Вплив тіотриазоліну і глутаргіну в поєднанні із базовою антигіпертензивною терапією на синдром судинного старіння у хворих на АГ II ступеня, абс. (Δ %), $M \pm m$

Показник	Норма	БТ+Т (n=27)		БТ+Г (n=27)	
		до лікування	після лікування (12 міс)	до лікування	після лікування (12 міс)
ІЖА, мм рт. ст./мл	0,6 $\pm$ 0,03	0,95 $\pm$ 0,02	0,50 $\pm$ 0,04*** (-47,4)	1,1 $\pm$ 0,04	0,57 $\pm$ 0,02*** (-48,2)
ПАТ, мм рт. ст.	45,2 $\pm$ 2,26	74,36 $\pm$ 3,7	60,05 $\pm$ 3,0** (-19,2)	78,22 $\pm$ 3,9	46,6 $\pm$ 2,3*** (-40,4)
ТІМК, мм	0,80 $\pm$ 0,02	0,87 $\pm$ 0,01	0,80 $\pm$ 0,01*** (-8,1)	0,99 $\pm$ 0,02	0,91 $\pm$ 0,01** (-8,1)
ПСШК у спокої, см/с	24,8 $\pm$ 0,72	30,28 $\pm$ 0,71	27,24 $\pm$ 0,71*** (-10,0)	32,91 $\pm$ 1,4	27,73 $\pm$ 0,75*** (-15,7)
ПСШК через 90 с після припинення компресії, см/с	28,10 $\pm$ 1,05	39,72 $\pm$ 0,89	33,52 $\pm$ 0,77*** (-10,6)	45,73 $\pm$ 1,05	32,73 $\pm$ 0,88*** (-28,4)
ЕТ-1, пг/мл	6,98 $\pm$ 1,70	19,90 $\pm$ 3,4	9,38 $\pm$ 2,44* (-52,9)	20,6 $\pm$ 3,12	10,32 $\pm$ 2,3* (-49,9)
ЕЗВД, %	13,85 $\pm$ 0,67	8,50 $\pm$ 0,82	13,80 $\pm$ 0,74*** (+62,3)	4,2 $\pm$ 1,03	8,2 $\pm$ 1,70* (+95,2)

Примітки: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ у порівнянні до лікування.

- С.Я. Доценко, Т.Г. Шеховцева // Запорізький медичний журнал. – 2010. – Т. 12, № 5. – С. 28–31.
- Осадчий К.К. Бета-адреноблокатори при артеріальній гіпертензії / К.К. Осадчий // Кардиология. – 2010. – Т. 50, № 1. – С. 84–89.
- Нильсон П. Синдром раннього судинного старіння – як його правильно визначити? / П. Нильсон // Артериальная гипертензия. – 2010. – № 4. – С. 68–71.
- Радченко Г.Д. Якість життя пацієнтів з легкою та помірною артеріальною гіпертензією. Зміни під впливом антигіпертензивного лікування / Г.Д. Радченко // Укр. кардіол. журн. – 2008. – № 1. – С. 42–50.
- Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії / Є.П. Свіщенко, А.Е. Багрій, Л.М. Єна та ін.; Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів // Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. 4-те вид., випр. і доп. – К.: ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска», 2008. – 55 с.
- Селюк М.Н. Комбінована антигіпертензивна терапія. Пріоритет сьогодні / М.Н. Селюк, Н.Н. Козачок // Укр. мед. часопис. – 2010. – № 2. – С. 51–52.
- Сіренко Ю.М. Досвід лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією за допомогою вітчизняних препаратів / Ю.М. Сіренко, Г.Д. Радченко // Укр. кардіол. журн. – 2010. – № 1. – С. 27–40.
- Сіренко Ю.М. Пульсовий артеріальний тиск та індекс жорсткості аорти: вплив на прогноз у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які пройшли лікування у спеціалізованому відділенні (Результати 5-річного ретроспективного спостереження) / Ю.М. Сіренко, Г.Д. Радченко, С.М. Кушнір // Артеріальна гіпертензія. – 2009. – № 2. – С. 25–58.
- Nilson P.M. Introduction to Mini-symposium on developmental origins of adult disease / P.M. Nilson, A. Holmäng // J. Internal. Med. – 2007. – Vol. 261. – P. 410–411.
- Nilson P.M. The early life origins of vascular ageing and cardiovascular risk: the EVA syndrome (review) / P.M. Nilson, L. Lurbe, S. Laurent // J. Hypertension. – 2008. – Vol. 26. – P. 1049–1057.

