

Українська асоціація «Мікроциркуляція, гемореологія, тромбоутворення»

№ 4' грудень 2012 (38)

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 № 11 від 17.12.2012 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. 9,76. Зам. № 242/2.

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

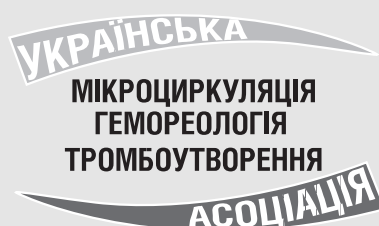
К.М. Амосова, О.Я. Бабак, В.В. Безруков, Г.В. Дзяк, Д.Д. Зербино,
В.М. Коваленко, В.З. Нетяженко, В.Ф. Сагач

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)
Г.А. Ігнатенко	(Україна)
Н.М. Кіпшидзе	(Грузія)
А. Кіряков	(Болгарія)
М.Ю. Коломоєць	(Україна)
М.І. Лутай	(Україна)
В.П. Міщенко	(Україна)
О.М. Пархоменко	(Україна)
Є.В. Ройтман	(Росія)
Ю.М. Сіренко	(Україна)
В.О. Шумаков	(Україна)

Відповідальний секретар

В.О. Іщук



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

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

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

Матеріали друкуються українською,
російською та англійською мовами.
Рукописи рецензуються

ЗМІСТ

О.В. Коркушко, В.П. Пішак В.І. Вернадський і хроноритмічна організація біосфери	5	М.С. Расін Роль рецепторів, які активують проліферацію пероксисом, у фізіології та патології ендотелію	50
Т.В. Талаєва, В.О. Шумаков, В.В. Шишкін, І.М. Горбась Порушення метаболізму як фактор патогенезу гіпертонічної хвороби та її клінічних результатів	12	О.В. Денисюк, В.І. Денисюк Розвиток ендотеліальної дисфункції, ремоделювання судин та дисліпідемії у хворих на нестабільну стенокардію з коморбідною артеріальною гіпертензією	57
Л.С. Вайда, Н.В. Лозинська Структурно-функціональний стан лівих відділів серця, показники добового моніторування артеріального тиску, концентрація натрійуретичного пептиду в плазмі крові та вазодилататорна функція ендотелію у хворих на артеріальну гіпертензію з кардіоваскулярним ризиком різного ступеня	21	Ю.О. Синяченко, Ю.В. Родін, О.В. Синяченко, Т.В. Анікеєва Ендотеліальна дисфункція судин при атеросклерозі артерій та зв'язок з адсорбційними властивостями крові	63
М.А. Оринчак, О.М. Шеремета Вплив антигіпертензивної терапії на стан гемодинаміки у хворих на артеріальну гіпертензію із серцевою недостатністю та інсулінорезистентністю	28	Я.І. Виговська, Р.Ю. Лозинський, Г.В. Макух, Г.Л. Дяків, Л.Б. Чорна, О.Я. Виговська Застосування молекулярно-генетичної діагностики у лікуванні хворих зі спадковою тромбофілією	68
О.М. Ковальова, О.В. Гончарь Ремоделювання міокарда і діастолічна дисфункція лівого шлуночка у хворих з есенційною гіпертензією та ожирінням	35	О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, Ю.В. Гавалко, О.М. Гриб, О.С. Багрій Застосування донатора оксиду азоту L-аргініну при захворюваннях шлунка в літньому віці	72
В.О. Іщук, С.С. Наскалова Зміна реологічних властивостей крові у пацієнтів з метаболічним синдромом при прийомі препарату Ритмокорт	40	С.В. Валуєва Український реєстр «STIMUL»: ефективність різних методів лікування гострих коронарних синдромів з елевацією сегмента ST та прихильність хворих до лікування в постінфарктний період (результати шестимісячного спостереження)	79
С.В. Пакришень, О.М. Килимник Вплив антагоністів кальцію – амлодипіну та димедипіну – на структурно-функціональний стан мікроциркуляторного русла серця при доксорубіциніндукованій кардіоміопатії	45		

СОДЕРЖАНИЕ

О.В. Коркушко, В.П. Пишак В.И. Вернадский и хроноритмичная организация биосферы	5	М.С. Расин Роль рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом, в физиологии и патологии эндотелия	50
Т.В. Талаева, В.А. Шумаков, В.В. Шишкин, И.М. Горбась Нарушения метаболизма как фактор патогенеза гипертонической болезни и ее клинических исходов	12	О.В. Денисюк, В.И. Денисюк Развитие эндотелиальной дисфункции ремоделирования сосудов и дислипидемии у больных с нестабильной стенокардией и коморбидной артериальной гипертензией	57
Л.С. Вайда, Н.В. Лозинская Структурно-функциональное состояние левых отделов сердца, показатели суточного мониторинга артериального давления, концентрация натрийуретического пептида в плазме крови и сосудодвигательная функция эндотелия у больных с артериальной гипертензией и кардиоваскулярным риском разной степени	21	Ю.О. Синяченко, Ю.В. Родин, О.В. Синяченко, Т.В. Аникеева Эндотелиальная дисфункция сосудов при атеросклерозе артерий и связь с адсорбционными свойствами крови	63
М.А. Оринчак, О.М. Шеремета Влияние антигипертензивной терапии на состояние гемодинамики у больных с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью и инсулинорезистентностью	28	Я.И. Выговская, Р.Ю. Лозинский, Г.В. Макух, Г.Л. Дякив, Л.Б. Чорна, О.Я. Выговская Применение молекулярно-генетической диагностики в лечении больных с наследственной тромбофилией	68
О.Н. Ковалева, А.В. Гончарь Ремоделирование миокарда и диастолической дисфункции левого желудочка у больных с эссенциальной гипертензией и ожирением	35	О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, Ю.В. Гавалко, О.Н. Гриб, А.С. Багрий Применение донатора оксида азота L-аргинина при заболеваниях желудка в пожилом возрасте	72
В.А. Ищук, С.С. Наскалова Изменение реологических свойств крови у пациентов с метаболическим синдромом при приеме препарата Ритмокор	40	С.В. Валуева Украинский регистр «STIMUL»: эффективность разных методов лечения острых коронарных синдромов с элевацией сегмента ST и приверженность пациентов к лечению в постинфарктный период (результаты шестимесячного наблюдения)	79
С.В. Пакрышень, Е.Н. Килимник Влияние антагонистов кальция – амлодипина и димеодипина – на структурно-функциональное состояние микроциркуляторного русла сердца при доксорубцининдуцированной кардиомиопатии	45		

CONTENTS

O.V. Korkushko, V.P. Pishak V.I. Vernadskiy and chronorhythmic organization of the biosphere	5	M.S. Racine Role of peroxisome proliferator-activated receptors and endothelium physiology and pathology	50
T.V. Talaeva, V.A. Shumakov, V.V. Shishkin, I.M. Gorbas Metabolic disturbances as the pathogenic factor of essential hypertension and its outcomes	12	O.V. Denisyuk, V.I. Denisyuk Endothelium dysfunction, remodeling of vessels and dyslipidemia in patients with unstable angina and comorbid hypertension	57
L.S. Vayda, N.V. Losynska Structural-functional state of the left heart chambers, 24-hour blood pressure monitoring indices, plasma natriuretic peptide levels and endothelium-dependent vasodilator capacity in the patients with arterial hypertension and cardiovascular risk	21	Yu.O. Syniachenko, Yu.V. Rodin, O.V. Syniachenko, T.V. Anikeeva Endothelial vessel dysfunction in atherosclerosis of arteries and affinity with adsorption blood properties	63
M.A. Orynychak, O.M. Sheremeta Influence of antihypertensive therapy on hemodynamics in hypertensive patients with heart failure and insulin resistance	28	Y.I. Vyhovska, R.Yu. Lozynskiy, G.V. Makukh, G.L. Dyakiv, L.B. Chorna, O.Y. Vyhovska The use of molecular genetic diagnostics in the management of hereditary thromophilia	68
O.N. Kovaleva, A.V. Gonchar Myocardium remodeling and left ventricle diastolic dysfunction in patients with essential hypertension and obesity	35	O.V. Korkushko, V.B. Shatilo, Yu.V. Gavalko, O.N. Gryb, A.S. Bagriy The use of nitric oxide donator L-arginine at stomach diseases in the elderly	72
V.A. Ishchuk, S.S. Naskalova Change of blood rheological properties in patients with metabolic syndrome treated with Rhythmocor	40	S.V. Valueva The Ukrainian registry STIMUL: efficiency of various treatment methods for acute coronary syndromes with ST-segment elevation and adherence to guidelines after myocardial infarction (results of six-month observation)	79
S.V. Pakrishen, O.M. Kylymnyk Effect of calcium, antagonists amlodipine and dimeodipine, on the structural-functional state of the heart microcirculatory system at doxorubicin-induced cardiomyopathy	45		

УДК 57:165.745(091)

О.В. Коркушко¹, В.П. Пішак²¹ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ²Буковинський державний медичний університет, Чернівці

В.І. Вернадський і хроноритмічна організація біосфери

АНОТАЦІЯ

Викладено значення робіт академіка В.І. Вернадського у розумінні механізмів хроноперіодичної організації біологічних систем. Визначено роль біологічних ритмів у розвитку біосфери як планетарного явища.

Ключові слова:

В.І. Вернадський, біологічні ритми, динамічна рівновага біосфери.

Президентом України відповідно до Указу № 972/2011 від 11 жовтня 2011 року постановлено з метою вшанування пам'яті геніального вченого, видатного громадського діяча, організатора та першого президента Української академії наук академіка Володимира Івановича Вернадського відзначити у 2013 році 150-річчя від дня його народження.

Володимир Іванович Вернадський народився в Санкт-Петербурзі 28 лютого (12 березня за новим стилем) 1863 року. Його батько Іван Васильович, нащадок українських козаків, був професором економіки в Києві, а його мати Ганна Петрівна – дочкою українського дворянина. У 1868 році сім'я Вернадських переїхала до Харкова. У 1873 році Володимир став першокласником Харківської класичної гімназії. У 1876 році після повернення родини Вернадських у Санкт-Петербург він вступив до Першої Санкт-Петербурзької гімназії. У 1885 році закінчив фізико-математичний факультет Петербурзького університету. У 1890 році став приват-доцентом кафедри мінералогії Московського університету. У 1897 році захистив докторську дисертацію в Петербурзькому університеті. У 1898–1911 роках – професор Московського університету. В.І. Вернадський був видатним природодослідником, мислителем та суспільним діячем ХХ ст. Один із засновників та перший президент Української академії наук (тепер – Національна академія наук України). В коло його інтересів входили геологія, кристалографія, мінералогія, радіогеологія, геохімія, біологія та філософія. Він – засновник науки біогеохімії. Діяльність В.І. Вернадського справила величезний вплив на розвиток наук про Землю, а також на становлення і розвиток Академії наук СРСР (тепер – Російська академія наук).

Починаючи з 1908 року В.І. Вернадський (в той час професор Московського університету) постійно проводив величезну роботу з організації експедицій і створення

лабораторної бази щодо пошуку і вивчення радіоактивних мінералів. З 1920 по 1921 рік був ректором Таврійського університету в Сімферополі. У період з 1922 по 1926 рік працював у Празі та Парижі, читав лекції в Сорбонні, працював у Музеї природної історії та в Інституті Кюрі, де досліджував паризій – речовину, що була помилково прийнята за новий радіоактивний елемент. У 1927 році організував в Академії наук СРСР відділ «живої речовини». Проте термін «жива речовина» він вживав у значенні сукупності живих організмів біосфери. Ним було обґрунтоване вчення про біосферу та ноосферу.

Вчений є засновником школи біогеохімії. З 1927 року до самої смерті В.І. Вернадський займав посаду директора біогеохімічної лабораторії при Академії наук СРСР. Ним було сформовано вчення про геохімічні процеси на поверхні Землі та участь живих організмів у становленні біосфери. Був учителем цілої плеяди вчених-геохіміків. У 1943 році «за багаторічні видатні роботи в галузі науки і техніки» до 80-річчя з дня народження його було удостоєно Сталінської премії I ступеня.

Про велике значення науково-суспільної діяльності В.І. Вернадського свідчать численні установи і об'єкти його імені:

- Інститут геохімії та аналітичної хімії ім. В.І. Вернадського РАН;
- Таврійський національний університет ім. В.І. Вернадського в Сімферополі;
- Інститут загальної та неорганічної хімії ім. В.І. Вернадського Національної академії наук України;
- Державний геологічний музей ім. В.І. Вернадського РАН;
- При Президії РАН працює Комісія з розробки наукової спадщини академіка В.І. Вернадського;
- підлідні гори в Східній Антарктиді;
- Українська антарктична станція «Академік Вернадський»;

- Національна бібліотека Академії наук України в Києві;
- Всеросійський конкурс юнацьких дослідних робіт ім. В.І. Вернадського;
- станція метро у Москві;
- вулиці і проспекти в ряді міст (Москва, Сімферополь);
- бульвар у Києві.

Академіка В.І. Вернадського в рівній мірі вважають своїм співвітчизником як в Росії, так і в Україні.

У наукових працях В.І. Вернадського сформульовано учення про геохімічні процеси на поверхні Землі та участь живих організмів у становленні біосфери [9–14].

У працях В.І. Вернадського вирішувалися питання виникнення і еволюції біосфери [14]. Вчений довів, що в процесі розвитку органічного світу формувалася єдина система взаємодії живої речовини з геохімічною матерією [10]. Визначальним було також геніальне передбачення участі живої речовини біосфери у важливих геохімічних функціях: газовій, кисневій, окиснювальній, кальцієвій, відновлювальній, концентраційній та ін., які були не хаотичними, а чітко підпорядкованими космічним ритмам [13].

Чинникам навколишнього середовища властиві космічні ритми, чіткі фотоперіодичні процеси: зміна дня і ночі, тривалості фотоперіодизму, сезонна ритмічність, ритми сонячної активності тощо. Ці флуктуації мають визначену, усталену в часі тривалість. Живі істоти впродовж еволюції зазнають постійного впливу довкілля. Процеси адаптації живої матерії невід'ємні від підпорядкованості неперервним змінам зовнішніх умов.

Для збереження сталості організму ритмічна структура його системи має забезпечувати певну пристосованість, узгодженість, лабільність щодо існування в мінливих умовах довкілля [7, 8, 41]. Спадковість організмів, як досить консервативний елемент, повинна мати запас індивідуальних характеристик щодо адаптаційних механізмів.

Завдяки сонячній радіації – основному джерелу тепла на нашій планеті, у далекому минулому змогла зародитися органічна матерія, яка в процесі еволюції досягла тих меж досконалості, які ми спостерігаємо в природі.

Фотоперіодизм – явище географічне, яке залежить від географічної широти місцевості. Чергування світла і темряви є одним з визначальних стимулів розвитку рослин і певної частини тварин, переходу їх до репродукції. Наголошується, що навіть світло від Місяця, інтенсивність якого не перевищує 0,2 лк, може зумовлювати фотоперіодичний ефект. Фази місячного циклу впливають на добові коливання рівня мелатоніну (МТ) – регулятора біологічних ритмів [43]. Фотоперіодизм має велике значення для характеру територіального розподілу рослин і тварин. У процесі природного добору види генетично закріпили інформацію про довжину дня.

Температура, освітленість, припливи і відпливи також належать до первинних періодичних чинників. Реакція на сезонні зміни освітленості характеризується низкою фотоперіодичних реакцій, які значною мірою визначають межі поширеності окремих видів.

Реакції живих істот, що зазнають дії цих чинників, залежать від ступеня досконалості адаптацій організму, який тим вищий, чим давніша ця адаптація, чим відповідніша корекція між організмом і середовищем існування. Встановлено, що навіть незначне збільшення (на 0,1%) сонячної енергії модифікує геном/епігеном людини і спричиняє зміни, які скорочують тривалість життя. Разом з тим ця енергія здатна покращувати зміни в геномі, які підвищують адаптованість до навколишнього середовища [51]. Вважають, що цей квантово-механічний ефект подібний до механізму фотосинтезу чи опосередкований гормонами, цитокінами і хемокінами. Адаптивні реакції організмів на первинні періодичні чинники подібні у тварин різних груп.

В.І. Вернадський зазначав, що «явища життя і явища мертвої природи, якщо їх розглядати з планетарної точки зору, є проявами єдиного процесу». Він стверджував, що жива речовина є нерозривною складовою земної кори і активно впливає на неї, змінюючи її. Еволюцію живої природи не можна розглядати поза еволюцією цілісного космосу [12].

Розвиваючи таку взаємозалежність, вчений писав «... оскільки простір і час як абсолютні чинники матеріального світу були задіяні у всі періоди перетворення Всесвіту, то в масштабі нашої планети вони є споконвічною структурою матеріального світу Землі і мали свої абсолютні властивості задовго до появи і розвитку живої матерії. Звідси незаперечно, що уже перші форми живої речовини і примітивні живі істоти були «вписані» в основні закони просторово-часових взаємин, і тому ці закони стали абсолютними чинниками пристосування живої матерії до зовнішнього світу» [9, 11].

Спираючись на світоглядні висновки В.І. Вернадського, відомий російський фізіолог П.К. Анохін (1968) зазначив «... жива матерія, яка «вписалася» в уже готову просторово-часову систему світу, не могла не віддзеркалити на собі її властивості, її архітектуру, якщо тільки ці властивості стосувалися основної ознаки живої матерії – виживання» [5]. І тому основу будь-якого фізіологічного процесу становлять біологічні ритми, а фізіологічні дослідження мають ґрунтуватися на просторово-часовому принципі у тісній взаємодії із середовищем існування.

Поява в живій речовині здатності до саморегуляції стала першим рушійним чинником розвитку систем, який супроводжував усі етапи передбіологічного і соціального розвитку матерії [6].

У науковому доробку В.І. Вернадського фундаментальне положення займає біогеохімічне формування біосфери як космопланетарного явища – сукупності живих організмів та середовища їхнього існування. Причому це не просте поєднання взаємодії двох складових, а інтегральні переходи одного явища в інше. Зокрема, у першому біогеохімічному принципі таких взаємин зазначається, що геохімічна енергія живої речовини біосфери зазнає максимального прояву. Згідно з іншим принципом функціонування біосфери максимально збільшує біогенну геохімічну енергію ті складові живої речовини, які мають більшу здатність до виживання. З

позицій сучасного положення про мікроеволюційні процеси такі переваги мають не окремі особини, а складні надорганізмові рівні організації – популяції. Принципи функціонування біосфери, висунуті В.І. Вернадським, трактують як закон Вернадського–Бауера.

Академіку В.І. Вернадському належить науково обґрунтована ідея про біологічний час. Основою механізмів пристосування живих істот до умов навколишнього середовища є біологічні ритми.

Циклічні зміни клімату зумовлені періодичними астрономічними явищами: обертання Землі навколо своєї осі зумовлює ритми припливів, обертання Землі навколо Сонця визначає зміну пори року.

Найбільш істотне для живої природи явище на Землі – зміна дня і ночі, світла і темряви. Зовнішні (екзогенні) та внутрішні (ендогенні) чинники мають чітку взаємозумовленість і підпорядкованість першим. Зміна циклів світлової (денної) і темної (нічної) фотоперіодичності, несуттєві цикли (наприклад, геомагнітні) знаходять віддзеркалення в біологічних зрушеннях амплітуди та фазності ритму, їхньої тривалості тощо. Останнім часом набула поширення концепція хроному, згідно з якою біологічні системи закономірно організовані у часі і генетично детерміновані, але перебувають під модифікуючим впливом навколишнього середовища.

Циркадіанна ритмічність цілої низки функцій залежить від сезону року, рівня сонячної активності, добового періодизму та ін. Геомагнітна діяльність, яка також підпорядкована сонячній та галактичній активності, може бути маркером циклічних змін, що виникають у біосфері. У відповідь на дію світла пігментні клітини нижчих хребетних здатні перерозподіляти пігмент. Пігментна система безхребетних амфібій виконує важливу роль у процесах адаптації організму до умов довкілля. Ступінь просторово-часової організації зовнішніх структур клітини, за участі яких відбувається взаємодія організму із середовищем існування, характеризує і ступінь відкритості живої системи. У свою чергу відкритість системи залежить від розвитку живої системи, характеру взаємодії середовища існування і організму, що розвивається [27].

Живий організм є складною автономною системою, відносно незалежною від чинників навколишнього середовища, але пов'язаною з ним через регульований обмін речовин [16]. Автономність і цілісність організмів постійно контролюється і підтримується на всіх рівнях організації [18]. Клітинні та молекулярні складові біологічного годинника живих істот утворені, як принципи механізму відліку біологічного часу. Вони забезпечують часовий континуум індивідуального організму як гарантію його біологічної та фундаментальної цілісності [28]. Тому в основі будь-якого фізіологічного дослідження лежить просторово-часовий підхід.

Одним з основних первинних періодичних чинників є світло. Це чітко простежується в усіх живих організмах – від найпростіших до людини. Його компонентами виступають інтенсивність, довжина хвилі, ступінь поляризації, спрямованість і тривалість. Світло є визначальним у забезпеченні біологічних ритмів – добових, місячних, сезонних.

Фізіологічні та біохімічні процеси як складові життєдіяльності організму становлять чітко скоординовану систему біологічних ритмів, від субклітинного до організменного рівня [2]. Ця система зазнає постійного корегування змін, які відбуваються як в організмі, так і в довкіллі. Здатність організму адекватно відповідати на різні екзогенні та ендогенні стимули шляхом перебудови біоритмів характеризує сталість людського організму і здоров'я людини [4].

Ритми, період яких становить 24 год або близький до цієї величини, називають добовими, або циркадними, вони властиві багатьом тваринам і рослинам. Проте переважають ритми, що відхиляються від тривалості доби, вони отримали назву циркадіанних (тривалістю від 20 до 28 год).

Циркадні ритми – це ендогенно опосередковані 24-годинні цикли поведінкової та фізіологічної активності людини. Проте тривалість власних біоритмів організму зазнає відхилень як у бік меншої величини, ніж 24 год, або, навпаки, більш тривалої за 24 год, тобто величина має певні відхилення від тривалості доби на Землі. Так, внутрішній циркадіанний ритм у рослин становить 23–28 год, а у тварин – 23–25 год. Такий ритм отримав назву циркадіанного (близького до добового). Останнім часом чітко обґрунтована генетична природа циркадіанних ритмів [4, 51].

Тривалість періоду від 0,5 до 20 год називають ультрадіанним ритмом. Період, частота і фаза є складовими взаємодії біоритмів, які забезпечують функціональну залежність [1]. Поряд з цим існують навколотижневі коливання: циркасеptанні (довжина періоду відповідає 7 ± 3 доби); циркадисептанні (14 ± 3 доби); циркавігінтанні (21 ± 3 доби); циркатригінтанні (30 ± 3 доби) і циркануальні ритми (близько 1 року).

Зазначимо, що в основу класифікації біологічних ритмів залежно від довжини періоду покладено геофізичні цикли, які супроводжували життя на Землі від початку його виникнення, тому такі ритми зумовлені еволюційно та носять адаптивний характер. Таким ритмам, як циркадіанний, циркатидальний (навколоприливний), циркатригінтанний (навколомісячний) і циркануальний (навколорічний), властива стабільність характеристик і прояв на всіх рівнях організації живої матерії.

Сезонні біологічні ритми, що зумовлені фотоперіодом, забезпечують синхронізацію циклів індивідуального розвитку з відповідними сезонами. Навіть у рослин, що розмножуються вегетативно, тривалість світлового дня визначає співвідношення між сезонними змінами і накопиченням запасних речовин. В одних тварин сезон розмноження детермінується фотоперіодом (нерест у риб, дозрівання гонад у птахів) і зміна фотоперіоду зумовлює зміну періоду розмноження. В інших тварин несприятливий для активного життя сезон спричиняє діапаузу (тривалу зупинку розвитку, часткове пригнічення основного чи стандартного обміну у комах чи нижчих хребетних за нестачі енергії, температурах вище нуля). І в таких випадках вирішального стимулювального значення набуває фотоперіод.

Усі діапаузи характеризуються дуже низькою інтенсивністю метаболізму, відносно повною неадекватністю,

запрограмованим комплексом біохімічних пристосувань, які забезпечують виживання без води і без їжі [47]. Крім рослин, фотоперіод може змінювати розміри та морфологію також у тварин.

Запропоновано декілька моделей автономних генераторів ритму. На роль головних водіїв ритмів людського організму претендують супрахізматичні ядра (СХЯ) переднього гіпоталамуса та шишкоподібна залоза (ШЗ).

Синтез МТ шишкоподібною залозою пригнічується світловим чинником, проте циркадіанний мелатоніновий ритм не є пасивною відповіддю на умови довкілля. У ссавців, як і інших видів хребетних, ритм синтезу МТ контролюється ендogenous пейсмейкером – СХЯ гіпоталамуса, в яких ритмічно змінюється активність нейронів. Обидва ці утворення через сітківку ока реагують на освітленість. Отже, МТ – основний месенджер ендogenous ритмів, що генеруються СХЯ, і одночасно коректор ендogenous ритмів відносно екзogenous. Так здійснюється модуляція внутрішніх ритмів із зовнішніми хроноперіодичними впливами. Роль МТ як регулятора біологічних ритмів універсальна для всіх живих організмів – від одноклітинних до ссавців, а також у рослин.

За даними багатьох досліджень встановлено, що ШЗ і передній гіпоталамус і, зокрема, СХЯ беруть участь у циркадіанних ритмах нирок [37, 42, 52].

Неузгодженість біологічних ритмів (стрес, вплив солей важких металів, зміна фотоперіоду та ін.) призводить до явищ десинхронізації, зокрема ренального, за якого гармонійно функціонуючі ритмічні системи організму стають хаотичним нагромадженням не пов'язаних між собою процесів. Це підтверджено на молекулярно-генетичному рівні [41]. Так, циклічний ритм функціонування дистальних сегментів нефрона (дистальні звивисті каналці, з'єднувальні каналці і кортикальні збиральні каналці) супроводжується циклічним ритмом експресії великої кількості генів, які визначають різнопов'язані з гомеостазом функції нирок процеси [51]. У клітинах зазначених каналців виявлено чіткі осциляції експресії генів, які контролюють циклічні процеси: *clock*, *bmal1*, *npas2*, *per*, *cry nrl1*, *par b*, *Zip*, та транскрипційних чинників – *dlbp*, *hlf* і *tef*. Ці результати підтверджують факт генетичного контролю циркадіанної ритміки та участь молекулярного годинника в корекції функції нирок [32, 35, 36, 41].

Негативний вплив тривалого освітлення на самок щурів перед вагітністю доведено тим, що в їхніх нащадків у 21–40-денному віці виникали морфометричні та біохімічні зміни в нейронах кори (збільшення розмірів клітин Пуркінє, підвищення в їхній цитоплазмі концентрації РНК) [15].

У наших дослідженнях встановлено, що природні циркадіанні зміни освітленості і модифікації хроноперіодизму призводять до значних порушень циркадіанного ритму внутрішньоядерних процесів синтезу білків у нейронах СХЯ та стану цитоскелета цих клітин [30, 31, 38].

Таким чином, у нормальному фізіологічному стані організму відбувається відносна синхронізація коливальних процесів. Неузгодженість між екзogenous і ендogenous чинниками чи формування патологічного процесу спричиняє явища десинхронізації [34].