Артериальная гипертензия в сочетании с синдромом раннего сосудистого старения: особенности лечения

Н.Н. Середюк, Н.М. Галюк, М.И. Яворский

РЕЗЮМЕ. Обследованы 98 больных артериальной гипертензией, из которых 44 получали базовую антигипертензивную терапию препаратами первой линии, 27 – антигипертензивную терапию в сочетании с глутаргином, а 27 – с титотриазолином. Полученные результаты подтверждают, что использование метаболических средств титотриазолина и глутаргина с антигипертензивными препара-

тами положительно влияет на упруго-эластические свойства аорты и сосудистой системы, а также замедляет прогрессирование EVA-синдрома.

Ключевые слова: раннее сосудистое старение, артериальная гипертензия, длительная антигипертензивная терапия.

Arterial hypertension in combination with a syndrome early vascular aging: features of treatment

N.M. Seredyuk, N.M. Galyuk, M.I. Yavorskiy

SUMMARY. 98 patients with arterial hypertension were investigated, of whom 44 patients received basic first-line antihypertensive drugs therapy, 27 patients received antihypertensive therapy in combination with Glutarginum and 27 – with Thiotriazolinum. The results confirm that use metabolic Thiotriazolinum and Glutarginum with antihypertensive drugs positively affects elastic properties of aorta and vascular system and slows the progression of EVA-syndrome.

Key words: early vascular aging, hypertension, prolonged antihypertensive therapy.

Адреса для листування:

Надія Михайлівна Галюк

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

76018, Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2

НОВИНИ

Шоколадопрофілактика серцево-сосудистих подій

Применение статинов значительно снижает риск возникновения колоректального рака – такой вывод сделала группа ученых во главе с доктором Томасом Броутоном из Норвичской медицинской школы при Университете Восточной Англии после проведения контролируемого исследования. В указанном исследовании принял участие 101 пациент с диагнозом колоректального рака и 132 добровольца, составивших контрольную группу, которые проходили обследование в гастроэнтерологическом отделении Норвичской университетской больницы. У всех участников исследования была собрана информация относительно применения медицинских препаратов в прошлом.

Результаты показали, что регулярный прием статинов на протяжении как минимум 6 мес снижал риск развития колоректального рака на

57% (относительный риск (ОР) 0,43; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,25–0,80; $p < 0,01$). Этот показатель значительно не изменился после стандартизации по возрасту, полу, индексу массы тела, приему других препаратов и наличию кардиоваскулярных заболеваний и сахарного диабета.

Протекторный эффект статинов повышался при увеличении времени применения препарата. Так, при регулярном использовании статинов на протяжении < 2 лет риск развития колоректального рака снижался на 34%, 2–5 лет – на 62%, > 5 лет – 82%.

Кроме того, риск возникновения указанного заболевания был значительно ниже у лиц, принимавших статины в высоких (ОР 0,19; 95% ДИ 0,07–0,47), чем в низких дозах (ОР 0,51; 95% ДИ 0,21–1,24).

При первичном анализе выявлено, что, кроме статинов, риск возникновения колоректального рака снижали также ацетилсалициловая кислота и

метформин, однако после стандартизации по основным переменным эти данные не подтвердились.