Порушення циркадіанної ритмічності розвивається у процесі старіння людини і тварин [37]. Переважаючими віковими змінами обумовлено зниження амплітуди і зменшення здатності ендogenous ритмів синхронізуватися з періодичними процесами довкілля. Знижується чутливість циркадіанних систем до зовнішніх часових датчиків [4, 29]. Порушення циркадіанних ритмів призводить до зниження процесів життєдіяльності, розумової і фізичної працездатності, зменшення стійкості до стресових чинників та спричиняє передчасне старіння [33, 39].

Важливе значення біологічних ритмів у забезпеченні нормальної життєдіяльності організму визначило появу таких галузей досліджень, як хронобіологія та хрономедицина [1, 2, 5, 6]. Встановлено, що порушення біологічних ритмів, зокрема добових, призводять до зниження ефективності процесів життєдіяльності, погіршення розумової та фізичної працездатності, порушень сну, зниження стійкості до стресів і спричиняють розвиток захворювань [4, 18, 26, 27].

У низці досліджень визначено, що при старінні закономірно порушуються біологічні ритми різних систем організму, що відіграє важливу роль у розвитку вікової патології [4, 5, 16, 31, 40].

Важливе значення у забезпеченні нормальної життєдіяльності організму мають біологічні ритми серцево-судинної системи (ССС), порушення яких можуть зумовлювати розвиток захворювань ССС і часто є першими ознаками патології, що розвивається [17, 19, 20]. Так, встановлено, що зниження потужності коливань ритму серця в діапазоні частот від 0,03 до 0,4 Гц (варіабельність ритму серця – ВРС) характерне для ішемічної хвороби серця (ІХС) і дозволяє прогнозувати розвиток інфаркту міокарда [45, 46, 55]. В процесі старіння закономірно знижується ВРС, що свідчить про порушення регуляції ССС і може бути причиною патології ССС [21, 24, 44, 49].

Одним з найважливіших біологічних ритмів організму, у тому числі й ССС, є добовий (циркадіанний) ритм, що забезпечує адаптацію організму до змін геофізичних чинників протягом доби. Цей ритм є ендogenous, однак у нормі він синхронізований зі зміною дня й ночі. Порушення цієї синхронізації (десинхронізація) призводить до несприятливих змін в організмі, знижує його життєздатність, зменшує резерви адаптації. У людей похилого віку значно знижується амплітуда добових ритмів ССС, часто розвивається їхня десинхронізація [22, 24, 25, 53]. Відомо, що важливу роль у механізмах розвитку патології ССС відіграє вегетативна нервова система (ВНС). Так, високий симпатичний тонус зумовлює підвищення артеріального тиску (АТ) і може призводити до розвитку ішемії міокарда у пацієнтів з коронарним атеросклерозом. Порушення добових ритмів активності ВНС, зокрема підвищення симпатичного тону в нічний час доби, призводять до інверсії добового ритму АТ і до нічного піку частоти епізодів ішемії міокарда у пацієнтів з ІХС [54].

В проведених в Інституті геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України дослідженнях встановлено, що з віком відбуваються закономірні зміни регуляторних, циркадіанних, ультра- й інфрадіанних ритмів ССС [3,

21–23, 25, 29, 44, 50]. При цьому ступінь вікових змін різних ритмів неоднаковий. Найбільшою мірою при старінні порушуються добові ритми. З віком знижується амплітуда регуляторних ритмів ССС (ВРС) в усіх частотних діапазонах спектра, зменшується їхня фрактальна розмірність. Зниження амплітуди й потужності коливань ритму серця в діапазоні низьких і високих частот свідчить про зменшення регуляторних впливів на синусний вузол серця симпатичної й парасимпатичної ланок ВНС.

При старінні розвивається вегетативний дисбаланс, який проявляється відносною перевагою симпатичного тону на тлі вираженого ослаблення парасимпатичних і барорефлекторних регуляторних механізмів. Внаслідок цього зменшується стійкість людей похилого віку до стресових впливів – фізичного та психоемоційного навантаження, гіпоксії.

У людей похилого віку розвиваються явища десинхронізації, про що свідчать значне зниження амплітуди добових ритмів ССС, випереджальне зрушення фази добових ритмів, їхня десинхронізація (в 30% випадків) та інверсія (в 7% випадків).

Механізми порушень добових ритмів ССС при старінні пов'язані з віковими змінами вегетативної регуляції, активності симпатоадреналової системи та енергетичного метаболізму. Зниження амплітуди добових ритмів ССС з віком вірогідно корелює зі зменшенням амплітуди добових ритмів тону парасимпатичної нервової системи, циркадних коливань секреції катехоламінів та енергетичного метаболізму.

В основі вікових змін усіх вивчених добових ритмів лежить зниження мелатонінсекретуючої функції епіфіза [48, 56, 57], про що свідчать такі факти:

1. Значне зниження нічної продукції МТ з віком.

2. Значне зниження амплітуди добових ритмів ЧСС, АТ, температури тіла, споживання кисню, вегетативного тону у людей похилого віку з низькою нічною продукцією МТ.

3. Відновлення ритму МТ у людей похилого віку зі зниженою мелатонінсекретуючою функцією епіфіза (за допомогою введення МТ) сприяє нормалізації добових ритмів ССС, вегетативного тону та енергетичного метаболізму.

Для усунення порушень добових ритмів ССС у людей похилого віку можна використовувати введення препаратів мелатоніну та епіталаміну, завдяки чому підвищується амплітуда добових ритмів температури тіла, ЧСС і АТ та відновлюється вегетативний баланс. Особливий інтерес в цьому плані мають результати експериментальних досліджень [4, 29], в яких було доведено, що призначення пептидного препарату епіталаміну (екстракту з епіфіза тварин) не тільки збільшує тривалість життя тварин, а й попереджає розвиток пухлинного процесу. В умовах клініки доведено значущість цього препарату для уповільнення старіння та підвищення стійкості до стресу. Тому епіталамін зараз розглядають як геропротектор.

Дані, наведені вище, свідчать, що академік В.І. Вернадський є видатним вченим, який вніс величезний вклад у розвиток різних галузей науки, насамперед біогеохімії, котра продовжує успішно розвиватись і нині.

Спираючись на фундаментальні праці В.І. Вернадського, можна стверджувати, що хроноперіодика є однією з визначальних властивостей живої системи незалежно від рівня її організації – від клітинного до біосфери. Біологічні ритми забезпечують гомеостаз, динамічну рівновагу і процеси адаптації у біологічних системах.

Список літератури

1. Аврунин А.С. Роль биоритмов в разбросе данных динамического исследования красной крови на предоперационном этапе / А.С. Аврунин, В.Н. Хрулев // Клини. лаб. диагностика. – 2006. – № 4. – С. 44–47.
2. Алякринский Б.С. Биологические ритмы и организация жизни человека в космосе / Б.С. Алякринский. – М.: Наука, 1983. – 248 с.
3. Анализ variability ритма сердца в клинической практике (Возрастные аспекты) / О.В. Коркушко, А.В. Писарук, В.Б. Шатило, В.Ю. Лишневская и др. – К., 2002. – 192 с.
4. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения / В.Н. Анисимов. – СПб: Наука, 2003. – 438 с.
5. Анохин П.К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса / П.К. Анохин. – М.: Наука, 1968. – 28 с.
6. Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем / П.К. Анохин. – М.: Наука, 1975. – 447 с.
7. Биологические ритмы / Под ред. Ю. Ашоффа. – М.: Мир, 1984. – 756 с.
8. Биологические часы / Пер. с англ. под ред. С.Э. Шноля. – М.: Мир, 1964. – 453 с.
9. Вернадский В.И. Записки об изучении живого вещества с геохимической точки зрения / В.И. Вернадский // Изв. Рос. АН. Сер. 6 – 1921. – Т. 15, № 1–18. – С. 120–123.
10. Вернадский В.И. Эволюция видов и живое вещество / В.И. Вернадский // Природа. – 1928. – № 3. – С. 227–250.
11. Вернадский В.И. Биогеохимические очерки / В.И. Вернадский – М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1940. – 250 с.
12. Вернадский В.И. О геологических оболочках Земли как планеты / В.И. Вернадский // Изв. АН СССР. Сер. геогр. и геофиз. – 1942. – № 6. – С. 251–262.
13. Вернадский В.И. Химическое строение биосферы Земли и ее окружение / В.И. Вернадский. – М.: Наука, 1965. – 374 с.
14. Вернадский В.И. Проблемы биогеохимии / В.И. Вернадский – М.: Наука, 1980. – 320 с.
15. Влияние длительного непрерывного освещения самок крыс на показатели развития мозга их 40-дневного потомства / Б.Я. Рыжковский, И.В. Николаева, Р.В. Учакина [и др.] // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 2009. – Т. 147, № 1. – С. 8–11.
16. Гилберт С. Биология развития: в 3 т. / С. Гилберт. – М.: Мир, 1994.
17. Заславская Р.М. Хронодиагностика и хронотерапия заболеваний сердечно-сосудистой системы / Р.М. Заславская. – М.: Медицина, 1991. – 319 с.

18. Жегунов Г.Ф. Природа жизни и бессмертия: теория, гипотезы, философия / Г.Ф. Жегунов. – Х.: Эспанда, 2011. – 368 с.
19. Комаров Ф.И. Суточный ритм физиологических функций у здорового и больного человека / Ф.И. Комаров, Л.В. Захаров, В.А. Лисовский. – Л.: Медицина, 1966. – 200 с.
20. Комаров Ф.И. Хронобиология и хрономедицина / Ф.И. Комаров, С.И. Рапопорт. – М.: Триада X, 2000. – 488 с.
21. Коркушко О.В. Анализ вегетативной регуляции сердечного ритма на различных этапах индивидуального развития человека / О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, Т.В. Шатило // Физиология человека. – 1991. – Т. 17, № 2. – С. 31–39.
22. Коркушко О.В. Изменения барорефлекторной регуляции сердечно-сосудистой системы при старении / О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, О.Н. Гирина // Укр. кардіол. журн. – 1994. – № 5–6. – С. 10–15.
23. Коркушко О.В. Пинеальная железа: пути коррекции при старении / О.В. Коркушко, В.Х. Хавинсон, В.Б. Шатило. – СПб: Наука, 2006. – 204 с.
24. Коркушко О.В. Суточные ритмы изменений функционального состояния сердечно-сосудистой системы и вегетативной регуляции при старении / О.В. Коркушко, А.В. Писарук, В.Ю. Лишневская // Журн. АМН Украины. – 2002. – Т. 8, № 1. – С. 180–190.
25. Коркушко О.В. Циркадные ритмы кардиореспираторной системы при старении / О.В. Коркушко, А.В. Писарук, Н.Д. Чеботарев // Клин. геронтология. – 2000. – Т. 6, № 7–8. – С. 6–12.
26. Нейроэндокринна регуляція хроноритмів функцій нирок у ссавців / В.П. Пішак, Р.Є. Булик, І.І. Заморський [та ін.]. – Чернівці: Медакадемія, 2005. – 166 с.
27. О взаимозависимости структурно-пространственной организации клеток и различного уровня их метаболической активности / Ю.Н. Королев, М.В. Гусев, В.С. Соина, Г.И. Эль-Регистан // Синергетика. – 2001. – № 4. – С. 266–278.
28. Окунева Г.Н. Суточный ритм газообмена и кровообращения человека / Г.Н. Окунева, Ю.А. Власова, Л.Т. Шевелева. – Новосибирск: Наука, 1987. – 250 с.
29. Пептидные препараты тимуса и эпифиза в профилактике ускоренного старения / О.В. Коркушко, В.Х. Хавинсон, Г.М. Бутенко, В.Б. Шатило. – СПб: Наука, 2002. – 202 с.
30. Пішак В.П. Десинхроноз как проявление нейрогуморальной дисрегуляции шишковидной железы / В.П. Пішак. – Анатомо-хірургічні аспекти дитячої гастроентерології: Матеріали. 3-го наук. симпозіуму (Чернівці, 20 квітня 2012 р.). – Чернівці, 2012. – С. 146–152.
31. Пішак В.П. Вплив модифікацій фотоперіоду на цитометричні характеристики нейронів супрахіазматичного ядра гіпоталамуса / В.П. Пішак, Д.А. Василенко, Р.Є. Булик // Фізіол. журн. – 2010. – Т. 56, № 2. – С. 233–234.
32. Пішак В.П. Молекулярно-генетичні маркери циркадіанних ритмів за фізіологічних умов (огляд літератури та власні дослідження) / В.П. Пішак, Р.Є. Булик // Буковинський мед. вісн. – 2010. – Т. 14, № 2(54). – С. 12–19.
33. Пішак В.П. Молекулярно-генетичні механізми регуляції функції шишкоподібної залози як біологічного годинника / В.П. Пішак, Р.Є. Булик // Пробл. старения и долголетия. – 2012. – Т. 21, № 3. – С. 305–310.
34. Пішак В.П. Супрахіазматичні ядра гіпоталамуса – провідні ендокринні осцилятори / В.П. Пішак, Р.Є. Булик // Патологія. – 2011. – Т. 8, № 2. – С. 7–14.
35. Пішак В.П. Участь мелатоніну в генетичній та гормональній регуляції функцій жіночої репродуктивної системи / В.П. Пішак // Міжнар. ендокринол. журн. – 2012. – Т. 7, № 2. – С. 122–125.
36. Пішак В.П. Участь пептидів шишкоподібної залози у забезпеченні функцій фотоперіодичної системи головного мозку та нирок (огляд літератури і власні дослідження) / В.П. Пішак, Р.Є. Булик, І.І. Заморський // Буковинський мед. вісн. – 2012. – Т. 16, № 3 (63), ч. 2. – С. 67–71.
37. Пішак В.П. Центральні механізми циркадіанних ритмів ссавців / В.П. Пішак, Р.Є. Булик. – Чернівці: Медуніверситет, 2009. – 320 с.
38. Пішак В.П. Шишкоподібна залоза – головний ендокринний синхронізатор добового періодизму / В.П. Пішак, Р.Є. Булик // Інтегративна антропологія. – 2011. – № 2 (18). – С. 32–37.
39. Причины преждевременной общебиологической деградации человека, пути ее предупреждения и решения проблемы здоровья с позиции санокреатологии / Ф.И. Фурдуй, В.К. Чокинэ, В.Ф. Фурдуй, Г.А. Вуду // Фізіол. журн. – 2011. – Т. 57, № 5. – С. 88–90.
40. Халберг Ф. Временная координация физиологических функций / Ф. Халберг. – В кн.: Биологические часы. – М.: Мир, 1964. – С. 475–509.
41. Шишкоподібна залоза і хроноритми функцій нирок. Вплив стресу та солей важких металів / В.П. Пішак, Р.Є. Булик, В.Г. Висоцька [та ін.] / За ред. В.П. Пішака. – Чернівці: Медуніверситет, 2008. – 406 с.
42. Шишкоподібна залоза: патоморфологія, патологічна фізіологія, фармакологія / В.П. Пішак, Р.Є. Булик, І.І. Заморський, С.С. Ткачук. – Чернівці, 2012. – 264 с.
43. Arendt J. Melatonin, circadian rhythms, and sleep / J. Arendt // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 343, N 15. – P. 1114–1116.
44. Autonomic control of cardiac chronotropic function in man as a function of age: assessment by power spectral analysis of heart rate variability / O.V. Korkushko, V.B. Shatilo, Yu.I. Plachinda, T.V. Shatilo // J. Auton. Nerv. Syst. – 1991. – Vol. 32, N 2. – P. 191–198.
45. Cowan M.J. Effects of gender and age on heart rate variability in healthy individuals and in persons after sudden cardiac arrest / M.J. Cowan, K. Pike, R.L. Burr // J. Electrocardiol. – 1994. – Vol. 27. – P. 1–9.

46. Frequency-domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction / J.T. Bigger, J.L. Fleiss, R.C. Steinman et al. // *Circulation*. – 1992. – Vol. 85. – P. 164–171.
47. Hochachka R.-A. Biochemical adaptation / R.-A. Hochachka, G.N. Somero. – Oxford Univ. Press, 2002. – 466 p.
48. Karasek M. Melatonin, human aging, and age-related diseases // *Experimental Gerontology*. – 2004. – V. 39, N 11–12. – P. 1723–1729.
49. Korkushko O.V. Changes in heart rhythm power spectrum during human aging / O.V. Korkushko, J. Kaukenas // *Aging*. – 1991. – Vol. 3, N 2. – P. 177–179.
50. Korkushko O. Peptide preparations from thymus and pineal gland may be used for slowing-down of accelerated human aging / O. Korkushko, V. Khavinson, V. Shatilo // Abstracts of the 3rd European Congress of Biogerontology (November 8–11, 2002, Florence) // *Biogerontology*. – 2002. – Vol. 3. – Suppl. 1. – P. 65.
51. Lowell W.E. The effect of solar cycle on human lifespan in the 50 United States: Variation in light affects the human genome / W.E. Lowell, G.E. Davis // *Med. Hypotheses*. – 2010. – Vol. 75, N 1. – P. 17–25.
52. Molecular clock is involved in predictive circadian adjustment of renal function / A.U. Zuber, G. Centeno, S. Pradervand [et al.] // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. – 2009. – Vol. 106, N 38. – P. 16523–16528.
53. Naylor E. Circadian Rhythm Alterations with Aging / E. Naylor, P.C. Zee // *Sleep Medicine Clinics*. – 2006. – Vol. 1, N 2. – P. 187–196.
54. Reproducibility in Circadian Rhythm of Ventricular Premature Complex / G.A. Lanza, M.C. Cortelessa, A.G. Rebuzzi [et al.] // *Am. J. Cardiol*. – 1990. – Vol. 66. – P. 1099–1106.
55. RR variability in healthy, middle-age persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction / J.T. Bigger, L.F. Fleiss, R.C. Steinman et al. // *Circulation*. – 1995. – Vol. 91. – P. 1936–1943.
56. Sleep disorders and melatonin rhythms in elderly people / I. Haimov, M. Laudon, N. Zisapel [et al.] // *British Medical Journal*. – 1994. – Vol. 309. – P. 167–169.
57. Touitou Y. Alteration with aging of the endocrine and neuroendocrine circadian systems in humans / Y. Touitou, E. Hans // *Chronobiol. Int*. – 2000. – Vol. 17. – P. 369–390.

В.И. Вернадский и хроноритмичная организация биосферы

О.В. Коркушко, В.П. Пишак

РЕЗЮМЕ. Изложено значение работ академика В.И. Вернадского в понимании механизмов хроно-периодической организации биологических систем. Определена роль биологических ритмов в развитии биосферы как планетарного явления.

Ключевые слова: В.И. Вернадский, биологические ритмы, динамика равновесия биосферы.

V.I. Vernadskiy and chronorhythmic organization of the biosphere

O.V. Korkushko, V.P. Pishak

SUMMARY. This paper examines the significance of V.I. Vernadskiy's works for understanding of the mechanisms of chronoperiodic organization of the biological systems as well as the role of biological rhythms in the development of biosphere as a planetary phenomenon.

Key words: V.I. Vernadsky, biological rhythms, dynamic balance of the biosphere.

Адреса для листування:

Олег Васильович Коркушко

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

04114, Київ, вул. Вишгородська, 67

УДК 616-12-008.331.1-008.939.155-036-092

Т.В. Талаева¹, В.А. Шумаков¹, В.В. Шишкин², И.М. Горбась¹¹Национальный научный центр «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» АМН Украины, Киев²Одесский национальный медицинский университет

Нарушения метаболизма как фактор патогенеза гипертонической болезни и ее клинических исходов

АННОТАЦИЯ

Цель исследования – определение наличия и механизмов связи между артериальной гипертензией (АГ) и системными метаболическими нарушениями проатерогенного характера при гипертонической болезни (ГБ), а также возможности устранения метаболических нарушений при проведении антигипертензивной терапии.

В исследовании принимали участие 54 пациента с ишемической болезнью сердца и 64 человека, отобранных методом случайной выборки. Определяли САД и ДАД, чувствительность к инсулину, важнейшие показатели обмена липидов, липопротеинов и глюкозы, выраженность системного воспаления и оксидантного стресса, интенсивность проатерогенной и иммуногенной модификации липопротеинов крови. У всех обследованных с ГБ установлено закономерное сочетание АГ с системным воспалением и активацией свободнорадикальных реакций, метаболическими нарушениями типа атерогенной дислипидемии, инсулинорезистентности, с атерогенной и иммуногенной модификацией липопротеинов. Проведение антигипертензивной терапии не сопровождалось устранением нарушений метаболизма даже при полном восстановлении контроля АД. АГ и нарушения системного метаболизма при ГБ имеют единую патогенетическую основу, поэтому лечение больных должно предусматривать нормализацию не только АД, но и провоспалительного и прооксидантного статуса, системного метаболизма.

Ключевые слова:

гипертоническая болезнь, артериальная гипертензия, атерогенез, воспаление, оксидантный стресс, метаболизм, модификация липопротеинов.

Гипертоническая болезнь (ГБ) относится к числу важнейших факторов риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), и ее распространенность, тяжесть клинического течения, частота развития основных конечных точек типа инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, сердечной недостаточности (СН) и кардиальной смерти при ГБ увеличены в 2–3 раза. Остается общепризнанным, что основой проатерогенного действия ГБ является повышенное артериальное давление (АД). Показано, что атеросклеротическое поражение характерно только для сосудов с давлением крови, превышающим 100 мм рт. ст., хотя остальные механизмы атерогенеза типа липидных, гуморальных и гормональных факторов действуют в равной степени на все отделы сосудистого русла. Резкое повышение риска кардиальных явлений отмечено при повышении систолического АД более 160 и диастолического АД – более 104 мм рт. ст., и даже мягкое возрастание АД является фактором риска развития ИБС и ИМ [31]. В связи с этим в 2003 г. Joint

National Committee on High Blood Pressure предложил понятие «предгипертензии», наличие которой сопровождается трехкратным возрастанием риска развития ИБС [22, 30].

Ряд важных аспектов патогенеза ГБ остается дискуссионным. Не решен вопрос, в какой степени повреждение органов-мишеней, развитие ИБС и ИМ при ГБ являются прямым следствием артериальной гипертензии (АГ) [14], и ее значимость как самостоятельного фактора кардиоваскулярного риска не является общепризнанной. В ряде исследований антигипертензивная терапия у лиц с ГБ приводила к умеренному, но достоверному снижению риска развития инсульта, но не ИБС и ИМ. Это означает, что АГ нельзя рассматривать как единственный или ведущий фактор, посредством которого ГБ приводит к развитию ИБС и ее тяжелых последствий. Показано, что, у пациентов с ГБ, которые умерли от ИМ, прижизненно отмечалось более низкое АД, чем у лиц, умерших от уремии, инсульта или застойной СН [10].

Установлено, що частота розвитку ІМ при ГБ в 2,5 і в 4 рази вище у осіб з високої, ніж нормальної і низької, активністю ренина плазми відповідно при сопоставимих величинах АД [6] навіть після урахування рівня холестерину (ХС), курення, вік, вмісту глюкози [4]. Крім того, зменшення частоти розвитку кінцевих точок і маси лівого шлуночка у осіб з ГБ значно виражені при застосуванні інгібіторів ренін-ангіотензинової системи (РАС) або блокаторів рецепторів ангіотензину II (А II), ніж бета-адреноблокатора атенолола при рівному гіпотензивному ефекті. Це означає, що активація РАС при ГБ викликає пряме проатерогенне діє, незалежне від змін АД [12].

Відсутність прямої залежності між рівнем АД і вираженістю кардіоваскулярного ризику підтверджено в дослідженні з участю 1109 осіб з ГБ. На протязі 4,5 років спостереження ризик розвитку кінцевих точок достовірно не відрізнявся у осіб в 4 квартилях розподілу середнього АД, але був значно підвищений у осіб в 2 верхніх квартилях центрального пульсового тиску [15]. В інших дослідженнях тільки воно, але не тиск в плечовій артерії вважалося достовірним предиктором кардіоваскулярного ризику і незалежним фактором ризику розвитку атеросклерозу [23]. Ця залежність визначається не стільки величиною пульсового тиску, пік якого не перевищує рівня систолічного АД, скільки підвищенням жорсткості стінки артерій в результаті розвитку в ній запалення і метаболічних порушень, які є наслідком раннього атеросклеротичного ураження.

Показано, що ГБ поєднується з розвитком хронічного системного запалення і запалення безпосередньо в судинній стінці і у гіпертензивних осіб відзначається підвищений як плазменний, так і тканинний рівень цитокінів фактора некрозу опухолі α (ФНО- α), інтерлейкіна-6 (ІЛ-6) [7] і С-реактивного протеїну (СРП) [3]. Аналіз даних, отриманих при дослідженні 41 особи з ГБ, дозволив встановити наявність незалежної зв'язки між пульсовим тиском, вмістом СРП і сумарною товщиною інтими-медіи сонних артерій (СІМТ) як маркера початкового атеросклерозу [12].

Відсутність прямої залежності між рівнем АД, розвитком ІБС і її кінцевих точок свідчать про дані ряду великих клінічних досліджень. Показано, що при нелікованій ГБ від 50 до 65% осіб помирають від застої СН і тільки 10–12% – від наслідків ІБС. При довготривалому спостереженні 458 подібних осіб з 212 летальних ішемічних ІБС була причиною смерті не більше ніж в 20% випадків. В той же час у лікованих осіб з ефективним контролем АД основною причиною летального ішемічного ІБС був ІМ, і він відзначався в 40–42% випадків. Ці дані означають, що антигіпертензивна терапія значно знижувала ризик розвитку ускладнень підвищеного АД, зокрема – інсульту, застої СН, тоді як ризик летального ішемічного ІБС при цьому навіть зростає, незважаючи на ефективний контроль АД [4].

Відміння в значимості ГБ і АГ як факторів розвитку і прогресування ІБС відчутливо проявилось при

проведенні антигіпертензивної терапії препаратами різних класів. В багатьох дослідженнях показано переважний протекторний ефект на кардіоваскулярні ішемічні наслідки інгібіторів РАС в порівнянні з блокаторами бета-адренорецепторів [13]. В дослідженні LIFE лозартан (блокатор рецепторів А II) значно ефективніше зменшував тяжкість клінічного перебігу і частоту летальних ішемічних наслідків у осіб з ГБ в порівнянні з атенололом при рівній антигіпертензивній ефективності [9]. В KYOTO HEART Study, в яке був включений 3031 пацієнт з неконтрольованою АГ, доповнення вальсартану (блокатора рецепторів А II) до стандартної терапії сприяло зменшенню кількості кінцевих точок на 46% на протязі 3,27 років спостереження, і цей ефект відчутливо дисоціювався з помірною антигіпертензивною ефективністю лікування [33].

У спонтанно-гіпертензивних мишей (СГК) тільки інгібітори АПФ і блокатори рецепторів А II зберігали функцію ендотелію, запобігали гіпертрофії міокарда і стінки судин. В той же час бета-адреноблокатори атенолол і карведилол не викликали подібного діє при сопоставимому гіпотензивному ефекті [36]. Застосування епросартану у СГК впродовж 28 тижнів супроводжувалося значним зменшенням частоти летальних ішемічних наслідків, інфільтрації міокарда макрофагами, збереженням функції лівого шлуночка на фоні тільки помірної (на 16%) зниження АД [5].

Відсутність прямої зв'язки між рівнем АД у осіб з ГБ, тяжкістю її перебігу і значимістю як фактора ризику розвитку і прогресування ІБС є наслідком того, що АГ закономірно розвивається в поєднанні з іншими факторами кардіоваскулярного ризику і діє в комплексі з ними [17]. Хоча порогом АГ вважається АД, перевищує 140/90 мм рт. ст. (130/80 мм рт. ст. у осіб з СД), в ряду досліджень показано ефект антигіпертензивної терапії, починаючись при більш низькому тиску, але при наявності супутуючих факторів ризику [29]. В той же час при відсутності додаткових факторів ризику лікування осіб з прегіпертензивним рівнем тиску (між 120/80 і 139/89 мм рт. ст.) не поєднувалося з зменшенням частоти летальних ішемічних наслідків на протязі 12,8 років спостереження [25].

В 2005 г. група експертів (Hypertension Writing Group, HWG) запропонувала нове визначення ГБ, в якому вона розглядається як «прогресуючий кардіоваскулярний синдром, виникаючий в результаті діє комплексу взаємопов'язаних причин». Це означає, що діагностику ГБ слід проводити не ізольовано по наявності АГ, але при її поєднанні з іншими факторами кардіоваскулярного ризику. Більше того, вказується, що «...ранні маркери синдрому присутні ще до того, як відзначається підвищений тиск крові, і тому діагноз ГБ не може встановлюватися тільки по наявності підвищення АД над якоюсь-то пороговою величиною. Розвиток кардіоваскулярної патології і ураження нирок можуть виникати при тиску крові на рівні, який ще не розглядається як патологічний» [37]. Експерти HWG вважають, що пацієнт

может считаться гипертензивным независимо от стабильного уровня АД, но при наличии транзиторных его повышений в сочетании с хотя бы одним фактором кардиоваскулярного риска. В результате интегральное значение этого риска может возрастать практически в 20 раз при том же уровне АД, но с учетом других факторов [28]. Поэтому в диагностике и лечении ГБ необходимо учитывать не только уровень АД, но и наличие других сопутствующих факторов риска [39].

Сочетание АГ при ГБ с другими факторами отмечается с высокой закономерностью, и примерно у половины всех лиц с АГ установлено наличие инсулинорезистентности (ИР) [32], признаков системной эндотелиальной дисфункции и хронического субклинического системного воспаления [35]. Более того, многие исследователи рассматривают не АГ, а метаболический синдром (МС) в целом, в котором она является одним из компонентов и важнейшим фактором кардиоваскулярного риска. При исследовании 350 женщин с ГБ подгруппа с сочетанием АГ и МС характеризовалась значительно более тяжелым профилем риска, прежде всего, большей интенсивностью системного воспаления и более выраженной дисфункцией эндотелия, а также меньшей эффективностью терапии [32]. В экспериментальных условиях развитие АГ у мышей с моделью МС происходило в комплексе с повышением содержания в крови триглицеридов (ТГ), глюкозы и инсулина, что свидетельствует о наличии у этих нарушений единой патогенетической основы [38].

Связь между уровнем АД и факторами кардиоваскулярного риска, которые являются компонентами МС, показана в исследовании с участием 258 женщин. Распространенность МС прогрессивно возрастала при повышении АД, достигая в каждой последовательной тертиле САД 10,5; 15,1 и 58,1%, ДАД – 9,3; 23,3 и 54,7%, а количество компонентов МС было наибольшим в 3-й тертиле относительно двух первых. При отсутствии АГ распространенность МС у лиц с избыточной массой тела и ожирением была низкой [16].

Существенную роль в сочетании АГ с метаболическими факторами кардиоваскулярного риска играет ожирение как одно из важнейших проявлений МС. Установлено, что для большинства лиц с ГБ характерно наличие ожирения, а АД возрастает практически линейно в диапазоне индекса массы тела (ИМТ) от 16 до 35 кг/м² [20]. Эта связь в значительной мере определяется снижением уровня адипонектина в крови, который обладает антигипертензивным, противовоспалительным и инсулинсенситизирующим действием [19]. Установлено, что гипoadипонектинемия является независимым фактором риска АГ и, независимо от ИМТ, ИР и сахарного диабета (СД), сочетается с дисфункцией эндотелия [18]. В популяционном исследовании с участием более 2800 лиц в течение 5 лет в 70 случаях развилась ГБ, предиктором которой был сниженный уровень адипонектина в крови, и в нижней тертиле его концентрации риск развития ГБ был повышен в 3 раза [8]. При исследовании 568 жителей Китая у лиц с АГ уровень адипонектина был достоверно снижен (на 16%; 9,7 в сравнении с 11,5 мкг/мл) [20].

Установлено частое сочетание повышенного АД и ИР как эксперименте с SGK, так и у лиц с ГБ [27]. При исследовании 1106 лиц с ГБ без диагноза СД 2-го типа или ИБС, получающих эффективную антигипертензивную терапию, нарушенную толерантность к глюкозе определяли в 41% случаев, у 67% из этих пациентов отмечен нормальный уровень глюкозы в крови натощак [21]. Еще более высокая распространенность нарушенной толерантности к глюкозе, достигающая 51%, характерна для нелеченной АГ [24].

Предполагают, что связь между АГ и ИР в значительной степени определяется воспалительной природой ГБ с активацией матриксных металлопротеиназ (ММПs) в стенке микрососудов, в тучных клетках (тканевых базофилах) и лейкоцитах, что приводит к отщеплению мембранных рецепторов. Показано, что у SGK возрастание протеазной активности клеток крови и сосудистой стенки сочеталось со значительным уменьшением плотности рецепторов инсулина, развитием ИР, повышением уровня глюкозы и гликозилированного гемоглобина в крови. Блокада ММПs устраняла эти эффекты в сочетании со снижением АД [11].

Однако до настоящего времени положение о патогенетической взаимосвязи гипертензии, системного воспаления и метаболических нарушений при ГБ имеет в основном теоретический, а в ряде случаев и гипотетический характер. В клинической практике доминирует положение об АГ как если не единственном, то ведущем факторе ГБ, определяющем ее значение как одного из важнейших факторов риска развития кардиоваскулярной патологии. Уровень АД остается основой диагностики и критерием эффективности лечения больных с ГБ, несмотря на то, что этот принцип может значительно снижать эффективность предупреждения развития ИБС и ее конечных точек.

Все сказанное послужило основанием для проведения исследования, целью которого явилось определение закономерности сочетания АГ, системных метаболических нарушений и возрастания проатерогенного потенциала крови, а также возможных механизмов их сочетанного развития.

Материалы и методы исследования

Клинический фрагмент исследования был выполнен с участием 54 пациентов с ИБС после перенесенного ИМ, 34 из них находились на лечении в отделении острого ИМ и восстановительной терапии Института кардиологии им. Н.Д. Стражеско, 20 – в отделении кардиоревматологии Одесской областной больницы. Все больные получали стандартную терапию с включением статинов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторов рецепторов А II. Больных обследовали при поступлении в отделение через 10–12 дней после развития ИМ. Второй фрагмент исследования проведен с участием 64 лиц, отобранных методом случайной выборки из неорганизованной популяции городского населения. У всех исследованных лиц определяли уровень систолического и диастолического АД, системную чувствительность к инсулину по результатам подкожного инсу-

линового теста (ПИТ), важнейшие показатели обмена липидов, липопротеинов (ЛП) и глюкозы. О выраженности системного воспаления судили по концентрации в крови СРП и активности моноцитов (МЦ) крови, которую оценивали по содержанию в них малонового диальдегида (МДА). Выраженность оксидантного стресса оценивали по содержанию в крови МДА и активности каталазы. Интенсивность проатерогенной модификации ЛП крови определяли путем биотестирования плазмы с помощью культуры мышинных макрофагов (ММ). Содержание в них ХС после инкубации с плазмой рассматривали как показатель содержания в крови модифицированных ЛП низкой плотности (ЛПНП, ТГ – ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП). Активность иммунного воспаления определяли по содержанию в крови циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), а уровень в них ХС и ТГ рассматривали как результат включения в их состав ЛПНП и ЛПОНП в качестве аутоантигенов. Детально принцип проведения исследований и использованные методические подходы описаны в опубликованной ранее работе [2].

Результаты исследования и их обсуждение

Из 54 больных 35 составили 1-ю группу, которая характеризовалась наличием ГБ, диагноз которой устанавливали по показателям АД или по применению антигипертензивной терапии; 19 пациентов без ГБ составили 2-ю группу (группу сравнения). Средние показатели АД у больных 1-й группы равнялись $143,3 \pm 2,14 / 92,2 \pm 1,91$ мм рт. ст., у лиц 2-й группы – $117,8 \pm 4,01 / 76,6 \pm 2,89$ мм рт. ст.

Для больных 1-й группы были характерны достоверно более выраженные нарушения метаболического статуса. Содержание общего ХС было в среднем на 21% ($p < 0,01$), ТГ – на 26% ($p < 0,01$) больше, чем у обследованных без ГБ. Уровень ХС ЛП высокой плотности (ЛПВП) оставался сопоставимым в обеих группах, но отношение ТГ/ХС ЛПВП как показатель дислипидемии было больше в среднем на 30% ($p < 0,01$). Более выраженным было снижение чувствительности к инсулину: реакция по глюкозе при проведении ПИТ у пациентов с ГБ оставалась на уровне 11% нормальной, тогда как у лиц без ГБ она сохранялась на уровне 21% ($p < 0,05$). Более выраженное снижение чувствительности к инсулину в 1-й группе подтверждалось наличием более высокого содержания в крови HbA1c (на 21% ($p < 0,001$)) и свободных жирных кислот (СЖК) (на 17%, на уровне тенденции).

Отмечены также существенные различия в активности системного воспаления и свободнорадикальных реакций. У пациентов 1-й группы на 58% более значимо ($p < 0,01$) возросло содержание СРП, на 18% ($p < 0,02$) – содержание МДА в МЦ, на 14% ($p < 0,05$) выше был уровень МДА в плазме крови, на 90% ($p < 0,001$) – активность АПФ. При сочетании ИБС и ГБ отмечена также более выраженная атерогенная и иммуногенная модификация ЛП крови: уровень ХС в ММ после инкубации с плазмой повысился на 15% ($p < 0,05$), а уровень ТГ – на 27% ($p < 0,01$) более выражено, чем у пациентов без сопутствующей ГБ. Концентрация ЦИК в крови у пациентов 1-й группы была

большей на 24% ($p < 0,02$), содержание в них ХС и ТГ как показателя иммуногенности соответственно ЛПНП и ЛПОНП – больше на 14 и 6% на грани с достоверностью в сравнении с изменениями, отмеченными у больных 2-й группы.

Отличия в изменениях исследованных показателей у больных обеих групп не определялись наличием АГ, о чем свидетельствовало отсутствие корреляционной зависимости между показателями давления, системного метаболизма и чувствительности к инсулину. В то же время содержание СРП в крови достоверно коррелировало как с систолическим АД ($r = 0,37$), так и с отношением ТГ/ХС ЛПВП ($r = 0,37$), содержанием модифицированных ЛПНП ($r = 0,30$) и ЛПОНП ($r = 0,33$), свидетельствуя о прямой связи интенсивности воспаления как с уровнем АД, так и проатерогенными нарушениями спектра ЛП крови. Аналогичная зависимость отмечена также между интенсивностью оксидантного стресса (содержанием МДА в плазме) и систолическим АД ($r = 0,28$), выраженностью модификации ЛПНП ($r = 0,21$) и ЛПНП ($r = 0,21$). Более выраженные метаболические нарушения у больных 1-й группы отмечены как на фоне АГ, так и при ее отсутствии. У пациентов 1-а подгруппы (19 больных) в результате эффективной антигипертензивной терапии был достигнут контроль АД, и систолическое АД в среднем равнялось $137,8 \pm 2,22$, диастолическое АД – $86,7 \pm 2,36$ мм рт. ст.; у пациентов 1-б подгруппы (16 больных) сохранялась АГ, и систолическое АД равнялось $148,9 \pm 2,61$, диастолическое АД – $97,8 \pm 1,47$ мм рт. ст. Однако показатели метаболизма липидов, ЛП и глюкозы, чувствительности к инсулину, активности воспаления и перекисного окисления липидов (ПОЛ), атерогенной и иммуногенной модификации ЛП крови были практически идентичными у пациентов 1-й группы в обеих подгруппах (рис. 1).

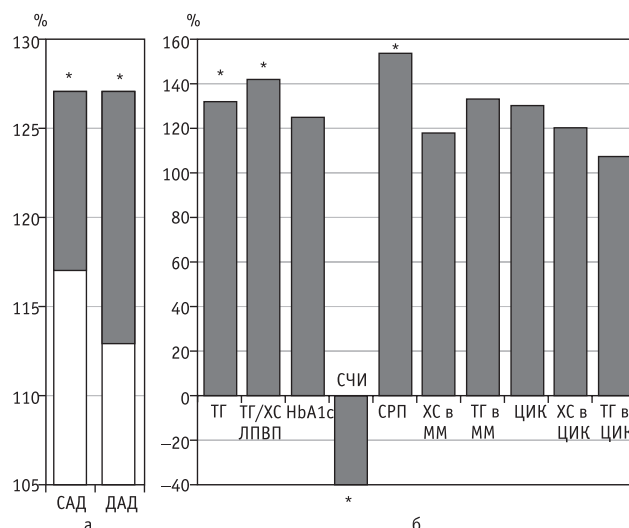


Рис. 1. а – уровень САД и ДАД у пациентов с ГБ, перенесших ИМ, в подгруппах с наличием АГ (весь столбик) и при ее отсутствии (светлая часть столбика) в результате эффективной антигипертензивной терапии; б – сопоставление исследованных показателей у пациентов с ГБ, перенесших ИМ, в подгруппах с наличием АГ (весь столбик) и при ее отсутствии (светлая часть столбика) в результате эффективной антигипертензивной терапии.

Таким образом, результаты клинического фрагмента исследований свидетельствуют о том, что при сочетании ИБС с ГБ отмечается значительно более выраженная активация РАС, системного воспаления и оксидантного стресса, наблюдаются более серьезные нарушения метаболического статуса, проатерогенной и иммуногенной модификации ЛП крови независимо от наличия АГ. Эти данные означают, что основой проатерогенного действия ГБ являлся не столько повышенный уровень АД, сколько в значительной мере независимые от него изменения системного метаболизма, входящие в патогенез ГБ.

Второй фрагмент исследования проведен с участием 64 лиц, отобранных методом случайной выборки, 33 (51,6%) из них с АД в пределах нормальных значений составили контрольную группу (1-ю группу), во 2-ю группу вошел 31 (48,4%) пациент с ГБ. В этой группе лица, нелеченные или леченные неэффективно, составили подгруппу с АГ (подгруппа 2-а, 15 больных), леченные эффективно вошли в подгруппу с нормальным АД (подгруппа 2-б, 16 больных).

В группе пациентов с ГБ (2-я) в целом среднее значение систолического АД было на 28% выше, чем у лиц контрольной группы, и составило $150,2 \pm 4,15$ в сравнении с $133,4 \pm 3,10$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), диастолическое АД было выше на 19% ($90,1 \pm 1,76$ против $75,4 \pm 1,43$ мм рт. ст.; $p < 0,001$). Наличие АГ у больных 2-й группы отмечалось в закономерном сочетании с нарушениями метаболизма, активацией воспаления и свободнорадикальных процессов. Отчетливо увеличенным было содержание в крови ТГ (на 30%; $p < 0,01$) и ХС ЛПОНП (на 29%; $p < 0,01$) в сочетании со сниженным уровнем ХС ЛПВП (на 16%; $p < 0,01$). В результате отношение ТГ/ХС ЛПВП было увеличено в сравнении с лицами контрольной группы на 58% ($p < 0,001$), содержание СЖК в крови – на 22% ($p < 0,001$) на фоне отсутствия достоверных изменений содержания в крови общего ХС и ХС ЛПНП.

Проатерогенные изменения обмена ЛП крови у больных 2-й группы сочетались с нарушениями метаболизма углеводов. Хотя уровень глюкозы в крови не претерпевал достоверных изменений, содержание гликозилированного гемоглобина (HbA1c) было большим на 46% ($p < 0,01$). Развитие выраженного провоспалительного и прооксидантного статуса у пациентов с ГБ проявлялось значительно большим содержанием в крови СРП (на 63%; $p < 0,001$) и МДА (на 48%; $p < 0,001$). Сочетание АГ, метаболических нарушений и провоспалительных сдвигов у этих больных в значительной степени определялось возрастанием активности РАС, о чем свидетельствовало повышенная на 61% ($p < 0,001$) активность АПФ в крови. У больных с ГБ и АГ (подгруппа 2-а) среднее значение систолического АД равнялось $157,9 \pm 4,10$ мм рт. ст., диастолического АД – $92,8 \pm 1,63$ мм рт. ст., тогда как у лиц подгруппы 2-б (при эффективной антигипертензивной терапии) систолическое АД было равным $123,9 \pm 3,45$ мм рт. ст., диастолическое АД – $80,6 \pm 3,73$ мм рт. ст. и достоверно не отличались от их уровня в группе сравнения. В подгруппе 2-а системные нарушения метаболического, провоспалительного и прооксидантного статуса количественно и качественно были

сопоставимые с теми, которые отмечались у исследованных 2-й группы. На 24% ($p < 0,01$) выше в сравнении с данными контрольной группы (1-я) было содержание в крови ТГ и ЛПОНП, на 37% – отношение ТГ/ХС ЛПВП ($p < 0,001$), на 16% ($p < 0,02$) ниже – содержание ХС ЛПВП. Концентрация HbA1c в крови лиц 2-а подгруппы превышала контрольное значение на 50% ($p < 0,001$), содержание СРП – на 52% ($p < 0,001$), содержание МДА – на 48% ($p < 0,001$), активность АПФ – на 56% ($p < 0,001$) (рис. 2).

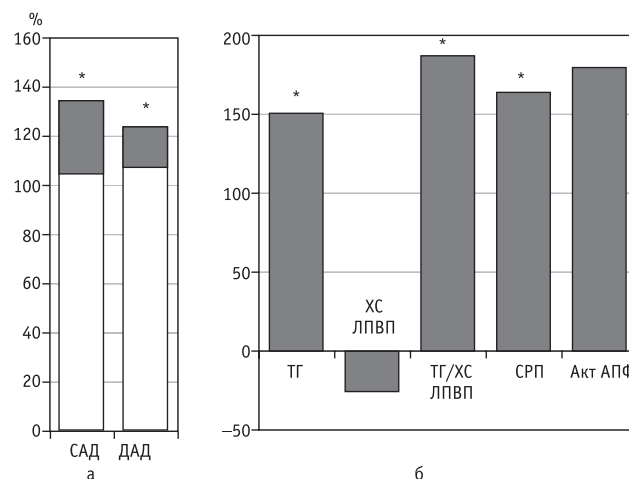


Рис. 2. а – уровень САД и ДАД в исследованной выборке у лиц с ГБ в подгруппах с наличием АГ (весь столбик) и при ее отсутствии (светлая часть столбика) в результате предшествовавшей эффективной антигипертензивной терапии; б – сопоставление исследованных показателей в исследованной выборке у лиц с ГБ в подгруппах с наличием АГ (весь столбик) и при ее отсутствии (светлая часть столбика) в результате предшествовавшей эффективной антигипертензивной терапии

Характерно, что достижение эффективного контроля АД у лиц с ГБ, получавших антигипертензивную терапию, не сопровождалось устранением метаболических, провоспалительных и прооксидантных сдвигов, а по ряду показателей сочеталось с дальнейшим их возрастанием. У них сохранялись существенные нарушения системного метаболизма проатерогенного характера, близкие к тем, которые были отмечены у больных 2-а подгруппы с наличием АГ. Содержание в крови ТГ и ХС ЛПОНП было достоверно большим, чем у лиц контрольной группы (на 50%; $p < 0,001$) и у лиц 2-а подгруппы с высоким АД (на 25%; $p < 0,01$), содержание ХС ЛПВП было снижено соответственно на 16% ($p < 0,05$) и на 11% ($p < 0,05$), в результате чего отношение ТГ/ХС ЛПВП у лиц 2-б подгруппы было на 90% большим, чем у лиц контрольной группы ($p < 0,001$), и на 35% ($p < 0,005$), чем у лиц с сохраняющейся АГ. Содержание в крови СРП было достоверно увеличенным в сравнении с его значением как у лиц контрольной группы (на 98%; $p < 0,001$), так и у лиц 2-а подгруппы (на 34%; $p < 0,01$). Активность МЦ оставалась, как и у лиц 2-а подгруппы, на 50% повышенной относительно уровня, отмеченного у лиц 1-й (контрольной) группы, активность АПФ была больше соответственно на 80% ($p < 0,001$) и на 15% ($p < 0,05$).

Результаты парного корреляционного анализа свидетельствовали о наличии у пациентов с ГБ значительно более достоверной связи изменений показателей метаболи-

ческого статуса и уровня АД с активностью РАС, выраженностью системного воспаления и оксидантного стресса, чем между собой. Так, уровень систолического АД находился в сильной прямой зависимости с содержанием в крови СРП ($r=0,32$) и МДА ($r=0,48$), более слабой – с активностью АПФ, концентрация в крови СРП, МДА и активность АПФ прямо коррелировали с содержанием СЖК, HbA1c, отношением ТГ/ХС ЛПВП. Аналогичный характер отношений между исследованными показателями сохранялся у лиц 2-а подгруппы с наличием АГ, тогда как у лиц 2-б подгруппы он имел иной вид. Отсутствовала зависимость активности АПФ, показателей системного воспаления и оксидантного стресса с АД в сочетании с сохранившейся зависимостью между ними и показателями системного метаболизма. Так, отмечена сильная корреляционная связь между содержанием в крови МДА и ТГ ($r=0,72$), HbA1c ($r=0,49$), отношением ТГ/ХС ЛПВП ($r=0,68$). Эти данные свидетельствуют о том, что эффективность примененной терапии ограничивалась антигипертензивным действием, но не распространялась на другие патогенетические факторы ГБ.

Полученные результаты дают основание рассматривать ГБ как многокомпонентную патологию, которая не ограничивается наличием АГ. Она включает в значительной степени независимые от АГ системные метаболические нарушения, которые определяют значимость ГБ как одного из ведущих факторов риска атеросклероза и ИБС. Результаты исследования свидетельствуют также о том, что в основе сочетания АГ и нарушений системного метаболизма лежит активация РАС, развитие системного воспаления и оксидантного стресса (рис. 3). Это означает, что ориентация на уровень АД как на ведущий показатель наличия ГБ и эффективности ее лечения является в значительной мере ошибочной, так как восстановление полного контроля АД у исследованных больных сочеталось с сохраненной более чем вдвое повышенной относительно нормы активности АПФ, высокой остаточной активности системного воспаления и оксидантного стресса, выраженными нарушениями системного метаболизма и модификации ЛП крови. Эти данные объясняют, почему антигипертензивная терапия, направленная только на восстановление нормального АД, не предупреждает прогрессирования атеросклероза и не уменьшает, как было неоднократно показано, риск развития конечных кардиальных точек.



Рис. 3. Схема зависимости между активацией РАС, развитием системного воспаления и оксидантного стресса и основными компонентами патогенеза ГБ: АГ и системными метаболическими нарушениями

Данные о наличии у РАС как прессорного, так и прямого метаболического и митогенного эффектов и решающей значимости в развитии ГБ уже неоднократно приве-

дены в литературе. Установлено, что выраженный клинический эффект и влияние на конечные точки характерны для фармакотерапии, которая оказывает не только антигипертензивное действие, но и предупреждает или ослабляет ремоделирование сосудистой стенки [1]. Показано, что гипертрофия миокарда как в эксперименте у СГК, так и у лиц с АГ предупреждается при терапии ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов А II, но не при устранении этой патологии путем применения вазодилаторов, несмотря на сопоставимое уменьшение АД. Известно, что ремоделирование сосудистой стенки и гипертрофия сердца являются не только следствием АГ, но могут предшествовать ей и играть существенную роль в инициации АГ, так как трофическое действие характерно для А II в более низких концентрациях, чем вазоконстрикторное. Данные метаанализа более 105 исследований подтверждают, что ингибиторы АПФ способны вызывать регрессию гипертрофии левого желудочка, восстановление функциональных свойств сосудов почек, мозга и сердца независимо от выраженности антигипертензивного эффекта [26].

Представление о комплексном характере патогенеза ГБ и о ведущей роли РАС в ее развитии длительное время оспаривалось в связи с тем, что высокоренинная форма выявляется не более чем у 15% лиц с ГБ, а активация РАС не является доминантным фактором развития гипертрофии миокарда. Однако это относится только к циркулирующей РАС, тогда как активация локальной РАС в сердце с возрастанием продукции А II факторов роста и гипертрофии кардиомиоцитов может не сочетаться с изменениями активности циркулирующей РАС и ренина плазмы [34]. Поэтому ингибиторы АПФ значительно более эффективны, чем другие антигипертензивные препараты, в предупреждении и регрессии ремоделирования сосудистой стенки и сердца, независимо от активности ренина плазмы и при равном антигипертензивном эффекте.

Наличие ангиотензиногена, ренина и АПФ установлено в различных тканях с использованием иммуногистохимических методов. Источником этих компонентов РАС частично является их захват из циркуляции клетками сосудистой стенки, однако в преобладающей степени они синтезируются локально, и мРНК ангиотензиногена, ренина, АПФ и рецепторов А II экспрессируются в тканях, принимающих участие в поддержании кардиоваскулярного гомеостаза, включая сосуды, сердце, почки, головной мозг, надпочечники, периваскулярную жировую ткань [31].

Таким образом, полученные данные полностью подтвердили исходное положение о неразрывной связи между АГ и системными метаболическими нарушениями. Более того, выраженные проатерогенные нарушения метаболического статуса при ГБ сохранялись даже в условиях эффективной антигипертензивной фармакотерапии с восстановлением контроля АД. Показано, что повышенная активность РАС и взаимосвязанные с ней системное воспаление и системный оксидантный стресс могут являться основой патогенеза ГБ и ее важнейших компонентов – АГ и нарушений системного метаболизма.