Ученые отметили, что протекторный эффект статинов в отношении колоректального рака находит подтверждение также в доклинических исследованиях с участием животных. В этих экспериментах применение статинов угнетало формирование полипов в толстой кишке и пренеопластических и неопластических повреждений клеток в этой области.

На сегодняшний день причины такого эффекта указанных препаратов остаются до конца не выясненными. По мнению исследователей, он предположительно связан со способностью статинов оказывать влияние на активность HMG-CoA редуктазы – фермента мевалонатного пути, ведущего к образованию холестерина и других терпенов.

*Broughton T. et al. (2012)
BMC Gastroenterology*

УДК 616.831-005.4-036.1-073.43

Е.В. Аносова¹, К.И. Прощаев¹, В.И. Бессарабов², В.В. Кривецкий¹¹НИУ «Белгородский государственный университет», Белгород, Россия²АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», Москва, Россия

Определение сосудистого возраста по толщине комплекса интима-медиа общих сонных артерий как метод выявления пациентов с ускоренными вариантами старения

АННОТАЦИЯ

Обосновано определение сосудистого возраста по толщине комплекса интима-медиа общих сонных артерий. Показано, что этот метод позволяет выявить пациентов с ускоренным темпом старения при полиморбидной патологии.

Ключевые слова:

интима-медиа, сосудистый возраст, ускоренное старение.

Актуальность поисков критериев процесса преждевременного старения сердечно-сосудистой системы (ССС) обусловлена устойчивой мировой тенденцией к увеличению доли лиц старше трудоспособного возраста и особенностями демографической ситуации в странах СНГ. Ведущая роль в развитии возрастных инволютивных изменений в органах и тканях принадлежит ишемии, основной причиной которой в пожилом возрасте являются атеросклеротические изменения артериальных сосудов. Состоянию ССС при старении в контексте полиморбидности, состоянию эндотелия сосудов, влиянию на него эндогенных и экзогенных факторов в последнее время уделяют большое внимание. Исследование экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий с измерением толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) является методом скрининга при доклинических формах атеросклеротического поражения. Ультразвуковое исследование сонных артерий позволяет не только выявить начальные признаки атеросклеротического поражения, но и может служить косвенным признаком наличия коронарного и церебрального атеросклероза, риск развития которого усугубляется наличием патогенетически значимых в его развитии заболеваний – таких, как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД типа 2), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), – и влечет за собой риск развития инсульта и инфаркта. Оценка состояния сосудистой стенки в разных возрастных группах в норме и при заболеваниях, их сочетаниях мало изучены и являются

актуальными как для теоретической терапии, так и в организации профилактического здравоохранения [1–4].

Цель работы – дать морфофункциональную сравнительную характеристику сосудов у практически здоровых лиц разных возрастных групп и у людей с различными соматическими заболеваниями и при их сочетании в контексте процессов преждевременного старения, а также изучить и обосновать возможности применения ТКИМ общих сонных артерий (ОСА) как одного из критериев для оценки сосудистого возраста (СВ) в сравнении с другими методами определения биологического возраста.

Материалы и методы исследования

Клинической базой исследования являлась Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа, где были проанализированы данные обследования 161 пациента. Все пациенты были подразделены на 2 группы: 1 (контроль) – 28 практически здоровых лиц; 2 – 133 пациента, распределенных в зависимости от наличия патологических состояний, их сочетаний и возраста на подгруппы:

2.1 – 23 пациента с выявленной гиперхолестеринемией (ГХС) без сопутствующей патологии,

2.2 – 58 пациентов с изолированным течением АГ на фоне ГХС,

2.3 – 31 пациент с сочетанием АГ, СД типа 2 на фоне ГХС,

2.4 – 21 пациент с сочетанием АГ, ХОБЛ на фоне ГХС.

В ході дослідження проводилось переформування описаних груп. Дані про групи пацієнтів, учасників в дослідженні, представлені в табл. 1.

При відборі пацієнтів для дослідження критеріями включення явилися: згода пацієнта на участь в дослідженні, наявність ГХС по даним біохімічного аналізу крові, есенціальна АГ 1–2 ступені, СД типу 2, ХОБЛ I–II стадії. Из дослідження були виключені пацієнти з симптоматичною АГ, АГ 3 ступені, з нестабільною стенокардією на момент проведення дослідження, інфарктом міокарда, хронічною серцевою недостатністю (ХСН) III і IV функціонального класу за класифікацією NYHA, порушеннями ритму серця (фібриляцією і трепетанням передсердь), геморагічним і ішемічним інсультом в останні 6 міс, ХОБЛ III–IV стадії, декомпенсованим легочним серцем, СД типу 1.

Дослідження брахіоцефальних артерій на екстракраніальному рівні проводили на ультразвукових сканерах PHILIPS IE 33, Vivid 7 датчиками лінійного формату в частотному діапазоні 3–10 МГц. СВ оцінювали з використанням формули для визначення ступеня утолщення по мірі старіння внутрішньої і середньої

оболочок ОСА: $TKIM = (0,009 \cdot \text{возраст}) + 0,116$. Путем преобразования этой формулы получали: $\text{возраст} = (TKIM - 0,116) / 0,009$. СВ оцінювали також за модифікації системи SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) з урахуванням статі, віку, статусу куріння, наявності у пацієнта СД, рівня артеріального тиску, загального холестерину і холестерину ліпопротеїнів високої щільності в сироватці крові.

Результати дослідження і їх обговорення

Отримані дані співвідношення хронологічного віку (ХВ) і СВ за ТКІМ ОСА представлені в табл. 2. Оцінка СВ за ТКІМ в залежності від наявності соматичної патології приведена в табл. 3, а відхилення СВ від ХВ – в табл. 4.

В віковій групі 40–49 років в залежності від наявності поєданої соматичної патології статистично значиме відхилення було виявлено між підгрупами: 1 і 2.1; 2.2 і 2.1; 2.4 і 2.2; 2.4 і 2.3 ($p < 0,001$). Між підгрупами 2.3 і 2.2 статистично значимого відхилення виявлено не було. Порівняльна оцінка показників СВ в віковій групі 50–59 років виявила статистично

Таблиця 1

Характеристика пацієнтів, включених в дослідження

Вікова група	Контрольна			ГХС			АГ, ГХС			АГ, СД, ГХС			АГ, ХОБЛ, ГХС		
	Середній вік	Кількість	Жінки/чоловіки	Середній вік	Кількість	Жінки/чоловіки	Середній вік	Кількість	Жінки/чоловіки	Середній вік	Кількість	Жінки/чоловіки	Середній вік	Кількість	Жінки/чоловіки
40–49	43,3±3,2	10	6/4	43,1±2,6	8	5/3	46,2±2,8	10	9/1	47,0±2,1	2	1/1	48,0±1,4	4	0/4
50–59	54,0±2,8	10	7/3	53,0±3,3	6	2/4	54,2±3,4	23	10/13	55,6±2,6	9	6/3	53,8±3,4	5	0/5
60–69	63,6±3,5	6	3/2	62,5±3,1	4	4/0	62,6±2,4	18	7/11	62,0±1,8	9	6/3	63,6±3,1	9	1/8
70–79	71,5±2,1	2	1/1	74,0±3,7	5	3/2	72,3±1,4	7	3/4	72,7±2,2	11	5/6	73,3±1,4	3	1/2

Таблиця 2

Хронологічний і судинний вік обстежених (за ТКІМ ОСА)