Список литературы

1. Бойцов С.А. Взаимосвязи атеросклероза, атеросклероза и артериальной гипертензии – старый вопрос в свете новых данных // Терапевт. арх. – 2009. – Т. 81. – С. 5–11.
2. Талаева Т.В., Братусь В.В., Амброскина В.В. и др. Системный характер нарушений метаболизма, активности воспаления, оксидантного стресса и атерогенности плазмы у больных с ишемической болезнью сердца // Укр. кардиол. журн. – 2007. – Т. 12. – С. 8–19.
3. Abramson J.L., Weintraub W.S. a. Vaccarino V. Association between pulse pressure and C-reactive protein among apparently healthy US adults // Hypertension. – 2002. – Vol. 39. – P. 197–202.
4. Alderman M., Madhavan S., Ooi W.L. et al. Association of renin-sodium profile with the risk of myocardial infarction in patients with hypertension // New Engl. J. Med. – 1991. – Vol. 324. – P. 1098–1104.
5. Behr T.M., Willette R.N., Coatney R.W. et al. Eprosartan improves cardiac performance, reduces cardiac hypertrophy and mortality and downregulates myocardial chemoattractant protein-1 and inflammation in hypertensive heart disease // J. Hypertens. – 2004. – Vol. 22. – P. 583–592.
6. Brunner H.R., Laragh J.H., Baer I. et al. Essential hypertension: renin and aldosterone, heart attack and stroke // New Engl. J. Med. – 1972. – Vol. 286. – P. 441–449.
7. Chae C.U., Lee R.T., Rifai N., Ridker P.M. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men // Hypertension. – 2002. – Vol. 38. – P. 399–403.
8. Chow W.-S., Cheung B.M.Y., Tso A.W.K. et al. Hypoadiponectinemia as a predictor for the development of hypertension: a 5-year prospective study // Hypertension. – 2007. – Vol. 49. – P. 1455–1461.
9. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. For the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol // Lancet. – 2002. – Vol. 359. – P. 995–1003.
10. De Bacquer D., De Backer G., Ostör E. et al. Predictive value of classical risk factors and their control in coronary patients: a follow-up of the EUROASPIRE I cohort // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. – 2003. – Vol. 10. – P. 289–295.
11. De Lano F.A., Schmid-Schönbein G.W. Proteinase activity and receptor cleavage. Mechanism for insulin resistance in the spontaneously hypertensive rat // Hypertension. – 2008. – Vol. 52. – P. 415–423.
12. De Luca N., Asmar R., London G.M. et al. Selective reduction of cardiac mass and central blood pressure on low-dose combination perindopril/indapamide in hypertensive subjects // J. Hypertens. – 2004. – Vol. 22. – P. 1623–1630.
13. Dzau V.J., Antman E.M., Black H.R. et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patients outcomes: part II. Clinical trial evidence (acute coronary syndromes through renal disease) and future directions // Circulation. – 2006. – Vol. 114. – P. 2781–2791.
14. Ferranini E. The phenomenon of insulin resistance: its possible relevance to hypertensive disease. In: Laragh J.H., Brenner B.M. (eds) Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management, New-York; Raven-Press, 1995, 2281–2300.
15. Franklin S.S., Khan S.A., Wong N.D. et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study // Circulation. – 1999. – Vol. 100. – P. 354–360.
16. Gaillard T., Schuster D., Osei K. Independent role of blood pressure on cardiovascular risk factors in nondiabetic, obese African-American women with family history of type 2 diabetes: Implications for metabolic syndrome components // J. Hypertens. – 2009. – Vol. 3. – P. 25–34.
17. Giles T.D., Berk B.C., Black H.R. et al. Pathophysiologic, diagnostic, and therapeutic aspects of the metabolic syndrome // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). – 2005. – Vol. 7. – P. 505–512.
18. Iwashima Y., Katsuya T., Ishikawa K. et al. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension // Hypertension. – 2004. – Vol. 43. – P. 1318–1323.
19. Jeng J.-R. Plasma adiponectin, T94G gene polymorphism and PAI-1 in patients with and without hypertension // Cardiology. – 2007. – Vol. 107. – P. 30–37.
20. Korhonen P., Aarnio P., Saareanta T. et al. Glucose homeostasis in hypertensive subjects // Hypertension. – 2008. – Vol. 51. – P. 945–952.
21. Leibowitz A., Grossman E. How to define prehypertension in diabetes/metabolic syndrome // Diabetes Care. – 2009. – Vol. 32. – P. S275–S279.
22. Levick S.P., McLarty J.L., Murray D.B. et al. Cardiac mast cells mediate left ventricular fibrosis in the hypertensive rat heart // Hypertension. – 2009. – Vol. 53. – P. 1041–1047.
23. Lüders S., Hammersen F., Kulschewski A. et al. Diagnosis of impaired glucose tolerance in hypertensive patients in daily clinical practice // Int. J. Clin. Pract. – 2005. – Vol. 59. – P. 632–638.
24. Mainous A.G., Everett C.J., Loszka H. et al. Prehypertension and mortality in a nationally representative cohort // Am. J. Cardiol. – 2004. – Vol. 94. – P. 1496–1500.
25. Manabe S., Okura T., Watanabe S., Higaki J. Association between carotid haemodynamics and inflammation in patients with essential hypertension // J. Human Hypertens. – 2005. – Vol. 19. – P. 787–791.
26. Modena M.G., Bonetti L., Coppi F. et al. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 40. – P. 505–510.
27. Neaton J.D., Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for

- 316 099 white men // Arch. Int. Med. – 1992. – Vol. 152. – P. 56–64.
28. Neter J.E., Stam B.E., Kok F.J. et al. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials // Hypertension. – 2003. – Vol. 42. – P. 878–884.
 29. Papagiotakos D.B., Kromhout D., Menotti A. et al. The relation between pulse pressure and cardiovascular mortality in 12.763 middle-aged men from various parts of the world: a 25-year follow-up of the seven countries study // Arch. Int. Med. – 2005. – Vol. 165. – P. 2142–2147.
 30. Qureshi A.I., Suri M.F., Kirmani J.F. et al. Is pre-hypertension a risk factor for cardiovascular diseases? // Stroke. – 2005. – Vol. 36. – P. 1859–1863.
 31. Rahmouni K., Correia M.L., Haynes W.G., Mark A.L. Obesity-associated hypertension. New insights into mechanisms // Hypertension. – 2005. – Vol. 45. – P. 9–16.
 32. Rossi R., Turco V., Origliani G., Modena M.G. Type 2 diabetes mellitus is a risk factor for the development of hypertension in postmenopausal women // J. Hypertens. – 2006. – Vol. 24. – P. 2017–2022.
 33. Schillaci G., Pasqualini L., Vaudo G. et al. Effect of body weight changes on 24-hour blood pressure and left ventricular mass in hypertension: a 4-year follow-up // Am. J. Hypertens. – 2003. – Vol. 16. – P. 634–639.
 34. Su T.C., Chien K.L., Jeng J.S. et al. Pulse pressure, aortic regurgitation and carotid atherosclerosis: a comparison between hypertensives and normotensives // Int. J. Clin. Pract. – 2006. – Vol. 60. – P. 134–140.
 35. Tsybouleva N., Zhang L., Chen S. et al. Aldosterone, through novel signaling proteins, is a fundamental molecular bridge between the genetic defect and the cardiac phenotype of hypertrophic cardiomyopathy // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 1284–1291.
 36. Vasan R.S., Larson M.G., Leip E.P. et al. Impact of high-normal pressure on the risk of cardiovascular disease // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 345. – P. 1291–1297.
 37. Wang Z.V., Scherer P.E. Adiponectin, cardiovascular function, and hypertension // Hypertension. – 2008. – Vol. 51. – P. 8–16.
 38. Weber M. Should treatment of hypertension be driven by blood pressure or total cardiovascular risk? // Renin-angiotensin system in cardiovascular medicine. – 2006. – Vol. 2. – P. 16–19.
 39. Williams B., Lacy P.S., Thom S.M. et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 1213–1225.

Порушення метаболізму як фактор патогенезу гіпертонічної хвороби та її клінічних результатів

Т.В. Талаєва, В.О. Шумаков, В.В. Шишкін, І.М. Горбась

РЕЗЮМЕ. Мета дослідження – визначення наявності та механізмів зв'язку між артеріальною гіпертензією (АГ) та системними метаболічними порушеннями проатерогенного характеру при гіпертонічній хворобі (ГХ), а також можливості усунення метаболічних порушень при проведенні антигіпертензивної терапії. В дослідженні брали участь 54 пацієнти з ішемічною хворобою серця і 64 особи, відібрані методом випадкової вибірки. Визначали САТ і ДАТ, чутливість до інсуліну, найважливіші показники обміну ліпідів, ліпопротеїнів та глюкози, вираженість системного запалення та оксидантного стресу, інтенсивність проатерогенної та імуногенної модифікації ліпопротеїнів крові. В усіх обстежених з ГХ встановлено закономірне поєднання АГ із системним запаленням і активацією вільнорадикальних реакцій, метаболічними порушеннями типу атерогенної дисліпідемії, інсулінорезистентності, з атерогенною та імуногенною модифікацією ліпопротеїнів. Проведення антигіпертензивної терапії не супроводжувалося усуненням порушень метаболізму навіть при повному відновленні контролю АТ. АГ і порушення системного метаболізму при ГХ мають єдину патогенетичну основу, тому лікування хворих має передбачати нормалізацію не тільки АТ, але й прозального та прооксидантного статусу, системного метаболізму.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, артеріальна гіпертензія, атерогенез, запалення, оксидантний стрес, метаболізм, модифікація ліпопротеїнів.

Metabolic disturbances as the pathogenic factor of essential hypertension and its outcomes

T.V. Talaeva, V.A. Shumakov, V.V. Shishkin, I.M. Gorbas

SUMMARY. This work aimed (a) to assess mechanisms of interrelations between arterial hypertension and proatherogenic metabolic disturbances in the patients with essential hypertension and (b) to elucidate possibilities of elimination of these disturbances under antihypertensive treatment. Arterial hypertension in patients with essential hypertension was regularly accompanied with systemic inflammation, oxidative stress, metabolic disturbances such as atherogenic dyslipidemia, insulin resistance, atherogenic and immunogenic lipoprotein modification. Antihypertensive treatment did not lead to the normalization of metabolic status even under complete restoration of arterial pressure control. Arterial hypertension and systemic metabolic disturbances in essential hypertension have common metabolic background. Therefore

treatment of patients with essential hypertension should be aimed at normalization not only of arterial pressure but also of the inflammatory and oxidative status and systemic metabolism.

Key words: *essential hypertension, arterial hypertension, atherogenesis, inflammation, oxidative stress, lipoprotein modification.*

Адрес для переписки:

Татьяна Владимировна Талаева
ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско»
03151, Киев, ул. Народного ополчения, 5

НОВИНИ

Ниацин не помогает пациентам с заболеваниями сердца

Данные нового исследования показывают, что сочетание витамина ниацина с понижающими уровень холестерина статинами, вероятно, не дает никакого эффекта и даже может усиливать побочное действие. Такие результаты получены в ходе самого крупного исследования приема ниацина пациентами с заболеваниями сердца, в котором участвовало почти 26 тыс. человек.

У пациентов, которые совмещали прием симvastатина с витамином В, не наблюдалось улучшения в отношении снижения числа случаев сердечной смерти, сердечных приступов, инсультов или случаев необходимости в ангиопластике и коронарном шунтировании. Также было показано, что у лиц, принимавших ниацин, чаще возникало кровотечение и/или инфекции, чем у тех, кто принимал плацебо. Эти данные представлены на ежегодном съезде Американской коллегии кардиологов в Сан-Франциско.

«Мы разочарованы тем, что результаты не показали пользы для пациентов, – говорится в пресс-релизе съезда от лица ведущего автора исследования Джейн Армитаж. – Ниацин применялся в течение нескольких лет, так как считалось, что он помогает пациентам и способствует предотвращению сердечных приступов и инсультов, но теперь нам известно, что его побочные эффекты перевешивают пользу при использовании в сочетании с распространенными в данное время методами лечения».

Ниацин в течение долгого времени использовали для повышения уровня «хорошего» холестерина (ЛВП), понижения уровня «плохого» холестерина (ЛНП) и триглицеридов у лиц с высоким риском развития заболеваний сердца и инсульта. Однако ниацин также вызывает це-

лый ряд побочных эффектов включая гиперемиию кожи. Устранить гиперемиию в таких случаях может препарат под названием ларопипрант.

В новом исследовании участвовали пациенты с стенозом артерий. Они получали либо 2 г ниацина с замедленным высвобождением плюс 40 мг ларопипранта либо соответствующее плацебо. Все пациенты принимали также симvastатин. Наблюдение за пациентами (жители Китая, Великобритании и Скандинавии) велось около 4 лет.

Помимо отсутствия положительного эффекта, исследователи отметили, что у людей, принимавших ниацин, наблюдалось такое же количество сердечно-сосудистых событий (13,2%), как и у тех, кто принимал плацебо (13,7%). Побочные эффекты регистрировались часто. Как уже сообщалось в онлайн версии The European Heart Journal, к концу исследования лечение прекратили 25% пациентов, принимавших ниацин в сочетании с ларопипрантом, тогда как среди тех, кто принимал плацебо, этот показатель равнялся 17%.

«Главной причиной прекращения лечения пациентами были нежелательные побочные эффекты, такие как зуд, высыпания, гиперемия, нарушение пищеварения, диарея, диабет и проблемы с мышцами, – сообщалось в пресс-релизе журнала от лица Д. Армитаж. – Мы обнаружили, что пациенты, которые были определены в экспериментальную группу, в 4 раза чаще прекращали лечение в связи с проблемами с кожей и в 2 раза чаще – из-за проблем с желудочно-кишечным трактом и др.».

У пациентов, принимавших ниацин и ларопипрант, в 4 раза чаще чем у участников из плацебо-группы, отмечается риск возникновения мышечной боли или слабости. Виноват в этом ларопипрант или ниацин? Ответ пока не получен.

Д. Армитаж обращает внимание на предыдущее исследование под названием AIM-HIGH, которое было прекращено в начале 2011 г., когда не было обнаружено никакой пользы от лечения ниацином. Некоторые специалисты говорили, что небольшая по объему выборка AIM-HIGH скрыла все признаки пользы, однако, по словам Д. Армитаж, результаты более масштабного исследования разочаровывают.

«Исследование подтверждает, что на данный момент дополнительной пользы от применения ниацина пациентами, которые получают лечение статинами препаратами, практически нет», – говорит доктор Кевин Марцо, заведующий отделением кардиологии университетской больницы Уинтроп в Минеоле (штат Нью-Йорк).

По его словам, результаты нового исследования, наряду с полученными ранее, могут нанести последний удар по основанным на применении ниацина методам повышения уровня ЛВП и уменьшения количества сердечно-сосудистых событий. «Другие проверенные и надежные подходы действуют более эффективно, – добавляет Н. Марцо. – Помимо статинов, нам следует сосредоточить свое внимание на внесении изменений в образ жизни, таких как переход на средиземноморскую диету, дополняемую ежедневными физическими упражнениями».

FDA ожидало результатов нового исследования, чтобы решить, утверждать ли ниацин/ларопипрант для лечения заболеваний сердца. Однако в декабре 2012 г., обсудив предварительные результаты исследования, представители компании-производителя «Merck» заявили, что они не планируют далее добиваться одобрения FDA и намерены временно отозвать ниацин/ларопипрант с рынков во всем мире.

medicinenet.com

УДК 616.12-008.331.1-02:616.122-018.1]-07

Л.С. Вайда¹, Н.В. Лозинська²¹Державний заклад «Дорожня поліклініка» ДТГО «Львівська залізниця», Львів²Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Структурно-функціональний стан лівих відділів серця, показники добового моніторування артеріального тиску, концентрація натрійуретичного пептиду в плазмі крові та вазодилататорна функція ендотелію у хворих на артеріальну гіпертензію з кардіоваскулярним ризиком різного ступеня

АНОТАЦІЯ

Прогресування артеріальної гіпертензії (АГ) традиційно пов'язують із ремоделюванням серця і судин внаслідок гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ), структурними змінами судинної стінки і зниженням активності механізмів вазодилатації. Наведено результати порівняльної характеристики основних показників добового моніторування артеріального тиску, структурно-функціонального стану лівих відділів серця, типів ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ), концентрації у плазмі крові мозкового натрійуретичного пептиду (NT-pro-BNP) та ендотеліозалежної функції ендотелію у хворих із різним ступенем кардіоваскулярного ризику (КВР). Встановлено, що на відміну від хворих з КВР II–III ступеня у пацієнтів з КВР IV ступеня виявлено більш високий рівень офісного систолічного і діастолічного артеріального тиску (САТ/ДАТ) та середньодобового САТ, ДАТ і пульсового АТ, вищі значення індексу маси міокарда ЛШ, більшу частоту випадків концентричної ГЛШ, значущо нижчі величини співвідношення Е/А, довший період ізоволюмічного розслаблення ЛШ, значущо виражену потікзалежну відповідь плечової артерії при проведенні проби з реактивною гіперемією.

Ключові слова:

артеріальна гіпертензія, кардіоваскулярний ризик, структурно-функціональний стан лівих відділів серця, мозковий натрійуретичний пептид, ендотеліальна дисфункція.

Пошкоджуючий вплив артеріальної гіпертензії (АГ) реалізується через зміни структурно-функціонального стану серця і судин, а саме гіпертрофію міокарда лівого шлуночка (ГЛШ), порушення його діастолічної та систолічної функції, ремоделювання і порушення реактивності судин [7]. Ризик ускладнень та смерті зростає відповідно до числа супутніх до АГ чинників ризику [6].

Багато публікацій присвячено розвитку дисфункції ендотелію (ДЕ), а також участі в ураженні органів-мішеней, насамперед прогресуванні ГЛШ та ураженні нирок [13, 19]. Втім, бракує даних щодо стану ендотеліальної функції та вираженості ремоделювання серця у хворих з АГ та кардіоваскулярним ризиком (КВР) різного ступеня.

У патогенез ураження органів-мішеней при АГ також залучені натрійуретичні пептиди, які є одним із важливих факторів регулювання процесів ремоделювання [8]. Підвищення вмісту циркулюючого мозкового натрійуретичного пептиду (BNP) та його N-термінального фрагмента (NT-pro-BNP) – важливий маркер ГЛШ та прогностичний фактор у пацієнтів з АГ [14], а його збільшення може свідчити про систолічну або діастолічну дисфункцію [11]. Проте даних щодо значущості NT-pro-BNP при АГ мало. До цього часу не встановлена патофізіологічна роль сімейства натрійуретичних пептидів у розвитку ураження серця і судин при АГ. Чимало запитань породжує вплив підвищеного рівня у плазмі крові циркулюючого NT-pro-BNP на структурно-функціональний стан лівих відділів серця у пацієнтів з АГ різного ступеня та чинниками ризику. Практично не існує робіт, в яких було б оцінено взаємозв'язок підвищеного рівня NT-pro-BNP в плазмі крові із зазначеним судинним компонентом (ЕЗВД) у пацієнтів з АГ, беручи до уваги індивідуальний КВР, асоційовані клінічні стани та притаманні їм клініко-інструментальні характеристики, насамперед, ступінь артеріального тиску (АТ) та структурно-функціональні зміни ЛШ.

Не визначено, чи сприяє зниженню рівня NT-pro-BNP у плазмі крові покращання функціонального стану ендотеліальних клітин при АГ. Бракує даних щодо зв'язку циркулюючого у плазмі крові NT-pro-BNP із структурно-функціональним станом лівих відділів серця у пацієнтів з АГ та КВР різного ступеня.

Виходячи з наведеного, метою нашого дослідження стала порівняльна характеристика пацієнтів з АГ II–III стадії та КВР IV ступеня за величинами офісного артеріального тиску (АТ), значеннями добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ), основними показниками інструментальних досліджень, враховуючи стан потікзалежної вазодилатуючої відповіді та рівень NT-pro-BNP у плазмі крові.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження проведено на базі ДЗ «Дорожня поліклініка» ДТГО «Львівська залізниця». Обстежено 163 хворих (з них 99 чоловіків (60,73%) і 64 жінки (39,26%) віком від 35 до 70 років, медіана віку – 55 років) з АТ I–III ступеня і КВР II–IV ступеня. У дослідження включали пацієнтів без (за даними інструментальних досліджень) АГ вторинного характеру, клінічних ознак серцевої недостатності (СН) та збереженою фракцією викиду (ФВ) ЛШ. Діагноз АГ встановлювали за рівнем підвищення АТ, наявністю ураження органів-мішеней відповідно до класифікації ВООЗ/МОЗ (2007 р.) [6]. Пацієнтів було розподілено на дві групи: 1) з II–III ступенем КВР, 2) з IV ступенем КВР.

ДМАТ проводили на портативному апараті «ABPM-04» виробництва Meditech Ltd. (Угорщина). При цьому аналізували такі параметри: середньодобові (24), денні, нічні і максимальні значення САТ і ДАТ, ЧСС, середньодобовий пульсовий АТ, варіабельність для САТ і ДАТ. Індекс часу (ІЧ) для САТ і ДАТ визначали як

відсоток вимірів АТ, що перевищує 140/90 мм рт. ст. вдень і 120/80 мм рт. ст. вночі. Індекс площі (ІП) для САТ і ДАТ визначали як площу, відмежовану вгорі графіком залежності АТ від часу, знизу – лінією порогових значень АТ. Як підвищені розглядали показники середньодобового САТ понад 135 мм рт. ст. і середньодобового ДАТ – понад 85 мм рт. ст. ДМАТ проводили у такому режимі: в активний період доби – кожні 15 хв, вночі (з 22.00 до 6.00) – кожні 30 хв.

Ехокардіографічне дослідження серця виконували на УЗ-апараті «Logic-3» (General Electric, США) у В-режимі з використанням фазованого датчика 3S (3,5 МГц). У В-режимі за стандартною методикою оцінювали розміри камер серця і товщину стінок ЛШ, за методом Simpson визначали кінцево-діастолічний об'єм (КДО), кінцево-систолічний об'єм (КСО) ЛШ та їхні індекси, а також ФВЛШ. Масу міокарда (ММ) ЛШ вираховували за формулою ASE:

$$\text{ММЛШ} = 0,8 \cdot \{1,04[(\text{КДР} + 3\text{Сд} + \text{МШПд})^3 - \text{КДР}^3]\} + 0,6 \text{ г [18]}.$$

Індекс ММЛШ визначали як співвідношення ММЛШ до площі поверхні тіла. ГЛШ діагностували при ІММЛШ $\geq 115 \text{ г/м}^2$ у чоловіків і $\geq 95 \text{ г/м}^2$ у жінок [15]. На основі величин ІММЛШ та відносної товщини стінки (ВТС) виділяли такі типи геометрії ЛШ: нормальну, концентричне ремоделювання, концентричну гіпертрофію, ексцентричну гіпертрофію [12]. Діастолічну функцію ЛШ оцінювали за допомогою імпульсно-хвильової доплерографії за співвідношенням швидкостей раннього та пізнього наповнення ЛШ Е/А (ум. од.) та часовим показником: часу сповільнення швидкості раннього наповнення DT (м/с) та часу ізоволіумічного розслаблення ЛШ IVRT (мс). Залежно від характеристик трансмітрального кровотоку виділяли I, II та III типи діастолічної дисфункції (ДД) – відповідно порушення релаксації, псевдонормалізацію чи рестриктивне наповнення ЛШ.

Згідно до стандартної методики Целермаєра–Соренсена оцінювали функцію ендотелію, використовуючи лінійний датчик 10 МГц [9]. Плинозалежну вазодилатацію розраховували як відношення діаметра плечової артерії у фазу реактивної гіперемії до діаметра артерії в стані спокою. Вазодилаторну відповідь розраховували за формулою:

$$\text{Д\%} = \frac{\text{Д}_2 - \text{Д}_1}{\text{Д}_1} \cdot 100\%,$$

де Д_1 – діаметр плечової артерії у фазу спокою, Д_2 – діаметр плечової артерії у фазу реактивної гіперемії. Отриманий результат виражали у відсотках до початкового діаметра (% ДД) [9]. Нормальною реакцією плечової артерії вважали її дилатацію на фоні реактивної гіперемії 10% та більше. Дилатація менше 10% або вазоконстрикція свідчила про порушення ЕЗВД, її розцінювали як патологічну. Ендотелій незалежну вазодилатацію (ЕНВД) вважали нормальною при дилатації плечової артерії на 18% і більше. Нормальні величини ЕЗВД та ЕНВД отримано при обстеженні 20 здорових осіб, співставних за віком і статтю з пацієнтами, що брали участь у дослідженні.

В усіх хворих за допомогою імуноферментного методу з використанням набору «Biomedica» (Австрія) визначали рівень NT-pro-BNP. За нормальний рівень NT-pro-BNP прийнято величину, яка не перевищувала 350 фмоль/мл; результат 250–350 фмоль/мл розцінювали як проміжний (сіра зона).

Статистичну обробку результатів виконували за допомогою пакета програм STATISTICA FOR WINDOWS 5,0 (Statsoft, USA). Оцінювали якісні показники, параметричні і рангові показники, представлені в дискретних балах. Перед вибором методу порівняння параметричних показників між групами або в разі повторних досліджень проводили перевірку на нормальність розподілу за критерієм Шапіро–Вілкса. Для визначення зв'язку між якісними характеристиками застосовували точний критерій Фішера для таблиць 2×2 і критерій χ^2 Пірсона для більших таблиць.

Критичний рівень значущості (p) при перевірці даних приймали меншим за 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення

Значущу міжгрупову різницю отримали за рівнем середньодобового ПАТ. Водночас не було виявлено достовірних відмінностей між порівнюваними групами щодо середньодобової ЧСС. Достовірно вищі значення ДІ САТ, ДІ ДАТ спостерігали у 1-й групі, у той час як у 2-й показники ІЧ САТ, ІЧ ДАТ, а також ІП САТ, ІП ДАТ були достовірно вищими у порівнянні з такими у хворих з помірним та високим додатковим ризиком кардіоваскулярних ускладнень (табл. 1). Відомо, що при оцінці середніх величин САТ/ДАТ (доба, ніч, день), отриманих за даними ДМАТ, використовують інші критерії, ніж при інтерпретації традиційних «офісних» вимірів АТ [1]. САТ і ДАТ давно перебували у фокусі лікування АГ, у той час як пульсовий АТ (ПАТ) довгий час залишався поза увагою.

На нього як на маркер жорсткості артерій та предиктор виникнення КВР дослідники звернули увагу дещо пізніше. Оптимальним вважають рівень офісного ПАТ <50 мм рт. ст. та середньодобового ПАТ – <45 мм рт. ст. [5].

У нашому дослідженні в обох групах середньодобовий рівень ПАТ перевищував нормативні величини (значущо більшим це значення було у пацієнтів групи КВР IV на відміну від хворих групи КВР II–III) (див. табл. 1). Саме у пацієнтів IV групи ризику спостерігали серцево-судинні ускладнення (ССУ). Отримані дані підтверджують зв'язок підвищених значень даного показника з ураженням органів-мішеней і підвищеною частотою ССУ за даними проспективних спостережень [4]. У хворих обох порівнюваних груп значення як офісного САТ/ДАТ, так і основних показників ДМАТ були підвищені проти нормативних. Втім у пацієнтів групи ризику IV виявлено значущо гірші показники офісного САТ/ДАТ, середньодобового САТ/ДАТ, ДІ САТ/ДАТ, ІЧ САТ/ДАТ, ІП САТ/ДАТ на відміну від таких у хворих групи ризику II–III (див. табл. 1).

При порівнянні морфометричних параметрів ЛШ у групах хворих з АГ залежно від ступеня сумарного КВР виявлено значущо більші у групі ризику IV індекси КДО та КСО, товщина задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ) та відповідно більший ІММЛШ. Міжгрупової різниці у розмірах ЛП та ФВЛШ не спостерігали (табл. 2).

Порушення діастолічної функції виявлено у пацієнтів з помірно високим та дуже високим КВР, причому в останній групі спостерігали гіршу структуру діастолічного наповнення ЛШ (зменшення Е/А) та достовірно довший час ізovolюмічного розслаблення ЛШ (збільшення IVRT) порівняно з показниками у пацієнтів порівнюваної групи (табл. 3).

Виявлено лише пограничну відмінність за частотою різних типів ремоделювання ЛШ між групою ризику

Таблиця 1

Величини офісного АТ та ДМАТ у пацієнтів з АГ і загальним КВР різного ступеня

Показник	Величина показника медіана (мінімум–максимум) [нижній–верхній кuartиль]		
	Ризик II–III (n=44)	Ризик IV (n=119)	p (за критерієм Манна–Вітні)
Офісний середній САТ, мм рт. ст.	157,5 (145–178) [150–165]	170 (135–220) [160–190]	0,000
Офісний середній ДАТ, мм рт. ст.	90(80–100) [85–100]	100 (75–130) [90–110]	0,000
Середньодобовий САТ, мм рт. ст.	144,5 (113–190) [133–156]	158 (111–225) [141–172]	0,000
Середньодобовий ДАТ, мм рт. ст.	85,5 (62–113) [80–92]	93 (56–128) [80–103]	0,013
Середньодобовий ПАТ, мм рт. ст.	56,5 (43–78) [51,5–64]	64 (41–98) [57–77]	0,000
Середньодобова ЧСС, за 1 хв	75 (58–97) [67,5–80]	72 (48–95) [66–79]	0,308
ДІ, САТ, %	10 (-5–23) [7,5–15]	8 (-19–21) [2–11]	0,002
ДІ, ДАТ, %	17 (4–33) [13–21]	13 (-25–40) [7–18]	0,001
ІЧ, САТ, %	76 (13–100) [48–89]	94 (0–100) [70–100]	0,000
ІЧ, ДАТ, %	44,5 (0–98) [24,5–68]	69 (0–100) [31–87]	0,023
ІП, САТ, мм рт. ст.	340 (30–1405) [105–544,5]	657 (0–2317) [278–976]	0,000
ІП, ДАТ, мм рт. ст.	119,5(0–648) [59,5–236]	224 (0–1037) [62–435]	0,020

Таблиця 2

Структурно-функціональний стан лівих відділів серця у хворих з АГ і загальним КВР різного ступеня

Показник	Величина показника медіана (мінімум–максимум) [нижній–верхній кuartиль]		
	Ризик II–III (n=44)	Ризик IV (n=119)	p (за критерієм Манна–Вітні)
ЛП, мм	3,6 (3,0–5,6) [3,4–3,9]	3,8 (3,0–5,3) [3,5–4,1]	0,141
Індекс КДО, мл/м ²	61,58 (34,54–111,60) [54,04–70,44]	68,90 (32,18–144,04) [55,20–77,54]	0,039
Індекс КСО, мл/м ²	22,06 (12,37–36,95) [18,28–25,32]	24,12 (8,66–82,62) [19,54–30,18]	0,038
ФВ, %	65 (52–75) [61–68,5]	64 (43–75) [59–66]	0,063
ТЗСЛШ, мм	1,1 (0,9–1,3) [1,0–1,2]	1,2 (0,9–1,5) [1,1–1,2]	0,002
ТМШП, мм	1,2 (0,9–1,5) [1,1–1,3]	1,2 (0,9–1,7) [1,1–1,3]	0,097
ІММЛШ, г/м ²	104,64 (71,79–142,37) [90,20–115,52]	112,81 (69,95–212,58) [100,42–129,64]	0,004
Е, см/с	68,5(40–113) [55,5–85]	66 (32–130) [53–81]	0,577
А, см/с	73,5 (42–115) [66–89]	78 (29–124) [67–90]	0,210
Е/А, ум. од.	0,985 (0,5–1,54) [0,715–1,2]	0,75 (0,4–9,69) [0,64–1,12]	0,035
DT, с	155 (52–23) [133,5–172]	159 (52–293) [129–198]	0,353
IVRT, с	86 (52–112) [78–99]	95 (52–155) [86–103]	0,019

Таблиця 3

Частота різних типів ремоделювання ЛШ у хворих з АГ залежно від ступеня загального КВР

Тип ремоделювання ЛШ	Ризик II–III (n=44)	Ризик IV (n=119)
Нормальна геометрія (n=10)	3 (6,82%)	7 (5,88%)
Концентричне ремоделювання (n=64)	24 (54,55%)	40 (33,61%)
Концентрична гіпертрофія (n=71)	14 (31,82%)	57 (47,90%)
Ексцентрична гіпертрофія (n=18)	3 (6,82%)	15 (12,61%)

II–III і групою ризику IV (χ^2 -квадрат Пірсона; $p=0,08$). Однак, якщо об'єднати останні два типи ремоделювання ЛШ, а саме концентричну гіпертрофію та ексцентричну гіпертрофію, тобто гіпертрофію проти її відсутності, то спостерігається значущо більша частота гіпертрофії при КВР IV ($p=0,014$; односторонній точний критерій Фішера) (див. табл. 3).

Розподіл хворих залежно від варіанта ремоделювання ЛШ показав, що домінуючим типом ремоделювання в обох групах була концентрична гіпертрофія ЛШ (у 31,82% пацієнтів групи ризику II–III та у 47,90% – групи ризику IV). На другому місці були пацієнти з концентричним ремоделюванням ЛШ (54,55% проти 33,61% відповідно). Найменша кількість хворих з АГ мали нормальну геометрію ЛШ та ексцентричну гіпертрофію ЛШ (див. табл. 3). Визначення типу геометрії ЛШ має важливе прогностичне значення (при концентричному ремоделюванні ЛШ ймовірність розвитку ССУ протягом 10 років складає 30%) [2].

У нашій роботі КВР мали більшість пацієнтів саме з цим типом ремоделювання ЛШ. Отримані результати та-

кож відповідають даним інших досліджень щодо типу ремоделювання ЛШ при АГ [3] та, ймовірно, обумовлені структурною перебудовою ЛШ, в першу чергу ДД, пов'язаною з прогресуванням АГ і наростанням післянавантаження на ЛШ.

За частотою патернів діастолічного наповнення ЛШ пацієнти з різним ступенем ризику КВР (II–III проти IV) значущо не різнились (χ^2 -квадрат Пірсона; $p=0,15$). При спробі об'єднання псевдонормального типу наповнення ЛШ з рестриктивним між групами хворих статистичних відмінностей також не виявлено (односторонній точний критерій Фішера; $p=0,19$) (рисунок). Усі 5 пацієнтів з рестриктивним типом наповнення ЛШ належали до групи ризику IV.

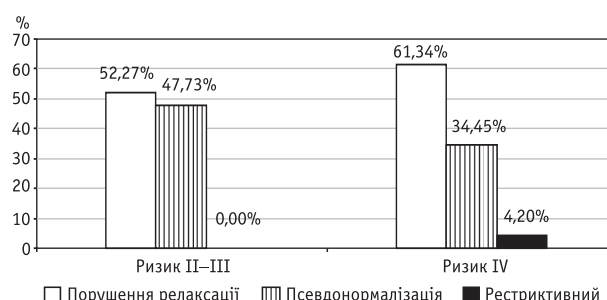


Рисунок. Патерни діастолічного наповнення ЛШ у пацієнтів з АГ відповідно до ступеня загального КВР

Як видно на табл. 4, концентрація NT-pro-BNP у плазмі крові хворих на АГ як в групі ризику II–III, так і IV перевищувала цей показник у контрольній групі (приблизно втричі), проте не було виявлено значущої різниці щодо рівня в плазмі крові NT-pro-BNP між групами ризику II–III та IV.

Дилатація плечової артерії при проведенні проби з реактивною гіперемією (ЕЗВД) у пацієнтів групи ризику

Таблиця 4

Рівень NT-pro-BNP у плазмі крові та приріст діаметра плечової артерії у фазу реактивної гіперемії у хворих з АГ залежно від ступеня загального КВР

Показник	Величина показника медіана (мінімум–максимум) [нижній–верхній кuartиль]		p (за критерієм Манна–Вітні)
	Ризик II–III (n=44)	Ризик IV (n=119)	
*NT-pro-BNP, фмоль/мл	539,5 (275–1369) [382–656,5]	553 (242–1992) [436–753]	0,174
**ЕЗВД, %	12,4 (2,3–33) [9,05–17,85]	9,6 (0–30,3) [7,1–13,6]	0,012
***ЕНВД, %	19,3 (9,2–51) [14,65–26,3]	17,5 (4,08–42,8) [13,4–23,4]	0,151

Примітки: * – відмінність між групою контролю та кожною з груп пацієнтів (ризик II–III та ризик IV) є значущою ($p < 0,001$); ** – відмінність показників у групі контролю у порівнянні з групою ризику II–III недостовірна ($p = 0,072$), відмінність показників у групі контролю у порівнянні з групою ризику IV значуща ($p < 0,001$); *** – відмінність показників у групі контролю у порівнянні з групою ризику II–III та IV є значущою ($p < 0,05$).

IV була значущо меншою, ніж у хворих групи ризику II–III. Реакція плечової артерії у відповідь на сублінгвальний прийом нітрогліцерину у пацієнтів обох порівнюваних груп значущо не відрізнялась (див. табл. 4).

Відомо, що рівень BNP у пацієнтів з нормальною систолічною функцією ЛШ може достовірно свідчити про наявність її ДД [16]. У хворих з підвищеним АТ виявлено зниження потік-залежної вазодилатації плечової артерії у порівнянні із таким у здорових осіб [10]. Це підтверджено результатами і нашого дослідження: вихідні значення приросту діаметра плечової артерії у фазу реактивної гіперемії у пацієнтів з АГ групи ризику IV також були достовірно нижчими порівняно з такими у пацієнтів контрольної групи. Таку міжгрупову різницю можна пояснити тим, що у пацієнтів з дуже високим КВР на відміну від пацієнтів групи помірного та високого КВР виявлено більше чинників ризику і тривалішу АГ.

Отримані результати підтверджують дані про зв'язок ЕД з ризиком розвитку ССУ [20]. За даними деяких авторів, ЕД при АГ, ймовірно, є наслідком захворювання, ніж його причиною, та свідчить про передчасне старіння кровоносних судин через хронічну дію високого АТ [17]. У нашій роботі середні значення офісного САТ/ДАТ, середньодобові показники САТ/ДАТ і ПАТ також були значущо менші у пацієнтів з АГ групи ризику II–III на відміну від хворих групи ризику IV (див. табл. 1). Саме у пацієнтів останньої групи ризику на відміну від хворих групи ризику II–III за даними проби з реактивною гіперемією виявлено достовірне зниження ЕЗВД (див. табл. 4).

Висновки

1. У порівнянні з пацієнтами з КВР II–III ступеня хворі групи ризику IV ступеня без ознак СН характеризуються більш високими рівнями офісного САТ/ДАТ та середньодобового САТ, ДАТ і ПАТ, вищими значеннями ІММЛШ, більшою частотою випадків концентричної ГЛШ, значущо нижчими величинами співвідношення Е/А, довшим періодом ізовольюмічного розслаблення ЛШ, значущо нижчою потікзалежною відповіддю плечової артерії при проведенні проби з реактивною гіперемією.

2. Натомість, між зазначеними групами не виявлено значущих відмінностей за величинами ЧСС, ФВЛШ,

розміром лівого передсердя і рівнем циркулюючого NT-pro-BNP.

Список літератури

- Дзяк Г.В. Суточное мониторирование артериального давления [Текст] / Г.В. Дзяк, Т.В. Колесник, Ю.Н. Погорецкий. – Днепропетровск, 2005. – 184 с.
- Остроумова О.Д. Артериальная гипертензия и гипертрофия левого желудочка. Лозартан: верный друг лучше новых двух [Текст] / О.Д. Остроумова, Е.Г. Шарикова, Н.Ю. Галеева // Артериальная гипертензия. – 2011. – № 4 (18). – С. 95–100.
- Діастолічна функція та гіпертрофія лівого шлуночка у пацієнтів з тяжкою артеріальною гіпертензією / Г.Д. Радченко, С.В. Потапов, С.М. Кушнір та ін. // Укр. кардіол. журн. – 2007. – № 3. – С. 51–58.
- Рогоза А.Н. Суточное мониторирование артериального давления: варианты врачебных заключений и комментарии [Текст] / А.Н. Рогоза, М.В. Агальцов, М.В. Сергеева. – Нижний Новгород: ДЕКОМ, 2005. – 63 с.
- Значення добового моніторингу артеріального тиску для діагностики і лікування артеріальної гіпертензії / Ю.М. Сіренко, Г.Д. Радченко та ін. // Метод. рекомендації. – К., 2002. – 27 с.
- Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія та супутня патологія [Текст] / Ю.М. Сіренко. – Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2010. – 384 с.
- Шляхто Е.В. Ремоделирование сердца при гипертонической болезни [Текст] / Е.В. Шляхто, А.О. Конради // Сердце. – 2002. – № 5. – С. 232–234.
- Atrial (ANP) and brain natriuretic peptide (BNP) expression after myocardial infarction in sheep: ANP is synthesized by fibroblasts infiltrating the infarct / V.A. Cameron, M.T. Rademaker, L.J. Ellmers et al. // Endocrinology. – 2000. – Vol. 141. – P. 4690–4697.
- Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, V.M. Gooch et al. // Lancet. – 1992. – Vol. 340. – P. 1111–1115.
- Microalbuminuria, endothelial dysfunction and left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension / M. Elisayeva, F. Zakirova, G. Abdullaeva et al. // J. Hypertens. – 2003. – Vol. 21. – P. 73.

11. Increased plasma concentration of N-terminal pro brain natriuretic peptide reflect the presence of mildly reduced left ventricular diastolic function in hypertension / T. Furumono, S. Fujii, X. Mikami et al. // Coron. Artery. Dis. – 2006. – Vol. 17(1). – P. 45–50.
12. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension / A. Ganau, R.B. Devereux, M.J. Roman et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 1992. – Vol. 19. – P. 1550–1558.
13. Markers of inflammation, endothelial function and blood pressure in untreated essential hypertensive patients / L. Ghiadoni, V. Panichi, D. Versari et al. // J. Hypertens. – 2003. – Vol. 21. – P. 122.
14. N-terminal pro brain natriuretic peptide in arterial hypertension- a marker for left ventricular dimensions and prognosis / P. Hildebrandt, M. Boesen, M. Olsen et al. // Eur. J. Heart Fail. – 2004. – Vol. 15. – P. 313–317.
15. Lang R.M. Recommendation for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology [Text] / R.M. Lang // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2005. – Vol. 18. – P. 1440–1463.
16. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction / E. Lubien, A. De Maria, P. Krishnaswamy et al. // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – P. 595.
17. Endothelium and high blood pressure [Text] / G. Noll, M. Tschudi, E. Nava, T.F. Luscher // Int. J. Microcirc. Clin. Exp. – 1997. – № 17 (5). – P. 273–279.
18. 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. – 2005. – Vol. 23. – P. 697–701.
19. Importance of blood pressure control in chronic kidney disease / M. Ravera, R. Michela, L. Deferrari et al. // Amer. Soc. Nephrology. – 2006. – Vol. 17. – P. 98–103.
20. Schachinger V. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease / V. Schachinger, M.B. Britten, A.M. Zeiber // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P. 1899–1906.

Структурно-функциональное состояние левых отделов сердца, показатели суточного мониторинга артериального давления, концентрация натрийуретического пептида в плазме крови и сосудодвигательная функция эндотелия у больных с артериальной гипертензией и кардиоваскулярным риском разной степени

Л.С. Вайда, Н.В. Лозинская

РЕЗЮМЕ. Прогрессирование артериальной гипертензии (АГ) традиционно связывают с ремоделированием сердца и сосудов в результате гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), структурными изменениями сосудистой стенки и снижением активности механизмов вазодилатации. Представлены результаты сравнительной характеристики главных показателей суточного мониторинга артериального давления, структурно-функционального состояния левых отделов сердца, типов ремоделирования левого желудочка (ЛЖ), концентрации в плазме крови мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-BNP) и эндотелийзависимой функции эндотелия у больных с разной степенью кардиоваскулярного риска (КВР). Исследование показало, что в отличие от больных с КВР II–III степени у пациентов с КВР IV степени были более высокие уровни офисного систолического и диастолического артериального давления (САД/ДАД) и среднесуточного САД, ДАД и пульсового АД, выше значения индекса массы миокарда ЛЖ, более высокая частота случаев концентрической ГЛЖ, достоверно ниже соотношение Е/А, длиннее период изоволюмического расслабления ЛЖ, достоверно выраженный потокзависимый ответ плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, кардиоваскулярный риск, структурно-функциональное состояние левых отделов сердца, мозговой натрийуретический пептид, эндотелиальная дисфункция.

Structural-functional state of the left heart chambers, 24-hour blood pressure monitoring indices, plasma natriuretic peptide levels and endothelium-dependent vasodilator capacity in the patients with arterial hypertension and cardiovascular risk

L.S. Vayda, N.V. Losynska

SUMMARY. Progression of arterial hypertension has traditionally been linked with remodeling of the heart and vessels resultant from left ventricle hypertrophy (LVH), with structural changes of vessel walls and diminished activity of the vasodilator mechanisms. Here the results of comparative characterization of 24-hour arterial pressure monitoring, structural and functional status of the heart left chambers, types of

left ventricle remodeling, blood plasma concentration of brain natriuretic peptide (NT-pro-BNP) and endothelium-dependent vasodilation in the patients with different degree of cardiovascular risk (CVR). The patients with CVR II–III degree versus the patients with CVR IV degree had the higher levels of office SBP/DBP and 24-hour average SBP, DBP and PBP, higher left ventricle mass index values, greater frequency of concentric LVH, significantly lower E/A ratio values, longer period of LV isovolumic relaxation and more pronounced flow-dependent reaction of brachial artery during reactive hyperemia test.

Key words: arterial hypertension, cardiovascular risk, structural-functional state of the left chambers of the heart, brain natriuretic peptide, endothelium dysfunction.

Адреса для листування:

Вайда Ліля Степанівна

79026, Львів, вул. акад. Лазаренка, 48А, кв. 75

НОВИНИ

Бессонные ночи могут повысить вероятность развития сахарного диабета

Результатом плохого сна может быть не только сонливость. Плохой сон может также повысить риск развития диабета. К таким выводам пришли исследователи, проследившие, как жировые клетки реагируют на бессонницу. «Всегда считалось, что основная функция, которую выполняет сон, направлена на мозг, однако кроме мозга в нем нуждаются и жировые клетки. Непродолжительный сон делает нас слабыми, и то же самое происходит на уровне метаболизма. Клетки перестают нормально работать, что может привести к инсулиновой резистентности», – говорит Мэтью Брэди, ведущий специалист, доцент из Медицинского центра Университета в Чикаго.

Результаты исследования опубликованы 16 октября прошлого года в «Терапевтическом ежегоднике». В другом недавнем исследовании отмечается, что недостаток сна может привести к таким проблемам, как инсулинорезистентность, ожирение, диабет 2-го типа, заболевания сердца, инсульт и высокое артериальное давление. Однако не выявлено причин, почему недостаток сна приводит к таким последствиям.

«Впервые сон исследуется на клеточном уровне», – объяснил Брэди. Для настоящего исследования ученые привлекли семерых здоровых молодых людей, чей вес не превышал норму. Средний возраст участников составил 24 года. На первом этапе добровольцы 4 ночи спали по 8,5 ч (моделирование достаточной продол-

жительности сна) и 4 ночи – по 4,5 ч (моделирование недостаточности сна). Второй этап был отдален от первого на 4 недели. Исследование проводилось в лаборатории сна. После каждого этапа, состоящего из 4 ночей, исследователи измеряли уровень глюкозы в крови испытуемых, также они брали образцы жировых клеток с живота каждого из участников.

Было выявлено, что у людей, которые спали недостаточно, способность жировых клеток реагировать на инсулин, – гормон, который помогает телу усваивать углеводы, – была ниже на 30%, а уровень инсулина был почти в три раза выше, чем у участников, которые спали достаточно. Высокий уровень инсулина, как правило, указывает на нарушение в системе метаболизма, и наличие инсулиновой резистентности. Пытаясь это компенсировать, поджелудочная железа вырабатывает больше инсулина. Если цикл продолжается длительное время, может развиться диабет 2-го типа.

«Сон чрезвычайно важен, не только для когнитивной (мозговой) функции, но также для правильного обмена веществ», – говорит Брэди. В настоящее время ученые подбирают для исследования людей с избыточным весом, у которых наблюдается апноэ во сне, чтобы определить, влияет ли лечение апноэ на обмен веществ в организме.

Комментируя результаты исследования, доктор Спирос Мезитис, эндокринолог и клинический исследователь в больнице Ленокс Хилл (Нью-Йорк), говорит: «Так много людей не досыпают, и это становится причиной многих ненормальных про-

явлений в организме. Это исследование создает основу для понимания того, что мы должны говорить пациентам о значении сна. Сон, возможно, является еще одним важным дополнением в стиль жизни, которое людям необходимо сделать». Однако он считает, что, поскольку данное небольшое исследование проводилось недолго, результаты следует проверить.

Доктор Шелби Фридман Харрис, директор медицинской программы по изучению поведения, связанного со сном, в Центре нарушений режима сна при Медицинском центре Монтефиоре в Нью-Йорке, говорит, что это исследование было интересным, оно проливает свет на то, как недостаток сна может влиять на метаболический синдром. Метаболическим синдромом называется совокупность факторов риска, которые все вместе повышают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта и сахарного диабета 2-го типа. «Если вы недостаточно спите, вам необходимо знать, что это влияет на организм на клеточном уровне, – говорит она. – И если у вас уже есть избыточный вес, недостаток сна может повысить риск дальнейших осложнений, таких как апноэ, которое в свою очередь, приводит к ухудшению сна».

«Недостаток сна может в действительности создать замкнутый круг. Сон – такой же важный аспект, как и диета», – добавляет Харрис.

Хотя исследование обнаружило связь между недостаточным сном и резистентностью к инсулину, оно не доказывает существование причинно-следственной связи.

medicinenet.com

УДК 616.12-008.331.1+616.11-001.46+616-056.52

М.А. Оринчак, О.М. Шеремета*Івано-Франківський національний медичний університет*

Вплив антигіпертензивної терапії на стан гемодинаміки у хворих на артеріальну гіпертензію із серцевою недостатністю та інсулінорезистентністю

АНОТАЦІЯ

З метою вивчення впливу різних схем антигіпертензивного лікування на стан центральної гемодинаміки та функціональний стан серця залежно від рівня ендogenous інсуліну (ЕІ) в крові обстежено 74 хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) II–III стадії, ускладнену хронічною серцевою недостатністю (СН) ІІА–ІІБ ФК II–III (NYHA). Комплексне лікування із включенням телмісартану отримували 44 хворих (1-ша група), із включенням раміприлу – 30 хворих (2-га група). Залежно від рівня ЕІ хворих було поділено на підгрупи: із нормальним рівнем ЕІ в крові натще та після навантаження, із реактивною та спонтанною гіперінсулінемією (ГІ). Завдяки лікуванню тяжкість перебігу АГ та СН зменшилась. В обох групах досягнуто бажаного контролю артеріального тиску (АТ) в 77% (1-ша група) та 70% випадків (2-га). У хворих на АГ із СН та ГІ виявлено позитивні зміни варіабельності АТ, зниження показників «навантаження тиском», збільшення кількості хворих із варіантом «dipper», регрес гіпертрофії міокарда лівого шлуночка з тенденцією до покращання діастолічної функції та підвищення фракції викиду, зменшення ступеня тяжкості СН більшою мірою під впливом телмісартану порівняно із раміприлом.

Ключові слова:

артеріальна гіпертензія, серцева недостатність, інсулінорезистентність, лікування, телмісартан.

Артеріальна гіпертензія (АГ) є одним із найпоширеніших хронічних захворювань у світі. Згідно з даними офіційної статистики в Україні у 2011 р. зареєстровано майже 12 млн хворих на АГ. За наявності АГ у 2–3 рази зростає вірогідність виникнення серцевої недостатності (СН) [4].

Значно обтяжує перебіг АГ інсулінорезистентність (ІР), яка запускає каскад метаболічних порушень з розвитком важких серцево-судинних ускладнень і, зокрема, хронічної СН [5, 7, 9, 10]. Тому при виборі оптимального лікування хворих на АГ з СН необхідно враховувати наявність ІР.

Останніми роками серед антигіпертензивних засобів особливу увагу привертає клас блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА II) і, зокрема, телмісартан, який єдиний зі своєї групи поряд із найбільш тривалою і вираженою гіпотензивною дією виявляє метаболічні ефекти, що дозволяє одночасно впливати на різні патогенетичні ланки захворювання [8, 11]. Проте залишається недостатньо вивченим стан гемодинаміки під впливом комплексного лікування із включенням телмісартану у

хворих на АГ з хронічною СН та ІР, що й обумовило мету нашої роботи.

Мета дослідження – оцінка впливу БРА II телмісартану в поєднанні із торасемідом на стан центральної гемодинаміки та функціональний стан міокарда залежно від рівня ендogenous інсуліну (ЕІ) в крові у хворих на АГ із СН.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 74 хворих (29 чоловіків, 45 жінок) на АГ II–III стадії, ускладнену хронічною СН ІІА–ІІБ ФК II–III (NYHA). Середній вік хворих склав 60 ± 12 років.

Для виявлення ІР проведено пероральний глюкозотолерантний тест (ПГТТ) з паралельним визначенням рівня глюкози за глюкозооксидазним методом та рівня ЕІ в крові за імуноферментним методом з використанням імуноферментного аналізатора PR 2100 (SANOFI DIAGNOSTIC PASTEUR, France), наборів фірми HUMAN Sex-depend test і тесту «Elisa» (Germany).

Рівень ЕІ в крові приймали за нормальний в межах 4–20 мкОд/мл; із реактивною ГІ – рівень ЕІ в крові натще

в межах норми, через 2 год після навантаження глюкозою >20 мкОд/мл; із спонтанною ГІ – рівень ЕІ натще та через 2 год після навантаження глюкозою >20 мкОд/мл.

За стандартною методикою визначено показник ІР НОМА-ІР [6]. За нормальний прийнято рівень НОМА-ІР $<2,77$, при ІР – $>2,77$.

Стан центральної гемодинаміки оцінювали за показниками офісного артеріального тиску (АТ) та добового моніторування АТ (ДМАТ) на апараті АВРМ-04 («Innomed», Угорщина) з використанням комп'ютерної програми INNOBASE-1.2. Визначали середньодобовий систолічний та діастолічний АТ (САТ сд., ДАТ сд.), в денний час (САТ дн., ДАТ дн.), в нічний час (САТ ніч., ДАТ ніч.), середнє відхилення (СВ САТ сд., СВ ДАТ сд.), індекс часу (ІЧ САТ сд., ІЧ ДАТ сд.), індекс площі (ІП САТ сд., ІП ДАТ сд.).

Функціональний клас (ФК) СН визначали на основі клінічної картини та показників 6-хвилинного тесту-ходьби [2].

Функціональний стан міокарда оцінювали за методом ехокардіографії (ехоКГ) на апараті «SONOACE-4800» («Medison», Korea) в стандартних М- і В-режимах. Вимірювали та обчислювали стандартні структурно-геометричні показники серця. Стан діастолічної функції серця оцінювали за показниками швидкості раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка (ЛШ) (пік Е), швидкості наповнення ЛШ в систолу передсердя (пік А) та часу ізоволюмічного розслаблення ЛШ (IVRT). Розраховували відношення швидкісної характеристики (Е/А). Для оцінки систолічної функції, а також структурних особливостей серця визначали товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП) і задньої стінки ЛШ (ТЗС ЛШ) в діастолу, кінцево-діастолічний розмір (КДР) і кінцево-діастолічний об'єм (КДО) та кінцево-систолічний розмір (КСР) і кінцево-систолічний об'єм (КСО), а також фракцію викиду (ФВ) ЛШ. Масу міокарда (ММ) ЛШ обчислювали за формулою Penn Convention (Devereux, 1977).

Хворих було поділено на дві групи залежно від схеми лікування. До 1-ї увійшли 44 хворих, які отримували комплексне лікування із включенням БРА ІІ телмісартану в дозі 40–80 мг/д та діуретика торасеміду в дозі 5–10 мг/д. До 2-ї групи увійшли 30 хворих, які отримували комплексне лікування із включенням інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту раміприлу в добовій дозі 2,5–5 мг та торасеміду – 5–10 мг. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб відповідного віку. Обстеження проводили на початку та через 4 тиж після лікування.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програмних засобів – табличного процесора «Microsoft Excel» та пакета прикладних програм «STATISTICA» v. 6.0, StatSoft, USA. Отримані дані статистично перевірено і виявлено, що вони відповідають нормальному типу розподілу. Тому для опису даних та оцінки достовірності використовували методи параметричної статистики. Оцінку вірогідності розходження середніх величин проводили за допомогою довірчого інтервалу (СІ) та парного t-критерія Ст'юдента. Показники вважали достовірними при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз анамнестичних та клінічних показників дозволив виявити низку особливостей перебігу АГ, ускладненої СН, залежно від рівня ЕІ в крові (табл. 1).