Вікова група	Контрольна		ГХС		АГ, ГХС		АГ, СД, ГХС		АГ, ХОБЛ, ГХС	
	ХВ, років	СВ за ТКІМ, років	ХВ, років	СВ за ТКІМ, років	ХВ, років	СВ за ТКІМ, років	ХВ, років	СВ за ТКІМ, років	ХВ, років	СВ за ТКІМ, років
40–49	43,3±3,2	50,4±1,5	43,1±2,6	65,6±1,2	46,2±2,8	82,1±5,2	47,0±2,1	81,6±1,1	48,0±1,4	125,2±4,1
50–59	54,0±2,8	58,9±1,6	53,0±3,3	80,4±4,0	54,2±3,4	93,4±3,7	55,6±2,6	100,4±2,7	53,8±3,4	120,4±7,9
60–69	63,6±3,5	62,3±3,7	62,5±3,1	79,9±3,4	62,6±2,4	99,6±4,2	62,0±1,8	114,6±2,7	63,6±3,1	124,9±3,1
70–79	71,5±2,1	73,2±8,4	74,0±3,7	96,4±10,7	72,3±1,4	106,7±6,2	72,7±2,2	117,7±5,2	73,3±1,4	127,5±2,3

Таблиця 3

Порівняльна оцінка показника СВ (усл. років) за ТКІМ ОСА в залежності від поєданої патології

Вікова група	Контрольна	ГХС	АГ, ГХС	АГ, СД, ГХС	АГ, ХОБЛ, ГХС	p ₁	p ₂	p ₃	p ₄	p ₅
40–49	50,4±1,5	65,6±1,2	82,1±5,2	81,6±1,1	125,2±4,1	<0,001	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001
50–59	58,9±1,6	80,4±3,9	93,4±3,7	100,4±2,7	120,4±7,9	<0,001	<0,05	>0,05	<0,001	<0,01
60–69	62,3±3,7	79,9±3,4	99,6±4,2	114,6±2,7	124,9±3,1	<0,05	<0,01	<0,01	<0,001	<0,05
70–79	73,2±8,4	96,4±10,7	106,7±6,2	117,7±5,2	127,5±2,3	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05

Примітки: p₁ – достовірність відмінностей між групами з ГХС і контрольною; p₂ – достовірність відмінностей між групами з поєднанням АГ з ГХС і ГХС; p₃ – достовірність відмінностей між групами з поєднанням АГ, СД, ГХС і АГ, ГХС; p₄ – достовірність відмінностей між групами АГ, ХОБЛ, ГХС і АГ, ГХС; p₅ – достовірність відмінностей між групами АГ, ХОБЛ, ГХС і АГ, СД, ГХС.

Таблиця 4

Отклонение СВ по ТКМ ОСА от ХВ

Возрастная группа	Контрольная группа	ГХС	АГ, ГХС	АГ, СД, ГХС	АГ, ХОБЛ, ГХС
40–49	+7,14	+22,45	+35,85	+34,53	+77,16
50–59	+4,98	+27,44	+39,27	+44,89	+66,64
60–69	–1,3	+17,39	+37,01	+52,64	+61,33
70–79	+1,72	+22,44	+34,40	+44,99	+54,20

значимое различие между подгруппами: 1 и 2.1; 2.4 и 2.2 ($p<0,001$), 2.4 и 2.3 ($p<0,01$), 2.2 и 2.1 ($p<0,05$). Между подгруппами 2.3 и 2.2 статистически значимого различия не выявлено. В возрастной группе 60–69 лет статистически значимым было различие СВ между всеми подгруппами: 2.4 и 2.2 ($p<0,001$); 2.2 и 2.1; 2.3 и 2.2 ($p<0,01$); 1 и 2.1; 2.4 и 2.3 ($p<0,05$). В возрастной группе 70–79 лет статистически значимым было различие СВ по ТКМ между подгруппами: 1 и 2.1; 2.4 и 2.2; 2.4 и 2.3 ($p<0,05$). Между подгруппами 2.2 и 2.1; 2.3 и 2.2 статистически значимого различия не выявлено.

Выводы

1. Результаты проведенного исследования позволяют рассматривать изменения эхо-структуры и ТКМ ОСА в качестве чувствительных критериев не только физиологического старения, но и преждевременного старения сердечно-сосудистой системы, вызванного сочетанной терапевтической патологией.