Таблиця 1

Тяжкість АГ та СН залежно від рівня ЕІ в крові

Показник	Нормальний рівень ЕІ (n=38)		Реактивна ГІ (n=18)		Спонтанна ГІ (n=18)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
АГ І стадії	29	76	13	72	11	61
АГ ІІ стадії	9	24	5	28	7	39
СН ІІА ФК ІІ за NYHA	33	87	13	72	12	67
СН ІІБ ФК ІІІ за NYHA	5	13	5	28	6	33

За показником офісного АТ дещо частіше виявляли АГ І стадії у хворих з нормальним рівнем ЕІ в крові. В той же час АГ ІІ стадії частіше діагностували у хворих із реактивною та спонтанною ГІ.

За даними аналізу перебігу СН при АГ виявлено більш тяжкий клінічний стан у хворих із реактивною та спонтанною ГІ порівняно із хворими з нормальним рівнем ЕІ в крові. Зокрема, СН ІІБ ФК ІІІ при реактивній та спонтанній ГІ виявляли майже втричі частіше порівняно з таким у хворих з нормальним рівнем ЕІ.

Тяжкий варіант перебігу СН у хворих із ГІ було підтверджено даними 6-хвилинного тесту-ходьби. Так, хворі із СН ІІА ФК ІІ проходили 228 ± 63 м/6 хв, що майже втричі менше, ніж в контролі – 595 ± 43 м/6 хв. Клінічно у цих хворих відзначили пастозність/набряки нижніх кінцівок під кінець дня, задишку та серцебиття під час фізичного навантаження. Хворі із СН ІІБ ФК ІІІ проходили 115 ± 33 м/6 хв, що у 5 разів менше, ніж в контролі ($p < 0,05$). Характерними були масивні набряки нижніх кінцівок, задишка в стані спокою, асцит і гідроторакс.

Оцінка рівня АТ при ДМАТ має ряд переваг: результати меншою мірою пов'язані з тривожною реакцією хворого на вимірювання, характеризуються кращою відтворюваністю та збільшеною відображають ефективність антигіпертензивного лікування, особливо в нічні години [3].

Аналіз показників ДМАТ дозволив виявити деякі їх особливості залежно від рівня ЕІ в крові (табл. 2, 3). Зокрема, у хворих з нормальним рівнем ЕІ в крові показник САТ сд. лише дещо перевищував рівень в контрольній групі – на 6,72% (1-ша група) та 7,56% (2-га) ($p > 0,05$) відповідно. Проте показник ДАТ сд. виявився достовірно підвищеним на 10,1% (1-ша група) та на 11,8% (2-га) порівняно з показником в контрольній групі ($p < 0,05$).

У хворих з ГІ виявлено більш істотне підвищення АТ, зокрема при реактивній ГІ САТ сд./ДАТ сд. – на 12,6/19,3% (1-ша група) та на 14,6/17,6% (2-га) відповідно порівняно з таким в контрольній групі. У хворих із спонтанною ГІ показники САТ сд./ДАТ сд. були підвищеними на 19,3%/26,2% (1-ша група) та на 16,8%/25,0% (2-га) відповідно порівняно з таким в контрольній групі ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Показники ДМАТ у хворих 1-ї групи до та після лікування, М (95% СІ)

Показник	Контроль (n=20)	До лікування			Після лікування		
		Нормальний ЕІ (n=20)	Реактивна ГІ (n=11)	Спонтанна ГІ (n=13)	Нормальний ЕІ (n=20)	Реактивна ГІ (n=11)	Спонтанна ГІ (n=13)
САТ сд., мм рт. ст.	119 (109–129)	128 (115–140)	134 (123–145)*	142 (129–155)*	124 (109–139)	127 (109–145)	127 (114–140)•
САТ дн., мм рт. ст.	118 (110–126)	131 (108–154)*	138 (116–160)*	153 (127–179)*	126 (105–147)	135 (119–151)	142 (118–166)•
САТ ніч., мм рт. ст.	111 (93–130)	118 (89–147)	129 (107–151)*	144 (111–177)*	112 (89–135)	125 (100–150)	127 (105–149)•
СВ САТ сд., мм рт. ст.	13 (11–15)	14 (12–16)	15 (13–17)*	16 (14–18)*	12 (10–14)•	13 (11–15)•	12 (10–14)•
ІЧ САТ сд., %	6 (5–7)	36 (26–46)*	63 (50–76)*	86 (66–106)*	29 (21–37)•	48 (37–59)•	55 (42–68)•
ІП САТ сд., мм рт. ст. · год/добу	24 (16–32)	118 (99–137)*	271 (223–320)*	475 (342–608)*	94 (81–107)•	190 (159–221)•	257 (203–312)•
ДАТ сд., мм рт. ст.	68 (58–78)	75 (65–85)*	78 (67–89)*	86 (55–117)*	73 (56–90)	77 (64–90)	74 (54–94)•
ДАТ дн., мм рт. ст.	67 (57–77)	75 (67–83)*	78 (65–91)*	94 (68–120)*	79 (66–92)	85 (72–98)	86 (71–97)
ДАТ ніч., мм рт. ст.	63 (53–73)	66 (49–83)	76 (65–87)*	85 (68–102)*	62 (49–75)	71 (60–82)	74 (59–89)•
СВ ДАТ сд., мм рт. ст.	12 (10–14)	13 (11–15)	14 (12–16)*	15 (13–17)*	11 (9–13)•	12 (10–14)•	12 (10–14)•
ІЧ ДАТ сд., %	3 (0,5–5)	22 (3–41)*	44 (28–60)*	64 (44–84)*	20 (14–22)	29 (25–33)•	37 (33–41)•
ІП ДАТ сд., мм рт. ст. · год/добу	10 (8–12)	68 (51–85)*	140 (113–167)*	226 (152–300)*	55 (40–70)•	101 (76–126)•	105 (77–133)•

Примітка. Тут і в табл. 3–5: * – достовірність різниці порівняно з контролем ($p < 0,05$); • – достовірність різниці порівняно з початковим рівнем ($p < 0,05$).

Аналіз рівня АТ у денний (САТ дн./ДАТ дн.) та нічний (САТ ніч./ДАТ ніч.) час показав, що показники були достовірно підвищені в обох групах, причому більш виражено у хворих із спонтанною ГІ ($p < 0,05$).

Метод ДМАТ дозволяє відобразити спектр коливань АТ (варіабельність) впродовж доби [3]. З метою вивчення варіабельності АТ у хворих на АГ із СН залежно від рівня ЕІ проаналізовано показники СВ САТ сд./СВ ДАТ сд. Зокрема, показник СВ САТ сд. у 1-й групі перевищував рівень в контрольній на 8, 15 та 23%; у 2-й групі – на 8, 15 та 15% відповідно у хворих з нормальним рівнем ЕІ в крові, реактивною та спонтанною ГІ ($p < 0,05$). Подібні зміни були характерними для показника СВ ДАТ сд.

Отже, за варіабельністю АТ більш значущі зміни виявилися характерними для хворих із ГІ.

Період підвищення АТ протягом доби визначали за показниками ІП та ІЧ АТ. У хворих обох груп виявлено достовірне підвищення ІП та ІЧ порівняно з показником в контрольній групі ($p < 0,05$). Зокрема, значення ІП САТ сд. та ІЧ САТ сд. у 1-й групі перевищували рівень в контрольній у 6 та 5 разів відповідно ($p < 0,05$). Показник ІП САТ сд. у хворих із реактивною та спонтанною ГІ перевищував рівень в контрольній групі в 11 і 19 разів, а ІЧ САТ сд. – у 10 і 14 разів ($p < 0,05$) відповідно.

Показник ІП САТ сд. у 2-й групі перевищував рівень в контрольній у 6, 11 та 15 разів у хворих з нормальним рівнем ЕІ в крові, реактивною та спонтанною ГІ відповідно ($p < 0,05$). Також ІЧ САТ сд. був вищим у порівнянні з таким у контрольній групі в 6, 7 та 11 разів відповідно ($p < 0,05$).

Аналогічні зміни були характерні і для показників ІП ДАТ сд. та ІЧ ДАТ сд. Зокрема, у 1-й групі в хворих із нормальним рівнем ЕІ в крові, реактивною та спонтанною ГІ ІП ДАТ сд. перевищував рівень в контрольній групі в 7, 14 та 23 рази ($p < 0,05$) відповідно; ІЧ ДАТ сд. – у 8, 17 та 24 рази ($p < 0,05$) відповідно. У 2-й групі ІП ДАТ сд. перевищував рівень в контрольній групі в 6, 11 та 15 разів ($p < 0,05$); ІЧ ДАТ сд. – в 9, 16 та 23 разів ($p < 0,05$) відповідно.

Отже, збільшення показників «навантаження тиску» у хворих із ГІ можна розцінити як обтяжуючий чинник, що призводить до формування і тяжкого перебігу СН у хворих з метаболічним синдромом (МС).

Аналіз добового профілю АТ з урахуванням рівня ЕІ дозволив виявити, що у хворих із ГІ переважали прогностично несприятливі профілі АТ за варіантами «non-dipper» та «night-peaker» у порівнянні з показниками у хворих з нормальним рівнем ЕІ в крові. Зокрема, серед усіх обстежених варіант «dipper» з оптимальним нічним зниженням АТ на 10–20% та «over-dipper» з надмірним нічним зниженням АТ виявлено в 28 (37,8%) та 4 (5,4%) випадках відповідно, переважно у хворих з нормальним рівнем ЕІ в крові. Варіант перебігу АГ «non-dipper» без достатнього нічного зниження АТ та «night-peaker» з нічною гіпертензією виявлено в 35 (47,3%) та 7 (9,5%) випадках відповідно, здебільшого у хворих з реактивною та спонтанною ГІ. Це свідчить про несприятливий вплив ІР на перебіг АГ у хворих з СН, що співпадає з даними деяких авторів [1].

Для оцінки функціонального стану міокарда проведено аналіз показників ехоКГ (табл. 4, 5). У 1-й групі відзначено достовірне збільшення ММЛШ у хворих з

Таблиця 3

Показники ДМАТ у хворих 2-ї групи до та після лікування, М (95% СІ)

Показник	Контроль (n=20)	До лікування			Після лікування		
		Нормальний ЕІ (n=18)	Реактивна ГІ (n=7)	Спонтанна ГІ (n=5)	Нормальний ЕІ (n=18)	Реактивна ГІ (n=7)	Спонтанна ГІ (n=5)
САТ сд., мм рт. ст.	119 (109–129)	127 (114–140)	136 (123–149)*	139 (122–156)*	125 (110–140)	129 (108–150)	132 (107–157)
САТ дн., мм рт. ст.	118 (110–126)	130 (122–138)*	139 (121–157)*	142 (125–159)*	129 (116–142)	136 (118–154)	138 (119–157)
САТ ніч., мм рт. ст.	111 (93–130)	121 (108–134)	125 (110–140)*	135 (121–149)*	118 (103–133)	121 (100–142)	127 (99–155)
СВ САТ сд., мм рт. ст.	13 (11–15)	14 (12–16)*	15 (13–17)*	15 (13–17)*	13 (11–15)	12 (10–14)	13 (10–16)*
ІЧ САТ сд., %	6 (5–7)	39 (33–45)*	45 (35–55)*	69 (55–83)*	33 (27–40)*	35 (27–43)*	48 (23–73)*
ІП САТ сд., мм рт. ст.·год/добу	24 (16–32)	149 (128–170)*	268 (221–325)*	375 (205–545)*	108 (81–135)*	197 (182–212)*	283 (258–308)*
ДАТ сд., мм рт. ст.	68 (58–78)	76 (65–87)*	80 (62–98)*	85 (68–102)*	73 (67–79)	75 (65–85)	80 (55–105)
ДАТ дн., мм рт. ст.	67 (57–77)	78 (67–89)*	81 (66–96)*	84 (51–117)*	77 (64–90)	80 (65–95)	80 (66–94)
ДАТ ніч., мм рт. ст.	63 (53–73)	70 (53–87)*	71 (53–89)*	72 (50–94)*	69 (56–82)	70 (57–83)	70 (51–89)
СВ ДАТ сд., мм рт. ст.	12 (10–14)	13 (11–15)	14 (12–16)*	14 (11–17)*	12 (10–14)	13 (11–15)	13 (10–16)
ІЧ ДАТ сд., %	3 (0,5–5)	24 (11–37)*	41 (23–59)*	61 (25–97)*	16 (8–24)*	33 (23–43)*	49 (30–68)*
ІП ДАТ сд., мм рт. ст.·год/добу	10 (8–12)	55 (38–71)*	110 (82–138)*	147 (52–242)*	48 (31–65)*	89 (71–107)*	125 (89–161)*

нормальним рівнем ЕІ на 70% та більш ніж у 2 рази у хворих із реактивною та спонтанною ГІ порівняно з показником в контрольній групі. Аналогічні зміни були характерними і для хворих 2-ї групи. Також виявлено достовірне підвищення показників КСР, КДР, КСО та КДО у хворих обох груп порівняно з таким у контрольній ($p<0,05$), що свідчить про перенавантаження об'ємом і формування хронічної СН.

У міру наростання ГІ виявлено прогресуюче зниження ФВ ЛШ, проте показник залишався у межах норми ($>50\%$) більше ніж у 80% випадків у хворих обох груп. Зокрема, ФВ ЛШ виявилась зниженою на 10% у хворих із нормальним рівнем ЕІ, на 12% – із реактивною ГІ та на 17% – із спонтанною ГІ порівняно з показниками в контрольній групі ($p<0,05$).

Виявлено достовірне зниження піку Е та підвищення піку А і відповідно зменшення співвідношення Е/А ($p<0,05$), що характерно для діастолічної дисфункції І типу. Наявність останньої, поряд із сповільненням IVRT ($p<0,05$), частіше виявляли у хворих із реактивною та спонтанною ГІ. Отже, діастолічна дисфункція І типу, яка характеризується порушенням релаксації ЛШ за показником IVRT і, як наслідок, зменшенням об'єму крові, що надходить у ЛШ у фазу раннього наповнення (пік Е) та збільшенням внеску лівого передсердя (пік А) в діастолічне наповнення [4], характерна для хворих на АГ із СН та ІР.

Вищенаведені результати свідчать, що хворі обох груп були співставні за переважною більшістю показників: на-

явністю симптомів хронічної СН, результатами 6-хвилинного тесту ходьби, рівнем офісного АТ, значеннями ДМАТ, ехоКГ та за рівнем інсулінемії.

Після проведеного комплексного лікування із включенням телмісартану/раміприлу відзначено регрес клінічних проявів СН, покращання результатів 6-хвилинного тесту ходьби та показників кардіогемодинаміки у хворих обох груп. Зокрема, показники 6-хвилинного тесту ходьби покращились на 43% (1-ша група) та 35% (2-га). Проте виявлено деякі відмінності показників залежно від наявності ГІ та схеми лікування. Відзначено позитивну динаміку показників АТ у хворих обох груп у порівнянні із базальним рівнем. Достатній контроль офісного АТ на рівні $<140/90$ мм рт. ст. досягнуто в 1-й групі у 34 (77%) та в 2-й – у 21 (70%) пацієнтів.

Аналіз показників ДМАТ також дозволив виявити позитивні зміни гемодинаміки під впливом лікування в усіх хворих. Проте відзначено більш інтенсивне зниження САТ сд./дн./ніч. та ДАТ сд./дн./ніч. у хворих із реактивною та спонтанною ГІ у 1-й групі (див. табл. 2, 3).

Виявлено позитивні зміни показників СВ САТ сд./СВ ДАТ сд., що проявлялися їх достовірним зниженням у 1-й групі на 14,3%/15,4%; 13,3%/14,3% та 25,0%/20,0% ($p<0,05$) у хворих з нормальним рівнем ЕІ в крові, реактивною та спонтанною ГІ відповідно. У 2-й групі спостерігали лише тенденцію до зниження СВ САТ сд. та СВ ДАТ сд. ($p>0,05$). Отже, у хворих із ГІ телмісартан виявляв нормалізуючий вплив на варіабельність АТ більшою мірою порівняно із раміприлом.

В обох групах достовірно знижувалися показники «навантаження тиском», що свідчить про зниження періоду підвищеного АТ впродовж доби. Зокрема, у 1-й групі рівень ІП САТ сд./ДАТ сд. знизився в 1,3/1,2; 1,4/1,4; 2,1/1,8 рази; ІЧ САТ сд./ДАТ сд. – в 1,2/1,1; 1,3/1,5; 1,6/1,8 рази у хворих із нормальним рівнем ЕІ в крові, реактивною та спонтанною ГІ відповідно порівняно з базальним рівнем ($p < 0,05$). Аналогічні зміни виявились характерними для хворих 2-ї групи, проте дещо менш інтенсивні у хворих із ГІ ($p > 0,05$).

Зазначимо, що проведене лікування сприяло нормалізації добового профілю АТ у хворих обох груп. Також виявлено збільшення кількості випадків із варіантом «dipper» – до 46 (62%), зокрема за рахунок зменшення варіанта «non-dipper» – до 26 (35%) хворих в обох групах.

Отже, проведене лікування позитивно впливало на показники ДМАТ в обох групах. Проте у групі із включенням телмісартану спостерігали більш виражені позитивні зміни у хворих із ГІ.

Лікування в обох групах сприяло позитивним змінам функції ЛШ (див. табл. 4, 5). Зокрема, у 1-й групі показники ТМШП, ТЗС ЛШ та ММЛШ у хворих із нормальним рівнем ЕІ в крові виявились достовірно зниженими на 11, 11 та 20% ($p < 0,05$) відповідно; із реактивною ГІ – на 10, 8 і 14% ($p > 0,05$); із спонтанною ГІ – на 7, 4 і 10% ($p > 0,05$) відповідно у порівнянні з базальним рівнем ($p > 0,05$). У 2-й групі показники ТМШП, ТЗС ЛШ та ММЛШ зменшувались лише у хворих з нормальним рівнем ЕІ ($p < 0,05$), у решти хворих істотно не змінювались ($p > 0,05$).

Проведений аналіз ступеня регресу гіпертрофії ЛШ у хворих з досягнутими цільовими рівнями АТ порівняно з хворими, у яких рівень АТ до кінця лікування залишався $\geq 140/90$ мм рт. ст., виявив достовірне зменшення ММ ЛШ ($p < 0,05$) в 79,5% випадків в 1-й групі та лише в 60,0% випадків – у 2-й.

Аналіз об'ємних показників кардіогемодинаміки залежно від схеми лікування та наявності ГІ дозволив виявити, що показники КСР та КДР у 1-й групі мали тенденцію до зменшення незалежно від рівня ЕІ в крові ($p > 0,05$). Показник КСО зменшився на 16% у хворих з нормальним рівнем ЕІ в крові, на 10% – з реактивною ГІ та на 10% – із спонтанною ГІ порівняно з базальним рівнем ($p < 0,05$). Показник КДО достовірно зменшився на 10% у хворих із нормальним рівнем ЕІ у крові ($p < 0,05$) та мав тенденцію до зменшення у хворих із реактивною та спонтанною ГІ ($p > 0,05$). Відзначено зростання ФВ ЛШ на 10% у хворих із нормальним рівнем ЕІ в крові ($p < 0,05$) та тенденцію до зростання на 9 і 8% у хворих із реактивною і спонтанною ГІ відповідно ($p > 0,05$).

У 2-й групі показники КСР, КДР, КСО та КДО мали тенденцію до зменшення ($p > 0,05$), внаслідок чого ФВ ЛШ дещо підвищувалась, причому більшою мірою у хворих з нормальним рівнем ЕІ в крові та меншою – у хворих із реактивною та спонтанною ГІ ($p > 0,05$).

Аналіз індивідуальних значень показників діастолічної функції дозволив виявити позитивну динаміку трансмітрального кровотоку. Зокрема, у 1-й групі відзначено тенденцію до збільшення піку Е та зниження піку А, що

Таблиця 4

Показники систолічної та діастолічної функцій ЛШ у хворих 1-ї групи до та після лікування, М (95% СІ)

Показник	Контроль (n=20)	До лікування			Після лікування		
		Нормальний ЕІ (n=20)	Реактивна ГІ (n=11)	Спонтанна ГІ (n=13)	Нормальний ЕІ (n=20)	Реактивна ГІ (n=11)	Спонтанна ГІ (n=13)
ТМШП, см	0,89 (0,60–1,18)	1,16 (0,93–1,39)*	1,34 (1,09–1,59)*	1,31 (1,05–1,57)*	1,04 (0,37–1,71)*	1,20 (0,51–1,89)*	1,21 (0,67–1,76)
ТЗС ЛШ, см	0,97 (0,76–1,18)	1,20 (1,05–1,35)*	1,35 (1,22–1,57)*	1,31 (1,16–1,46)*	1,08 (0,89–1,27)*	1,24 (1,04–1,44)	1,25 (1,08–1,42)
ММ ЛШ, г	170,00 (147,01–192,99)	289,63 (263,07–315,19)*	365,51 (330,19–400,83)*	370,27 (319,82–420,72)*	233,49 (193,07–273,91)*	313,90 (284,37–343,43)*	332,86 (302,11–363,62)*
КСР, см	3,47 (3,05–3,89)	3,66 (2,49–4,83)*	3,40 (2,31–4,49)	4,12 (2,90–5,34)*	3,60 (2,66–4,54)	3,39 (3,11–3,68)	4,01 (3,77–4,25)
КДР, см	4,56 (4,35–4,77)	5,20 (4,20–6,20)*	5,33 (4,33–6,33)*	5,50 (3,82–7,18)*	5,02 (4,02–6,02)	5,30 (4,29–6,30)	5,15 (3,47–6,83)
КСО, мл	38,91 (27,23–50,59)	58,4 (52,44–64,36)*	55,46 (25,67–85,25)*	64,00 (45,49–82,51)*	49,30 (42,55–56,05)*	50,13 (40,67–59,58)*	57,45 (43,85–1,05)*
КДО, мл	115,13 (102,11–128,15)	131,00 (72,23–189,77)*	140,70 (118,87–162,53)*	142,50 (116,08–168,92)*	118,45 (43,94–192,96)*	128,23 (111,86–144,60)	131,34 (55,80–206,88)
ФВ, %	62,80 (61–64)	56,60 (40,63–72,57)	55,30 (46,63–63,97)*	50,00 (41,56–58,44)*	61,94 (52,47–71,41)*	59,76 (49,84–60,68)	54,24 (44,99–63,38)
Пік Е, м/с	0,78 (0,57–0,99)	0,74 (0,38–1,10)	0,73 (0,44–1,02)	0,73 (0,58–0,88)	0,79 (0,43–1,14)	0,79 (0,46–1,12)	0,78 (0,52–1,04)
Пік А, м/с	0,59 (0,34–0,84)	0,70 (0,39–1,01)*	0,83 (0,45–1,21)*	0,84 (0,64–1,04)*	0,67 (0,42–0,92)	0,81 (0,43–1,19)	0,81 (0,66–0,96)
Е/А, од.	1,69 (1,61–1,77)	1,06 (0,83–1,29)*	0,88 (0,72–1,04)*	0,87 (0,67–1,07)*	1,18 (1,01–1,35)	0,98 (0,87–1,09)	0,96 (0,72–1,20)
IVRT, мс	65 (61–69)	74 (63–85)	78 (68–87)*	81 (70–91)*	69 (47–89)	70 (59–81)	74 (63–85)

Таблиця 5

Показники систолічної та діастолічної функцій ЛШ у хворих 2-ї групи до та після лікування, М (95% СІ)

Показ- ник	Контроль (n=20)	До лікування			Після лікування		
		Нормальний ЕІ (n=18)	Реактивна ГІ (n=7)	Спонтанна ГІ (n=5)	Нормальний ЕІ (n=18)	Реактивна ГІ (n=7)	Спонтанна ГІ (n=5)
ТМШП, см	0,89 (0,60–1,18)	1,18 (1,01–1,35)*	1,31 (0,92–1,69)*	1,32 (0,85–1,80)*	1,15 (1,04–1,26)	1,30 (0,91–1,69)	1,30 (0,83–1,77)
ТЗС ЛШ, см	0,97 (0,76–1,18)	1,18 (1,01–1,35)*	1,31(0,44–2,18)*	1,31(0,73–1,90)*	1,15 (0,96–1,34)	1,30 (0,19–2,41)	1,26 (0,95–1,57)
ММ ЛШ, г	170,00 (147,01–192,99)	269,32 (232,97–305,68)*	372,50 (331,07–413,93)*	383,60 (347,07–420,13)*	239,34 (210,56–268,12)*	366,21 (329,36–403,06)	371,13 (335,77–406,49)
КСР, см	3,47 (3,05–3,89)	3,49 (2,86–4,12)	4,03 (3,31–4,75)*	4,01 (3,18–4,84)*	3,40 (2,89–3,91)	3,95 (3,36–4,54)	3,97 (3,66–4,28)
КДР, см	4,56 (4,35–4,77)	4,98 (4,16–5,80)*	5,55 (4,60–6,51)*	5,60 (4,29–6,91)*	4,75 (4,03–5,47)	5,50 (4,65–6,35)	5,62 (4,39–6,84)
КСО, мл	38,91 (27,23–50,59)	50,43 (17,70–83,16)*	58,00 (22,15–93,85)*	75,50 (35,22–115,78)*	48,35 (20,48–76,22)	56,33 (24,41–88,25)	73,32 (5,52–141,12)
КДО, мл	115,13 (102,11–128,15)	119,50 (91,31–147,69)	149,30 (126,56–172,05)*	175,50 (107,25–243,75)*	113,35 (87,52–139,18)	139,45 (110,59–168,31)	171,34 (130,61–212,07)
ФВ, %	62,80 (61,02–64,34)	56,43 (40,73–72,13)	54,50 (45,97–63,03)*	52,83 (34,34–71,32)*	59,94 (47,79–72,09)	56,34 (44,42–68,26)	53,92 (40,11–67,74)
Пік Е, м/с	0,78 (0,57–0,99)	0,74 (0,59–0,89)	0,73 (0,50–0,96)	0,73 (0,48–0,98)	0,76 (0,65–0,87)	0,75 (0,59–0,90)	0,75 (0,58–0,92)
Пік А, м/с	0,59 (0,34–0,84)	0,74 (0,66–0,82)*	0,78 (0,65–0,91)*	0,75 (0,64–0,86)*	0,70 (0,59–0,81)	0,75 (0,65–0,85)	0,76 (0,62–0,90)
Е/А, од.	1,69 (1,61–1,77)	1,00 (0,89–1,11)*	0,94 (0,76–1,12)*	0,97 (0,83–1,11)*	1,09 (0,92–1,26)*	1,00 (0,79–1,21)	0,99 (0,82–1,16)
IVRT, мс	65 (61–69)	73 (61–84)	76 (66–86)*	82 (74–96)*	70 (62–82)	74 (62–86)	79 (66–92)

відповідно проявлялось зростанням відношення Е/А понад 10% у хворих не тільки з нормальним ЕІ, а також з реактивною та спонтанною ГІ ($p < 0,05$). У 2-й групі у всіх хворих показники істотно не змінювались ($p > 0,05$).

Показник IVRT мав тенденцію до зниження незалежно від рівня інсулінемії у хворих обох груп ($p > 0,05$), проте відзначено більш виражену позитивну динаміку у хворих 1-ї групи.

У хворих на АГ із СН та ІР зменшення внеску систоли передсердь в діастолічне наповнення ЛШ, а також збільшення швидкості раннього діастолічного наповнення свідчать про тенденцію до нормалізації трансмітрального кровотоку в умовах зменшення жорсткості міокарда і регресу діастолічної дисфункції ЛШ, здебільшого під впливом телмісартану порівняно з раміприлом.

Висновки

1. Наявність реактивної та спонтанної ГІ у хворих на АГ із СН зумовлює більш тяжкий перебіг захворювання з підвищенням рівнів офісного АТ і показників ДМАТ із формуванням прогностично несприятливих добових профілів АТ, тяжкими клінічними проявами СН, зниженням фізичної активності та зменшенням показників 6-хвилинного тесту ходьби в 3–5 разів.

2. Наявність реактивної та спонтанної ГІ у хворих на АГ з СН зумовлює розвиток гіпертрофії міокарда ЛШ, зменшення його скоротливої здатності, збільшення жорсткості міокарда та виникнення діастолічної дисфункції ЛШ.

3. Комплексне лікування із включенням телмісартану/раміприлу однаковою мірою виявляє добрий гіпотензивний ефект у хворих з нормальним рівнем ЕІ. Проте у хворих із ГІ більш виражений ефект спостерігали при

застосуванні телмісартану порівняно з раміприлом, що супроводжувалося тенденцією до нормалізації показників кардіогемодинаміки.

4. Комплексне лікування із включенням телмісартану дозволяє досягти цільового рівня АТ в 77% випадках, сприяє нормалізації добового профілю, що зменшує інтенсивність прогресування СН у хворих на АГ з ІР.

5. У хворих на АГ із СН та ІР комплексне лікування із включенням телмісартану позитивно впливає на систолічну функцію ЛШ із зменшенням об'ємів серця, підвищенням скоротливої здатності міокарда, сприяє регресу гіпертрофії ЛШ та нормалізації його діастолічної функції шляхом покращання розслаблення міокарда.

Подальші наукові пошуки доцільно спрямувати на вивчення метаболічних порушень у хворих на АГ із СН залежно від ступеня ІР та розробити оптимальні схеми лікування і знизити ризик виникнення серцево-судинних подій у таких хворих.

Список літератури

- Братусь В.В. Ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром: фундаментальные и клинические аспекты // В.В. Братусь, Т.В. Талаева, В.А. Шумаков. – К.: Четверта хвиля, 2009. – 413 с.
- Воронков Л.Г. Рекомендації Асоціації кардіологів України з лікування хронічної серцевої недостатності у дорослих (перегляд 2011) / Л.Г. Воронков, К.М. Амосова, А.Е. Багрій та ін. // Серцева недостатність. – 2011. – № 1. – С.101–116.
- Дзяк Г.В. Суточное мониторирование артериального давления / Г.В. Дзяк, Т.В. Колесник, Ю.Н. Погорельский. – Днепропетровск, 2005. – 200 с.

4. Коваленко В.М. Серцево-судинні захворювання / В.М. Коваленко, М.І. Лутай // Рекомендації з діагностики та лікування. – К., 2011. – С. 21–23; 316–323.
5. Коркушко О.В. Инсулинорезистентность и нарушенная толерантность к глюкозе в разные возрастные периоды / О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, В.П. Чинова // Эндокринология. – 2010. – Т. 15, № 2. – С. 205–213.
6. Мітченко О.І. Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань / О.І. Мітченко, В.В. Корпачев, А.Е. Багрий // Серцево-судинні захворювання. Рекомендації з діагностики та лікування. – К., 2011. – С. 68–78.
7. Оринчак М.А. Клініко-патогенетичні особливості артеріальної гіпертензії, ускладненої хронічною серцевою недостатністю, у хворих із синдромом інсулінорезистентності / М.А. Оринчак, В.Н. Середюк // Укр. кардіол. журн. – 2003. – № 4. – С. 77–81.
8. Терещенко А. Снижение кардиоваскулярного риска при артериальной гипертензии и поражении органов-мишеней: в фокусе – телмисартан / А. Терещенко // Здоров'я України. – 2011. – № 8. – С. 10–11.
9. Ji-Ming Ye. PPAR δ agonists have opposing effects on insulin resistance in high fat-fed rats and mice due to different metabolic responses in muscle / Ye Ji-Ming, Tid-Ang Jennifer, Turner Nigel // British Journal of Pharmacology. – 2011. – Vol. 163. – P. 556–566.
10. Reaven G.M. All obese individuals are not created equal: insulin resistance is the major determinant of cardiovascular disease in overweight/obese individuals // Diabetes Vasc. Dis. Res. – 2005. – Vol. 2. – P. 105–112.
11. Sheldon W. Tobe. Cardiovascular and Renal Outcomes With Telmisartan, Ramipril, or Both in People at High Renal Risk / Tobe Sheldon W., Clase Catherine M., BChir // Circulation. – 2011. – 123:1047-1048.

Влияние антигипертензивной терапии на состояние гемодинамики у больных с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью и инсулинорезистентностью
М.А. Оринчак, О.М. Шеремета

РЕЗЮМЕ. В целях изучения влияния различных схем антигипертензивного лечения на состояние центральной гемодинамики и функциональное состояние сердца в зависимости от уровня эндогенного инсулина (ЭИ) в крови обследованы 74 больных с артериальной гипертензией (АГ) II–III стадии, осложненной хронической сердечной недостаточностью (СН) IIA–II Б ФК II–III (NYHA). Комплексное лечение с включением телмисартана получали 44 больных (1-я группа), с включением рамиприла – 30 больных (2-я группа). В зависимости от уровня ЭИ больных разделили на подгруппы: с нормальным уровнем ЭИ в крови натощак и после нагрузки, с реактивной и спонтанной гиперинсулинемией (ГИ). Под влиянием лечения уменьшилась тяжесть течения АГ и СН. Достигнут желаемый контроль артериального давления (АД) в 77% (1-я группа) и 70% случаев (2-я). У больных с АГ и СН и ГИ выявлены положительные изменения вариабельности АД, снижение показателей «нагрузки давлением», увеличение количества больных с вариантом «dipper», уменьшение массы миокарда левого желудочка с тенденцией к улучшению диастолической функции и повышение фракции выброса в большей степени под влиянием телмисартана по сравнению с рамиприлом.
Ключевые слова: артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, инсулинорезистентность, лечение, телмисартан.

Influence of antihypertensive therapy on hemodynamics in hypertensive patients with heart failure and insulin resistance

М.А. Orynychak, O.M. Sheremeta

SUMMARY. To study effects of various antihypertensive treatment schemes on central hemodynamics and heart functioning depending on endogenous insulin level we examined 74 patients with arterial hypertension (AH) stage 2 and 3 complicated with chronic heart failure (HF) functional class III–IV (NYHA). Forty-four patients received treatment with telmisartan (1st group) and 30 patients received treatment with ramipril (2nd group). Depending on endogenous insulin level, the patients were divided into two subgroups: (a) with normal fasting and post-loading insulin levels; (b) with reactive and spontaneous hyperinsulinemia. After treatment, the severity of hypertension and heart failure decreased. The target blood pressure was achieved in 77% of cases (1st group) and in 70% of cases (2nd group). As a result, treatment with telmisartan versus ramipril improved blood pressure variability, decreased index of «pressure load», increased dippers numbers, reduced cardiac hypertrophy with a tendency for improving diastolic function and increased ejection fraction and lessened heart failure severity.

Key words: arterial hypertension, heart failure, insulin resistance, treatment, telmisartan.

Адреса для листування:

Марія Андріївна Оринчак
Івано-Франківський національний медичний університет
76000, Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2

УДК 616.12-008.331.1-056.52:616.127-007.6:616.124.2-008.6

О.М. Ковальова, О.В. Гончарь

Харківський національний медичний університет

Ремоделювання міокарда і діастолічна дисфункція лівого шлуночка у хворих з есенційною гіпертензією та ожирінням

АНОТАЦІЯ

Досліджено зв'язок між особливостями геометрії та діастолічної функції лівого шлуночка (ЛШ) у хворих з есенційною гіпертензією та ожирінням. Виявлено тенденцію до підвищення частоти концентричних паттернів ремоделювання та діастолічної дисфункції у міру збільшення індексу маси тіла. У групах хворих з ожирінням без гіпертрофії ЛШ порушення діастолічної функції відбувалося за типом уповільненого розслаблення, за її наявності підвищувалася частота діастолічної дисфункції як I, так і II типу.

Ключові слова:

гіпертонічна хвороба, ожиріння, ремоделювання лівого шлуночка, діастолічна дисфункція.

Гіпертонічна хвороба (ГХ) є однією з найактуальніших медико-соціальних проблем сьогодення внаслідок її значної та зростаючої поширеності, а також прогресуючого «омоложення» цього захворювання [3, 9]. Особливу небезпеку натеper становить сполучення ГХ із абдомінальним ожирінням у рамках комплексу взаємообумовлюючих та взаємообтяжуючих обмінних порушень, що також включають дисліпідемію, інсулінорезистентність і як наслідок – гіперглікемію натщесерце та порушення толерантності до глюкози. На думку експертів ВООЗ, описаний синдром є «новою неінфекційною пандемією XXI сторіччя»: у розвинених країнах серед населення віком старше 30 років його поширеність становить приблизно 10–20%, і в найближчі 25 років очікується збільшення темпів її зростання на 50% [2, 4, 6].

Структурно-функціональна перебудова лівого шлуночка (ЛШ) серця є типовим і одним із найбільш ранніх уражень органів-мішеней, що значною мірою обумовлює прогноз ГХ [1, 2–4, 9]. Тенденцією сьогодення у визначенні цього процесу є поступова відмова від терміну «гіпертрофія» як такого, що не повною мірою відображує сутність змін у міокарді, на користь більш влучного – «ремоделювання» [13].

На сьогодні вважається доведеним, що в процесі розвитку хронічної серцевої недостатності (ХСН) на тлі ГХ порушення діастолічної функції ЛШ значно передують зниженню його скоротливої здатності. Враховуючи несприятливий прогноз перебігу захворювання та низьку 5-річну виживаність серед пацієнтів із систолічною дисфункцією ЛШ, природним є переважання у популяції хворих на АГ пацієнтів зі збереженою фракцією викиду (ФВ),

клінічна картина ХСН у яких визначається наявністю в них діастолічної дисфункції (ДД) ЛШ [2–4, 8–10, 12].

Тим не менш на сьогодні немає чітких критеріїв діагностики діастолічної ХСН та ДД ЛШ як її основи. Алгоритми, що існують, є досить суперечливими і свідчать про відсутність загальнозживаних нормативів низки параметрів діастолічного наповнення ЛШ [2, 5, 7, 8, 10, 12]. Особливо це стосується показників, що є відносно новими у клінічній практиці, у тому числі параметрів руху фіброзного кільця мітрального клапана (ФМКК), отриманих у режимі тканинного доплера. Використання ж традиційних показників трансмітрального кровотоку викликає не менш звичні труднощі щодо диференційної діагностики нормального та псевдонормального типів діастолічного наповнення ЛШ, а у пацієнтів старших вікових груп – у деяких випадках і верифікації ДД за типом уповільненої релаксації [6, 10, 12].

Отже, вивчення особливостей діастолічної функції ЛШ у хворих з АГ та ожирінням із використанням сучасних можливостей ехокардіографії є актуальним з огляду на необхідність удосконалення алгоритмів діагностики ДД, що існують, з метою індивідуалізації підходів до лікування пацієнтів із ХСН зі збереженою ФВ ЛШ.

Мета роботи – вивчити особливості ремоделювання міокарда та діастолічної функції ЛШ у пацієнтів з АГ та ожирінням.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 81 пацієнта (33 чоловіка та 48 жінок) з ГХ, середній вік яких склав $58,8 \pm 8$ років. З них у 30 хворих діагностовано ожиріння I ступеня, у 26 – II–III.

Верифікацію діагнозу ГХ проводили за рекомендаціями Української асоціації кардіологів [1]. Діагноз ожиріння встановлювали згідно з класифікацією ВООЗ [2, 7]. Критеріями виключення хворих з дослідження були: нестабільна стенокардія, постійна форма фібриляції передсердь, ниркова недостатність, декомпенсовані захворювання печінки (підвищення більш ніж утричі рівня трансаміназ та більше ніж удвічі – вмісту загального білірубіну), гіпер- або гіпофункція щитоподібної залози, онкопатологія.

Обстеження пацієнтів, окрім стандартних методів, рекомендованих Українською асоціацією кардіологів, включало розширений протокол ехокардіографії з визначенням показників трансмітрального кровотоку та параметрів руху латеральної ділянки ФКМК у режимі імпульсно-хвильового тканинного доплера. Тип ремоделювання ЛШ визначали за класифікацією A. Ganau (1992) [11]. При встановленні наявності та визначенні типу ДД ЛШ керувалися критеріями Європейського товариства кардіологів [12] і Всеросійського національного товариства кардіологів [2], що включають характерні зміни співвідношення максимальних швидкостей піків Е і А діастолічного наповнення ЛШ (Е/А), часу ізовольмічного розслаблення ЛШ (IVRT), часу уповільнення раннього діастолічного трансмітрального потоку (DTE), максимальної швидкості раннього діастолічного руху ФКМК (Em), а також співвідношення Е/Em. У суперечливих випадках враховували зміни абсолютних значень Е і А, максимальної швидкості систолічного руху ФКМК (Sm), а також співвідношення Em/Am [5, 6, 9].

Статистичну обробку даних виконували з використанням непараметричних критеріїв Манна-Уїтні (U) та Пірсона (χ^2) з урахуванням особливостей розподілу ознак, що відрізнявся від нормального хоча б у одній групі хворих для переважної більшості параметрів. Статистичні дані представлені як Me (LQ; UQ), де Me – медіана ознаки, LQ – нижній кuartіль, UQ – верхній кuartіль.

Результати дослідження та їх обговорення

З метою більш детального вивчення впливу наявності і ступеня ожиріння на особливості геометрії та діастолічної функції ЛШ хворих розділили на три групи: 1-шу склали 26 пацієнтів (12 чоловіків і 14 жінок; середній вік – 57,5 (51,0; 62,0) року) з нормальною масою тіла та передожирінням ($IMT < 30$ кг/м²), 2-гу групу – 29 хворих (13 чоловіків і 16 жінок; середній вік – 59 (52,0; 67,0) років) з АГ і ожирінням I ступеня ($30 \leq IMT < 35$ кг/м²), 3-тю – 26 пацієнтів (8 чоловіків і 18 жінок; середній вік – 60,0 (57,0; 63,0) років) з ожирінням II–III ступеня ($IMT \geq 35$ кг/м²). Звертає на себе увагу значне переважання жінок (69,2% проти 30,8%; $p = 0,009$) у групі хворих із ожирінням II–III ступеня. Вірогідних відмінностей у віці обстежених не виявлено.

За даними ультразвукового дослідження серця в М-режимі проаналізовано розподіл різних типів геометрії ЛШ (за класифікацією Ganau A., 1992) залежно від наявності та ступеня ожиріння (табл. 1).

Таблиця 1
Розподіл типів геометрії ЛШ серця у хворих з АГ залежно від наявності та ступеня ожиріння

Тип геометрії ЛШ	Хворі з АГ без ожиріння (n=26)	Хворі з АГ і ожирінням I ступеня (n=29)	Хворі з АГ і ожирінням II–III ступеня (n=26)
Нормальна геометрія ЛШ, абс. (%)	5 (19,2) $p^{\wedge} > 0,05$ $p^{\#} > 0,05$	3 (10,3) $p^* > 0,05$ $p^{\wedge} < 0,001$	2 (7,7) $p^* > 0,05$ $p^{\wedge} = 0,002$
Концентричне ремоделювання (КР ЛШ), абс. (%)	2 (7,7) $p^{\wedge} = 0,041$ $p^{\#} = 0,011$	3 (10,3) $p^* > 0,05$ $p^{\wedge} < 0,001$	5 (19,2) $p^* > 0,05$ $p^{\wedge} = 0,023$
Концентрична гіпертрофія (КГ ЛШ), абс. (%)	8 (30,8) $p^{\#} > 0,05$	19 (65,5) $p^* = 0,012$ $p^{\#} < 0,001$	13 (50,0) $p^* > 0,05$ $p^{\#} = 0,049$
Ексцентрична гіпертрофія (ЕГ ЛШ), абс. (%)	11 (38,5) $p^{\wedge} > 0,05$	4 (13,8) $p^* = 0,039$ $p^{\wedge} < 0,001$	6 (23,1) $p^* > 0,05$ $p^{\wedge} = 0,049$

Примітки: p^* – у порівнянні з показником у групі хворих з АГ без ожиріння; $p^{\wedge}$ – у порівнянні з показником у хворих з КГ ЛШ всередині групи; $p^{\#}$ – у порівнянні з показником у хворих з ЕГ ЛШ всередині групи.

Як видно з табл. 1, поєднання ожиріння з ГХ асоціювалося з вірогідним підвищенням питомої ваги пацієнтів з концентричними паттернами ремоделювання ЛШ ($p = 0,011$ для групи хворих із ожирінням I ступеня; $p = 0,029$ для групи хворих із ожирінням II–III ступеня). При цьому найвираженішим було збільшення частки пацієнтів із КГ ЛШ, перш за все за рахунок зменшення кількості хворих із ЕГ, які складали абсолютну більшість серед обстежених 1-ї групи. Зменшувалася також кількість хворих із нормальною геометрією ЛШ, досягаючи мінімального значення серед пацієнтів із ожирінням II–III ступеня. Хворі з ГЛШ складали статистично значущу більшість серед обстежених усіх груп, при цьому серед хворих із ожирінням вірогідно вищою була питома вага осіб із КГ ЛШ у порівнянні з такими з ЕГ.

Аналіз ФВ ЛШ за методами Teicholtz та Simpson не виявив вірогідних розбіжностей між показниками в обстежених різних груп.

З метою вивчення особливостей діастолічної функції у пацієнтів з АГ та ожирінням проаналізовано параметри трансмітрального кровотоку (табл. 2).

Звертає на себе увагу відсутність чітких закономірностей щодо особливостей змін діастолічної функції ЛШ у міру прогресування ожиріння в усіх включених до дослідження. Тим не менш відзначено тенденцію до зміни швидкості піків Е і А, співвідношення Е/А, IVRT у хворих з АГ і ожирінням I ступеня у порівнянні з показником в обстежених 1-ї групи, що були характерні для ДД I типу. У групі хворих з ожирінням II–III ступеня названі розбіжності нівелювалися, у зв'язку з чим (а також беручи до уваги збережену ФВ у переважної більшості пацієнтів) гостро поставала необхідність проведення

Таблиця 2
Параметри трансмітрального кровотоку у хворих з АГ залежно від наявності та ступеня ожиріння

Показник	Хворі з АГ без ожиріння (n=26)	Хворі з АГ і ожирінням I ступеня (n=29)	Хворі з АГ і ожирінням II–III ступеня (n=26)
Максимальна швидкість піку E, см/с	72,9 (57,9; 84,6)	59,2 (49,1; 73,2) p*=0,018	69,3 (64,4; 81,0) p*>0,05 p^=0,012
Максимальна швидкість піку A, см/с	69,4 (60,3; 81,1)	68,8 (62,1; 79,4) p*>0,05	75,2 (61,1; 84,7) p*>0,05 p^>0,05
Співвідношення E/A	0,928 (0,876; 1,168)	0,865 (0,701; 1,043) p*=0,026	0,916 (0,828; 1,218) p*>0,05 p^=0,090
IVRT, с	0,09 (0,08; 0,10)	0,09 (0,09; 0,10) p*=0,031	0,10 (0,07; 0,10) p*>0,05 p^>0,05
DTE, с	0,155 (0,140; 0,180)	0,170 (0,140; 0,180) p*>0,05	0,170 (0,150; 0,190) p*>0,05 p^>0,05

Примітки. Тут і в табл. 3: p* – у порівнянні показником у групі хворих з АГ без ожиріння; p^ – у порівнянні з показником у групі хворих з АГ і ожирінням I ступеня.

диференційної діагностики нормального діастолічного наповнення ЛШ та ДД за псевдонормальним типом.

З метою вирішення означеної задачі проаналізовано параметри руху латеральної частини ФКМК, отримані у режимі імпульсно-хвильового тканинного доплера (табл. 3).

Як видно з даних табл. 3, максимальна швидкість систолічного та ранньодіастолічного руху ФКМК характеризувалися вірогідним зменшенням у міру збільшення ІМТ, досягаючи найнижчих значень у пацієнтів з ожирінням II–III ступеня. При цьому суттєво збільшувалася кількість хворих із значеннями названих показників, меншими за 8 см/с, що, за даними літератури, свідчить про наявність у пацієнта ДД ЛШ [2, 5, 10, 12]. Співвідношення Em/Am, цінність якого в діагностичному плані обумовлена збереженням низьких (<1,0) значень за псевдонормалізації діастолічного наповнення ЛШ, мало тенденцію до зниження у хворих із ожирінням не тільки I, але й II–III ступеня (p>0,05). Співвідношення E/Em, чутливий маркер ДД, вірогідно збільшувався у міру прогресування ожиріння, досягаючи максимальних значень в обстежених 3-ї групи; діагностичними вважали значення E/Em>8,0 [5, 12].

Проведення комплексної оцінки діастолічної функції ЛШ із використанням показників трансмітрального кровотоку та руху ФКМК дозволило простежити розподіл різних типів ДД в обстежених різних груп (табл. 4).

Як видно з даних табл. 4, приєднання ожиріння до ГХ в обстежених асоціювалося з вірогідним збільшенням кількості хворих з ознаками порушення діастолічної

Таблиця 3
Параметри руху ФКМК у хворих з АГ залежно від наявності та ступеня ожиріння

Показник	Хворі з АГ без ожиріння (n=26)	Хворі з АГ і ожирінням I ступеня (n=29)	Хворі з АГ і ожирінням II–III ступеня (n=26)
Максимальна швидкість піку Sm, см/с	9,93 (8,61; 10,80)	8,44 (7,47; 10,03) p*=0,019	8,58 (7,99; 9,71) p*=0,021 p^>0,05
Максимальна швидкість піку Em, см/с	10,50 (8,71; 12,33)	9,49 (7,68; 11,74) p*>0,05	9,18 (7,67; 11,20) p*=0,042 p^>0,05
Максимальна швидкість піку Am, см/с	11,25 (9,50; 12,59)	11,55 (9,25; 13,53) p*>0,05	10,59 (9,31; 12,19) p*>0,05 p^>0,05
Співвідношення Em/Am	0,861 (0,770; 1,368)	0,801 (0,659; 1,163) p*>0,05	0,807 (0,715; 1,085) p*>0,05 p^>0,05
Співвідношення E/Em	6,86 (5,58; 8,19)	6,91 (5,23; 8,54) p*>0,05	7,74 (6,31; 8,96) p*=0,073 p^=0,036
Експерсія ФКМК, см	13,5 (11,8; 15,1)	12,5 (10,8; 14,8) p*=0,088	13,5 (11,6; 15,4) p*>0,05 p^>0,05

функції ЛШ за рахунок збільшення питомої ваги ДД I і II типу. При цьому розподіл типів діастолічного наповнення ЛШ не змінювався залежно від ступеня ожиріння.

Аналіз зв'язку між типом геометрії та діастолічного наповнення ЛШ виявив ряд цікавих закономірностей.

Таблиця 4
Типи діастолічного наповнення ЛШ у хворих з АГ залежно від наявності та ступеня ожиріння

Тип діастолічного наповнення ЛШ	Хворі з АГ без ожиріння (n=26)	Хворі з АГ і ожирінням I ступеня (n=29)	Хворі з АГ і ожирінням II–III ступеня (n=26)
Норма, абс. (%)	11 (38,5) p^>0,05	3 (10,3) p*=0,017 p^<0,001	6 (23,1) p*>0,05 p^=0,014
ДД I типу, абс. (%)	12 (46,2) p^>0,05	19 (65,5) p*=0,071 p^<0,001	15 (57,7) p*>0,05 p^=0,014
ДД II типу, абс. (%)	2 (7,7) p^=0,011 p^=0,003	6 (20,7) p*=0,085 p^<0,001	6 (23,1) p*=0,056 p^=0,014
ДД III типу, абс. (%)	1 (3,8) p^=0,034 p^=0,001	1 (3,4) p*=0,035 p^<0,001	0 (0,0) p*>0,05 p^<0,001

Примітки: p* – у порівнянні з показником у групі хворих з АГ без ожиріння; p^ – у порівнянні з показником у хворих з ДД ЛШ I типу всередині групи; p# – у порівнянні з показником у хворих без ДД ЛШ всередині групи.

Так, усі пацієнти з ГХ без ожиріння та з нормальною геометрією ЛШ (n=5) не мали ДД (p=0,015); хворі ж з ожирінням без ремоделювання ЛШ (n=5) в 100% випадків мали ДД І типу (p=0,015). У пацієнтів із концентричними паттернами ремоделювання у групі без ожиріння (n=10) ДД виявлена в 5 (50,0%) випадках (в усіх хворих спостерігали ДД ЛШ І типу); приєднання ожиріння (n=40) асоціювалося із збільшенням питомої ваги хворих з ДД І типу до 57,5%, також були пацієнти з II типом ДД ЛШ (n=9 (22,5%); p=0,05). У хворих з ЕГ ЛШ переважала ДД І типу незалежно від наявності та ступеня ожиріння.

Висновки

У хворих з есенційною АГ приєднання ожиріння асоціювалося з підвищенням частоти концентричних паттернів ремоделювання за рахунок зменшення кількості хворих із ексцентричним ремоделюванням та нормальною геометрією ЛШ. У пацієнтів з ожирінням також підвищувалася частота ДД І і II типу, що було найбільше виражено в підгрупах КР і КГ, а також у хворих із нормальною геометрією ЛШ. При цьому в пацієнтів без гіпертрофії ЛШ значно переважала ДД І типу (76,9% проти 7,7% ДД II типу; p=0,002), у хворих із КГ ЛШ збільшувалася частка ДД як І, так і II типу, у пацієнтів же з ЕГ ЛШ наявність та ступінь ожиріння не впливали на діастолічне наповнення ЛШ.

Перспективою подальших розробок є вивчення взаємозв'язку особливостей цитокінового обміну та структурно-функціональних змін ЛШ у хворих з АГ і ожирінням.