2. Оценка эхо-структуры ТКМ позволяет выявить атеросклеротические изменения на ранних стадиях, когда его толщина не достигла пороговых величин. Изменения сосудистой стенки при сочетанной патологии являются следствием действия ряда факторов, включающих в себя диабетическую, гипертоническую ангиопатию, нестенозирующий атеросклероз и возрастную инволюцию, и позволяют предположить вклад того или иного патологического

процесса (в частности, СД типа 2) в развитие сосудистой ангиопатии.

3. Использование ТКМ ОСА для оценки сосудистого возраста показало, что состояние полиморбидности в терапевтической практике в сравнении с изолированным течением заболеваний в большей мере способствует прогрессированию атеросклероза, значительно увеличивают темпы старения ССС и риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

4. Определение сосудистого возраста с использованием ТКМ ОСА является объективным методом, позволяющим выявить лиц с ускоренным темпом старения при массовых обследованиях, с большой точностью прогнозировать возможность развития неблагоприятных сосудистых событий (инсульт и инфаркт), зависящих от характеристики сосудистой стенки и связанных с преждевременным старением при полиморбидных состояниях.

Список литературы

1. Дзизинский А.А. Артериальная жесткость как новый фактор оценки прогноза артериальной гипертензии / А.А. Дзизинский, К.В. Протасов // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – № 6. – С. 209–215.
2. Carotid ultrasound identifies high risk subclinical atherosclerosis in adults with low framingham risk scores / Eleid M.F., Lester S.J., Wiedenbeck T.L. [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2010. – Vol. 23 (8). – P. 802–808.
3. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / Chambless L.E., Folsom A.R., Clegg L.X. [et al.] // Am. J. Epidemiol. – 2000. – Vol. 151. – P. 478–487.
4. Intima-media thickness in low-risk individuals with effect of rosuvastatin on progression of carotid subclinical atherosclerosis: The METEOR Trial / Crouse J.R. III, Raichlen J.S., Riley W.A. [et al.] // JAMA. – 2007. – Vol. 297 (12). – P. 1344–1353.

Визначення судинного віку по товщині комплексу інтима-медіа загальних сонних артерій як метод виявлення пацієнтів з прискореними варіантами старіння

О.В. Аносова, К.І. Прощаєв, В.І. Бессарабов, В.В. Кривецький

РЕЗЮМЕ. Обґрунтовано визначення судинного віку по товщині комплексу інтима-медіа загальних сонних артерій. Показано, що цей метод дозволяє виявити пацієнтів з прискореним темпом старіння при поліморбідній патології.

Ключові слова: комплекс інтима-медіа, судинний вік, прискорене старіння.

The determination of the vascular age on thickness intima-media general carotid arteries as method of the discovery patients with accelerated variants ageing

E.V. Anosova, K.I. Praschayeu, V.I. Bessarabov, V.V. Krivetskij

SUMMARY. In article is motivated the determination of the vascular age on thickness intima-media general carotid arteries. It is shown that this method allows to reveal the patient with accelerated rate of the ageing at polymorbidity of pathology.

Key words: intima-media, vascular age, accelerated aging.

Адрес для переписки:

Кирилл Иванович Прощаев
НИУ «Белгородский государственный университет»
308015, Россия, Белгород, ул. Победы, 85

Пам'яті Поливоди Сергія Миколайовича

З глибоким сумом сповіщаємо про передчасну кончину професора, доктора медичних наук, видатного вітчизняного кардіолога, нашого великого друга і чудової людини Поливоди Сергія Миколайовича, який раптово помер 17 квітня 2012 року. Йому було 59 років.

Сергій Поливода закінчив з відзнакою лікувальний факультет Запорізького медичного інституту в 1976 році. У 1983 році успішно захистив дисертацію на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за темою «Системна артеріальна гіпертензія у хворих на бронхіальну астму» в Центральному ордену Леніна інституті удосконалення лікарів (Москва). Через 8 років захистив дисертацію на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за темою «Гіпертензивне серце: механізми формування, діагностика, лікування» у науково-дослідному інституті кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска (Київ).

Сергій Миколайович пройшов шлях від доцента, а потім і професора кафедри терапії-2 до ректора Запорізького державного інституту удосконалення лікарів ім. М. Горького. У 1994 році за власним бажанням залишив посаду ректора і з 1995 року працював на посаді завідувача кафедри терапії-2, а потім професора кафедри внутрішніх хвороб № 3 Запорізького державного медичного університету.

Окрім основної роботи Сергій Миколайович брав активну участь у суспільному житті Запоріжжя: його неодноразово обирали депутатом Запорізької міської ради, в якій він очолював постійну комісію з питань охорони здоров'я та соціального захисту. За весь час науково-педагогічної роботи вченим було опубліковано більш ніж 500 наукових робіт, у тому числі 3 монографії. С.М. Поливода є автором 35 винаходів, він підготував одного доктора та 15 кандидатів медичних наук. Був членом двох спеціалізованих вчених рад із захисту докторських та кандидатських дисертацій, членом Президії Правління Українського наукового товариства кардіологів та Робочої групи із серцевої недостатності Українського наукового товариства кардіологів, членом редакційних рад «Українського кардіологічного журналу», «Українського ревматологічного журналу», «Запорізького медичного журналу», журналів «Серце і судини» і «Кровообіг та гемостаз».

У 2001 році за особливі досягнення у розвитку медичної науки і профілактики, діагностики та лікування серцево-судинних захворювань населення України Поливода Сергій Миколайович був нагороджений медаллю Академії медичних наук України імені академіка М.Д. Стражеска «За заслуги в охороні здоров'я». У 2002 році за внесок у розвиток кардіології вченого було нагороджено медаллю Североамериканської асоціації «American Biographical Institute», а його ім'я включено до «Міжнародного довідника видатних керівників» (США). У тому ж році Міжнародним біографічним інститутом (Кембрідж, Великобританія) Сергій Миколайович був включений до списку «2000 видатних вчених 21 століття». У 2003 році за видатні досягнення в кардіології його нагородили знаком пошани Североамериканської асоціації «American Biographical Institute». У 2004 році за результатами наукових досягнень 2003–2004 років його ім'я увійшло до світової енциклопедії видатних вчених «The Contemporary Who's Who». У 2005 році за видатні досягнення в сфері кардіології С.М. Поливода був нагороджений почесною медаллю Американського біографічного інституту «Людина року».

Багаторічна плідна й багатогранна наукова та клінічна діяльність Сергія Миколайовича в царині кардіології та в суміжних областях медицини збагатила науку і практичну охорону здоров'я новими ідеями та результатами, що мають важливе значення, сприяла розробці неординарних шляхів і напрямків, а також модифікації низки методів клінічних досліджень. Обдарований різнобічним розумом, маючи великий досвід роботи і володіючи талантом блискучого оратора, завжди активний, доброзичливий і чуйний, Сергій Миколайович умів не тільки сам швидко і продуктивно працювати, а й стимулювати енергію до роботи у своїх колег та співробітників. Вчений вкладав багато сил і душі в розвиток на кафедрі та у відділеннях обласної лікарні раціональної трудової атмосфери, відповідальності, доброзичливості та взаємної поваги. Особистість С.М. Поливоди, без перебільшення, є знаковою для великої кількості його учнів і послідовників.

Світлий образ Сергія Миколайовича Поливоди завжди збережеться в пам'яті всіх, хто його знав ...

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 імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»

Київ, 04114, вул. Вишгородська, 67

Тел.: (044) 431-05-29, 432-86-77, факс: (044) 432-86-77

e-mail: vadishchuk@ukr.net, vshatilo@ukr.net