Список літератури

- 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.
- Всероссийское научное общество кардиологов. Национальные клинические рекомендации. – М., 2009. – 392 с.
- Ковалева О.Н. Абдоминальное ожирение, дислипидемия, цитокины и масса миокарда левого желудочка при артериальной гипертензии / О.Н. Ковалева, Д.И. Сорокин, Т.Н. Амбросова // Кровообіг та гемостаз. – 2009. – № 1–2. – С. 48–53.
- Ковалева О.Н. Морфофункциональные изменения сердца при ожирении / О.Н. Ковалева, Т.В. Ащеулова, Т.Н. Амбросова и др. – Х.: Новое слово, 2009. – 152 с.
- Крахмалова Е.О. Эхокардиография в диагностике кардиомиопатий // Кардиология. Ревматология. Кардиохирургия (тематический номер медицинской газеты «Здоров'я України»). – 2011. – № 1 (16). – С. 58–61.
- Ожирение и избыточный вес: Информационный бюллетень ВООЗ № 311, май 2012 г. // <http://www.who.int/ediacentre/factsheets/fs311/ru/>.
- Пристром М.С. Диастолическая дисфункция миокарда: диагностика и подходы к лечению / М.С. Пристром, В.Э. Сушинский // Мед. новости. – 2008. – № 12. – С. 17–19.
- Рекомендації Асоціації кардіологів України з лікування хронічної серцевої недостатності у дорослих (перегляд 2011 р.) / Л.Г. Воронков, К.М. Амосова, А.Е. Багрий та ін. // Серцева недостатність. – 2011. – № 1. – С. 101–116.
- Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія та супутня патологія. – Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2010. – 384 с.
- Galderisi M. Diastolic dysfunction and diastolic heart failure: diagnostic, prognostic and therapeutic aspects // Cardiovascular Ultrasound. – 2005. – Vol. 3. – P. 9–22.
- Ganau A. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension / A. Ganau, R.B. Devereux, M.J. Roman et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 1992. – Vol. 19. – P. 1550–1558.
- How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology / W.J. Paulus, C. Tschope, J.E. Sanderson // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 2539–2550.
- Knoll R. Towards a re-definition of «cardiac hypertrophy» through a rational characterization of left ventricular phenotypes: a position paper of the Working Group «Myocardial Function» of the ESC / R. Knoll, G. Iaccarino, G. Tarone et al. // Eur. J. Heart Failure. – 2011. – Vol. 13. – P. 21–30.

Ремоделирование миокарда и диастолической дисфункции левого желудочка у больных с эссенциальной гипертензией и ожирением

О.Н. Ковалева, А.В. Гончарь

РЕЗЮМЕ. Исследована связь между особенностями геометрии и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) у больных с эссенциальной гипертензией и ожирением. Выявлена тенденция к повышению частоты концентрических паттернов ремоделирования и диастолической дисфункции по мере увеличения индекса массы тела. В группах больных с ожирением без гипертрофии ЛЖ нарушение диастолической функции происходило по типу замедленного расслабления, при ее наличии повышалась частота диастолической дисфункции как I, так и II типа.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, ожирение, ремоделирование левого желудочка, диастолическая дисфункция.

Myocardium remodeling and left ventricle diastolic dysfunction in patients with essential hypertension and obesity

O.N. Kovaleva, A.V. Gonchar

SUMMARY. Interrelations between geometric patterns and diastolic function of the left ventricle (LV) in the patients with essential hypertension and obesity have been investigated. The tendency to an increased prevalence of concentric remodeling patterns and diastolic dysfunction with an increasing body mass index has been revealed. In the obese patients without LV hypertrophy, the diastolic function disturbances showed the slow type of relaxation; whereas in the presence of LV hypertrophy the frequency of diastolic dysfunction was increased both at type I and type II diastolic dysfunction.

Key words: hypertension, obesity, left ventricle remodeling, diastolic dysfunction.

Адреса для листування:

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

НОВИНИ

Полезность омега-3 полиненасыщенных жирных кислот под сомнением

Обзор 20 исследований, охватывающих около 70 000 участников, не содержит статистически значимых доказательств того, что потребление добавок с омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК) снижает риск развития инфаркта, инсульта или преждевременной смерти. Об этом сообщает Евангелос Ризос (Evangelos Rizos) и его коллеги из Университетской больницы Янины (Греция). Омега-3 ПНЖК считаются необходимыми для здорового функционирования сердца, хотя еще не ясно, как они помогают сердцу и кровообращению. Существует лишь предположение, что омега-3 ПНЖК снижают уровень триглицеридов, предупреждают серьезные нарушения ритма, снижают агрегацию тромбоцитов и снижают артериальное

давление. Авторы указывают, что существуют значительные разногласия относительно ассоциации омега-3 ПНЖК и основных сердечно-сосудистых заболеваний и не исключают возможности необъективности некоторых исследователей. Хотя данные некоторых рандомизированных исследований показывают, что омега-3 ПНЖК предупреждают болезни сердца, другие опровергают это. Регулирующие органы также имеют разные взгляды. FDA (США) разрешила применение омега-3 ПНЖК только для снижения уровня триглицеридов у пациентов с выраженной гипертриглицеридемией, в то время как некоторые европейские страны одобрили их применение для снижения сердечно-сосудистого риска. Таким образом, в попытке прояснить ситуацию авторы провели крупномасштабный статистический анализ имеющихся данных из рандо-

мизированных контролируемых исследований. В известных базах данных отобрано 3635 исследований, из которых 20 соответствуют критериям авторов. Для обобщенного анализа выявлено 68 680 рандомизированных пациентов и событий, которые включили 7044 смерти, 3993 сердечные смерти, 1150 внезапных коронарных смертей, 1837 инфарктов миокарда (ИМ) и 1490 инсультов. Исследователи не нашли значимой связи между приемом омега-3 ПНЖК и смертностью от всех причин, сердечной смертью, внезапной смертью, ИМ и инсультом. Они пришли к выводу, что омега-3 ПНЖК не связаны статистически значимо с основными сердечно-сосудистыми событиями в различных популяциях пациентов и поэтому их применение в повседневной клинической практике не является обоснованным.

Rizos E.C. et al. (2012), JAMA.

УДК 612.115:616-008.9-08:615.22

В.А. Ищук, С.С. Наскалова

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

Изменение реологических свойств крови у пациентов с метаболическим синдромом при приеме препарата Ритмокор

АННОТАЦИЯ

Инсулинорезистентность (ИР) является существенным звеном патогенеза развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний и сопровождается высоким риском возникновения тромбозов. Поэтому в комплексном лечении пациентов с синдромом ИР (метаболическим синдромом – МС) важно применять препараты, которые имеют положительное (или нейтральное) влияние на реологические свойства крови. Нами проведено исследование влияния препарата Ритмокор (калия и магния глюконат) на состояние гемостаза у больных с МС. Показано, что Ритмокор положительно влияет на состояние реологических свойств крови за счет улучшения липидного спектра (повышение уровня липопротеидов высокой плотности), тенденции к снижению агрегационной способности форменных элементов крови и к тромбообразованию при пробе с венозным стазом. Полученные результаты показывают потенциальную безопасность использования Ритмокора при сердечно-сосудистых заболеваниях, сопровождающихся повышенным риском тромбообразования.

Ключевые слова:

метаболический синдром, Ритмокор, реологические свойства крови.

Основной причиной инвалидности и смертности как в мире, так и в Украине в частности остаются заболевания сердечно-сосудистой системы [10]. В патогенезе возникновения и прогрессирования этих заболеваний большое внимание уделяется инсулинорезистентности (ИР) и ее влиянию на состояние сосудистой стенки и внутрисосудистого гемостаза [15].

Система гемостаза – это совокупность функционально-морфологических и биохимических механизмов, обеспечивающих остановку кровотечения и, вместе с тем, поддерживающих кровь в жидком состоянии. Эта система препятствует выведению крови из циркуляторного русла, тем самым способствуя обеспечению нормального кровоснабжения органов, сохранению необходимого объема циркулирующей крови. Принято различать сосудисто-тромбоцитарный (первичный) и коагуляционный (плазменный, или вторичный) процессы свертывания крови и фибринолиза. Гемостаз реализуется в основном тремя взаимодействующими между собой функционально-структурными компонентами (звеньями): стенками кровеносных сосудов (эндотелием), клетками крови (преимущественно тромбоцитами), плазменными ферментными системами [7].

При ИР доказаны протромботические изменения в каждом из указанных выше звеньев системы гемостаза. Так, при ИР ухудшается функциональное состояние эндотелия, повышается вязкость крови, агрегационная способность форменных элементов крови и активность прокоагулянтов, а также угнетаются процессы фибринолиза [12–14]. Доказаны сдвиги плазменного гемостаза в сторону повышения тромбообразования. Так, P. Sakkinen и соавторы показали повышение у пациентов с ИР содержания витамин К-зависимых коагуляционных факторов (II, VII, IX, X) [13]. В популяционном исследовании ARIC A. Festa и соавторы выявили повышение содержания фибриногена, фактора VIII и фактора Виллебранда при наличии ИР, особенно у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и сахарным диабетом 2-го типа [20]. Гиперинсулинемия приводит к повышению синтеза PAI-1 в гепатоцитах, адипоцитах и эндотелии сосудов, что приводит к угнетению фибринолиза и активации тромбообразования [17]. В исследовании Framingham Offspring Study средние уровни фактора Виллебранда, фактора VII, PAI-1 и тканевого активатора плазминогена повышались параллельно с ростом концентрации инсу-

лина [16], что свидетельствует о нарушении функции эндотелия, активации процессов коагуляции и угнетения фибринолиза.

Дислипидемия вносит существенный вклад в функциональную гиперактивность тромбоцитов. Увеличение содержания общего холестерина, липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ЛПНП и ЛПОНП) вызывает патологическое усиление выделения тромбосана А2 с повышением агрегационной активности тромбоцитов. Дислипидемия способствует повреждению эндотелия и активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза [5].

ИР имеет как прямое влияние на функциональное состояние тромбоцитов, так и косвенное – через развитие атерогенной дислипидемии и эндотелиальной дисфункции.

В патогенезе развития ИР и поражения сердечно-сосудистой системы многие исследователи указывают на хронический дефицит магния. Сам по себе дефицит магния чреват развитием разнообразных патологических состояний: артериальной гипертензии, аритмий и ИБС [11]. В исследованиях R. Lopez Ridaura и соавторов [19] показана сильная обратная связь между количеством магния, потребляемого с пищей, и риском развития диабета. Недостаток магния резко повышает риск инсульта и инфаркта миокарда. Дефицит данного иона может сопровождаться гиперагрегацией тромбоцитов и приводить к развитию сосудистой патологии [1], так как магний снижает агрегацию тромбоцитов и подавляет другие кальцийзависимые реакции в каскадах коагуляции крови.

Магний является естественным гиполлипидемическим агентом за счет повышения синтеза в крови липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), стимулирует секрецию инсулина и повышает чувствительность рецепторов к нему [6].

К препаратам, которые воздействуют на различные звенья нарушений, выявляемых при ИР, можно отнести Ритмокор, в состав которого входят калиевая и магниевая соли D-глюконовой кислоты. Сама по себе глюконовая кислота является активатором петнозного шунта – альтернативного источника образования НАДФ, то есть вызывает антиишемические эффекты [4]. Благоприятное влияние Ритмокора на метаболизм обусловлено повышением активности окислительно-восстановительных ферментов, в частности Na^+/K^+ -АТФазы, что, в свою очередь, способствует повышению стабильности электрофизиологических свойств кардиомиоцитов. В условиях ишемии/гипоксии Ритмокор угнетает интенсивность реакций свободнорадикального окисления липидов и белков, ограничивает снижение активности супероксиддисмутазы, уменьшает содержание молочной кислоты в кардиомиоцитах [9].

Из-за повышенной склонности к тромбообразованию у пациентов с ИР желательно использовать препараты, которые не имеют отрицательного влияния на реологические свойства крови. В клинической практике для выявления людей, в патогенезе поражения сердечно-сосудистой системы которых лежит ИР, используют совокупность критериев, составляющих понятие «метаболичес-

кий синдром» (МС или синдром ИР). Поэтому целью данного исследования является оценка влияния препарата Ритмокор на показатели гемостаза у лиц с МС.

Материалы и методы исследования

Обследованы 27 человек в возрасте 50–70 лет. В 1-ю группу вошли 15 здоровых людей, во 2-ю – 12 пациентов с МС по критериям IDF (2005 г.) [18].

Обследованные не имели хронических заболеваний дыхательной, нервной и эндокринной системы, патологии почек и печени. Уровень артериального давления (АД) в состоянии покоя у них не превышал 160/90 мм рт. ст.

В течение как минимум 3 нед до включения и в период исследования лица 1-й группы не принимали каких-либо препаратов, пациенты с МС получали базисную терапию – ингибитор АПФ в среднетерапевтических дозах. Так как в критерии МС входят показатели липидного обмена – то в целях корректного изучения влияния препарата на эти показатели пациенты с МС как минимум за 6 нед до включения в исследование не получали статины.

Антропометрические измерения включали определение массы тела (в кг), роста (в см), индекса массы тела (ИМТ, в $\text{кг}/\text{м}^2$), окружности талии (ОТ, в см).

Уровень глюкозы в сыворотке крови определялся глюкозооксидазным методом. Для оценки состояния липидного обмена определяли уровни общего холестерина, ЛПВП и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови по стандартным биохимическим методикам на автоматическом биохимическом анализаторе «Autolab» фирмы «Boehringer Mannheim». Расчет уровня холестерина ЛПНП проводили по общепринятым математическим формулам.

Для изучения показателей системы гемостаза проводили забор крови в силиконовую пробирку с 3,8% раствором цитрата натрия в объемном соотношении 1:9 (конечная концентрация цитрата в пробирке 0,38%).

Вязкость крови определяли с помощью ротационного вискозиметра АКР-2 (Россия) при скоростях сдвига 10–200 с^{-1} с расчетом индекса деформирования (ИДЭ) и индекса агрегации эритроцитов (ИАЭ).

Агрегационную активность тромбоцитов изучали на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов 23 LA (Биола, Россия) турбидиметрическим методом [2]. Использовали обогащенную тромбоцитами плазму. Оценивали уровень спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов по кривым светопропускания. В качестве индукторов использовали АДФ в конечной концентрации 5 $\text{мкмоль}/\text{л}$ и адреналин в конечной концентрации 1 $\text{мкмоль}/\text{л}$.

Определяли показатели коагулограммы: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), концентрацию фибриногена в цитратной сыворотке крови [3]. Концентрацию PAI-1 в цитратной сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с помощью набора TECHNOZYM PAI-1 Antigen ELISA (референтные показатели 7–43 $\text{нг}/\text{мл}$).

Пробу с венозным стазом проводили по следующей методике. В кубитальную вену устанавливали периферийный катетер с последующим забором венозной крови;

на плечо накладывали манжету и создавали в манжете давление, на 10 мм рт. ст. превышающее диастолическое АД [3]. Через 15 мин окклюзии повторно проводили забор крови. До и после пробы определяли коагулограмму.

Повторное обследование больных 2-й группы проводили после 10-дневного введения препарата Ритмокорм (10 мл 10% раствора внутривенно медленно на 10 мл изотонического раствора натрия хлорида).

Результаты исследования и их обсуждение

По возрасту, росту и гендерному составу группы не отличались. Больные с МС по сравнению со здоровыми людьми имели характерные отличия: наличие ожирения (увеличение ОТ и ИМТ), повышение АД, тощачковой глюкозы крови и уровня триглицеридов, а также выраженную тенденцию к снижению уровня ЛПВП. Наиболее характерным изменением среди изученных нами показателей системы гемостаза явилось угнетение у пациентов 2-й группы фибринолиза, о чем свидетельствует повышение PAI-1 (табл. 1 и 2).

Таблица 1
Характеристика состояния пациентов

Показатель	1-я группа	2-я группа
Возраст, лет	67,5±0,9	66,3±2,2
Мужчины, %	40	42
Рост, см	164,1±1,8	167,0±4,5
Масса тела, кг	67,9±2,4	87,6±9,3*
Окружность талии, см	79,7±2,2	97,4±5,6*
Глюкоза крови, ммоль/л	5,22±0,15	5,78±0,32*
Систолическое АД, мм рт. ст.	122,5±3,6	140,0±4,4*
Диастолическое АД, мм рт. ст.	74,8±2,0	82,0±2,6
Количество критериев синдрома ИР по IDF (2005)	1,13±0,24	3,29±0,18*
PAI-1, нг/мл	62,8±9,6	103,3±12,1*

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3: * – $p < 0,05$ по сравнению с показателем в 1-й группе.

Под влиянием приема Ритмокура отмечена положительная динамика изменения показателей липидограммы – повышение ЛПВП (см. табл. 2). Вероятно, такой эффект обусловлен известным положительным влиянием магния (одного из составляющих Ритмокура) на данный показатель [6].

Основными факторами, которые создают феномен вязкости крови, является объемная концентрация эритроцитов, свойства и состав плазмы, клеточная агрегация и деформируемость клеточных элементов [8]. У обследованных нами пациентов при наличии МС повышались вязкость крови и ИАЭ. Прием Ритмокура не повлиял на вязкость крови, однако при его приеме отмечена тенденция к снижению ИАЭ (табл. 3).

Агрегационная активность тромбоцитов имела тенденцию к повышению у обследованных 2-й группы по

Таблица 2
Показатели липидного обмена у здоровых людей и больных с МС до и после лечения Ритмокормом

Показатель	1-я группа	2-я группа	
		до лечения	после лечения
Общий холестерин, ммоль/л	5,92±0,31	6,02±0,48	6,03±0,56
ЛПВП, ммоль/л	1,48±0,05	1,36±0,10	1,44±0,14
ЛПНП, ммоль/л	3,80±0,30	3,90±0,51	3,73±0,57
ТГ, ммоль/л	1,43±0,14	1,90±0,45*	1,92±0,39*

Таблица 3
Вязкость крови у здоровых людей и больных с МС до и после лечения Ритмокормом

Показатель	1-я группа	2-я группа	
		до лечения	после лечения
Вязкость крови, сПз при скоростях сдвига	200 с ⁻¹	3,7±0,1	3,8±0,1
	100 с ⁻¹	3,8±0,1	4,0±0,1
	50 с ⁻¹	4,1±0,1	4,2±0,1
	20 с ⁻¹	4,3±0,1	4,6±0,1*
	10 с ⁻¹	4,5±0,1	4,8±0,1*
ИАЭ	1,11±0,01	1,14±0,01*	1,12±0,02
ИДЭ	1,04±0,004	1,04±0,01	1,04±0,004

сравнению со здоровыми людьми. Лечение Ритмокормом привело к незначительному снижению адреналининдуцированной агрегации тромбоцитов и не изменило АДФ-индуцированную агрегацию (табл. 4).

Таблица 4
Агрегационная активность тромбоцитов у здоровых людей и больных с МС до и после лечения Ритмокормом

Показатель	1-я группа	2-я группа	
		до лечения	после лечения
Спонтанная агрегация, % опт. пл.	3,66±0,84	2,27±0,81	2,4±0,1
Адреналининдуцированная агрегация, % опт. пл.	54,1±6,67	55,7±14,4	44,3±7,98
АДФ-индуцированная агрегация, % опт. пл.	55,4±6,8	67,1±13,6	72,9±14,7

По данным коагулограммы у пациентов с МС отмечено повышение ПТИ, что указывает на более высокий риск тромбозов в этой группе. После пробы с венозным стазом у обследованных 2-й группы отмечено достоверное укорочение АЧТВ, что свидетельствует о повышенном протромбогенном потенциале. После курсового введения Ритмокура показатели коагулограммы не изменились. Однако после пробы с венозным стазом отмечено

менее выраженное укорочение АЧТВ, что говорит о благоприятном воздействии препарата на состояние системы гемостаза (табл. 5).

Таблица 5

Показатели коагулограммы у здоровых людей и больных с МС до и после лечения Ритмокором

Показатель	1-я группа	2-я группа	
		до лечения	после лечения
Фибриноген	3,22±0,21	2,83±0,32	2,41±0,21
ПТИ, %	93,2±3,2	102,1±2,7*	105,4±5,3*
АЧТВ, с	35,7±1,4	33,5±1,5	33,0±2,4
После венозного стаза (15 мин)			
Изменение фибриногена	0,01±0,13	0,47±0,43	0,31±0,19
Изменение АЧТВ, с	-3,29±2,65	-7,09±1,98#	-4,26±1,92

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с 1-й группой; # – изменения показателей после венозного стаза достоверны ($p < 0,05$).

Выводы

1. МС сопровождается протромботическими изменениями системы гемостаза за счет более высокой вязкости крови и агрегационной способности форменных элементов крови на фоне атерогенной дислипидемии, а также угнетения фибринолиза. Это обуславливает необходимость проведения лечебных воздействий, направленных на профилактику повышенного тромбообразования.

2. Согласно полученным нами клиническим данным препарат Ритмокор положительно влияет на состояние реологических свойств крови за счет улучшения липидного спектра (повышение ЛПВП), тенденции к снижению агрегационной способности форменных элементов крови.

3. Улучшение внутрисосудистого гомеостаза под воздействием препарата Ритмокор сопровождалось снижением тенденции к тромбообразованию при пробе с венозным стазом, о чем свидетельствует менее выраженное укорочение АЧТВ.

4. Полученные данные показывают потенциальную безопасность использования Ритмокора при сердечно-сосудистых заболеваниях, сопровождающихся повышенным риском тромбообразования.

Список литературы

- Вислый А.А. Роль магния в регуляции физиологических процессов в организме / А.А. Вислый // Новости медицины и фармации. – 2008. – № 6 (238). – С. 14–15.
- Диагностические наборы и реагенты для гемоглобинометрии и исследования системы гемостаза. Сборник инструкций / А.А. Козлов, А.Л. Берковский, Н.Д. Качалова и др. – М., 2010. – 96 с.
- Долгов В.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В.В. Долгов, П.В. Свириной. – М.–Тверь: ООО Издательство «Трида», 2005. – 227 с.
- Козловский В.О. Взаемовідношення антиаритмічної, антигіпоксичної та мембранопротекторної дії лікарських засобів / В.О. Козловський // Вісн. Вінницького держ. мед. ун-ту. – 2003. – № 1. – С. 1–2.
- Коркушко О.В. Тромбоциты: физиология, морфология, возрастные и патологические особенности, антиагрегационная терапия: / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневская. – К.: Медицина, 2011. – 239 с.
- Кривоустов С.П. О роли магния и витамина В6. Профилактика и лечение их дефицита у детей / С.П. Кривоустов // Здоровье ребенка. – 2008. – № 2 (11). – С. 79–82.
- Кузник Б.И. Клеточные и гуморальные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии / Б.И. Кузник. – Чита, 2010. – 827 с.
- Микроциркуляция и гемореология при старении человека / К.Г. Саркисов, О.В. Коркушко, А.С. Ступина и др. // Пробл. старения и долголетия. – 1998. – Т. 7, № 3. – С. 269–278.
- Липницький Т.М. Вивчення антиаритмічної ефективності лікарських засобів при аритміях серця, спричинених активацією процесів перекисного окислення ліпідів / Т.М. Липницький, В.О. Денисюк, В.О. Козловський // Буковин. мед. вісн. – 2003. – № 2. – С. 131–133.
- Україна в європейському контексті: смертність від головних причин / В.П. Войтенко, А.В. Писарук, Н.М. Кошель, М.Г. Ахаладзе // Пробл. старения и долголетия. – 2012. – Т. 21, № 2. – С. 191–210.
- Школьников М.А. Метаболизм магния и терапевтическое значение его препаратов / М.А. Школьников. – М.: Медпрактика&М, 2002. – 28 с.
- Anfossi G. Platelet resistance to the anti-aggregating agents in the insulin resistant states / G. Anfossi, I. Russo, M. Trovati // Curr Diabetes Rev. – 2006. – Vol. 2 (4). – P. 409–430.
- 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.
- Endothelial dysfunction and diabetes: roles of hyperglycemia, impaired insulin signaling and obesity / W. Bakker, E.C. Euring, P. Sipkema, V.W. van Hinsbergh // Cell Tissue Res. – 2009. – Vol. 335. – P. 165–189.
- Ginsberg H.N. The Obesity, Metabolic Syndrome, and Type 2 Diabetes Mellitus Pandemic: Part I. Increased Cardiovascular Disease Risk and the Importance of Atherogenic Dyslipidemia in Persons With the Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes Mellitus / H.N. Ginsberg, P.R. MacCallum // J. Cardiometab Syndr. – 2009. – Vol. 4 (2). – P. 113–119.
- 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.
- 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.
18. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. April 14, 2005: http://www.idf.org/webdata/docs/Metac_syndrome_def.pdf (accessed June 10, 2005).
 19. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes in men and women / Lopez-Ridaura R., Willet W.C., Rimm E.B. [et al.] // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27 (1). – P. 134–140.
 20. 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.

Зміна реологічних властивостей крові у пацієнтів з метаболічним синдромом при прийомі препарату Ритмокор

В.О. Іщук, С.С. Наскалова

РЕЗЮМЕ. Інсулінорезистентність (ІР) є важливою ланкою патогенезу розвитку і прогресування серцево-судинних захворювань і супроводжується високим ризиком виникнення тромбозів. Тому в комплексному лікуванні пацієнтів із синдромом ІР (метаболічним синдромом – МС) важливо застосовувати препарати, які мають позитивний (або нейтральний) вплив на реологічні властивості крові. Нами проведено дослідження впливу препарату Ритмокор (калію і магнію глюконат) на стан гемостазу хворих з МС. Показано, що Ритмокор позитивно впливає на стан реологічних властивостей крові за рахунок поліпшення ліпідного спектра (підвищення рівня ліпопротеїдів високої щільності), тенденції до зниження агрегаційної здатності формених елементів крові та до тромбоутворення при пробі з венозним стазом. Отримані дані показують потенційну безпеку використання Ритмокору при серцево-судинних захворюваннях, що супроводжуються підвищеним ризиком тромбоутворення.

Ключові слова: метаболічний синдром, Ритмокор, реологічні властивості крові.

Change of blood rheological properties in patients with metabolic syndrome treated with Rhythmor

V.A. Ishchuk, S.S. Naskalova

SUMMARY. Insulin resistance (IR) is an essential link in the pathogenesis and progression of cardiovascular diseases, with a high risk of thrombosis. Therefore, in treating the patients with IR syndrome (metabolic syndrome, MS) the use should be made of the drugs producing positive or neutral effects on blood rheology. We investigated the influence of Rhythmor (potassium and magnesium gluconate) on the hemostasis in the patients with MS. The drug Rhythmor had positive effect on blood rheological properties seen in improved lipid profile (increase of HDL), the downward trend of blood cells aggregation and thrombosis in the venous stasis test. The results obtained indicate potential safety in using Rhythmor for treatment of patients with cardiovascular diseases having greater risk for thrombotic events.

Key words: metabolic syndrome, Rhythmor, rheological properties of blood.

Адрес для переписки:

Вадим Александрович Ищук

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

04114, Киев, ул. Вышгородская, 67

УДК 615.2; 615.22; 615.33; 616.091.8

С.В. Пакришень, О.М. Килимник

ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», Київ

Вплив антагоністів кальцію – амлодипіну та димеодипіну – на структурно-функціональний стан мікроциркуляторного русла серця при доксорубіциніндукованій кардіоміопатії

АНОТАЦІЯ

Вивчено структурно-функціональні зміни судин мікроциркуляторного русла міокарда під впливом блокаторів каналів Ca^{2+} – амлодипіну та димеодипіну – при кардіоміопатії доксорубіцинового ґенезу у щурів. Міокард лівого шлуночка досліджено методами світлової та електронної мікроскопії. За даними гістохімічного дослідження визначено вміст нуклеїнових кислот і глікогену, за результатами морфометричного – об'ємні частки судин і сполучної тканини. Встановлено морфо-функціональні еквіваленти коригуючої дії амлодипіну та димеодипіну на структурні компоненти мікросудин міокарда за умов експерименту, проаналізовано механізми їхньої реалізації.

Ключові слова:

доксорубіцин, кардіотоксичність, мікроциркуляторне русло, блокатори іонів кальцію.

Протипухлинні лікарські засоби, зокрема антрациклінові антибіотики, до яких належить доксорубіцин, широко використовують в онкологічній практиці при лікуванні хворих із злоякісними пухлинами і гемобластозами [8, 10]. Але ускладнення, які розвиваються під час лікування, часто обмежують застосування цих препаратів. Одним з найнебезпечніших ускладнень є доксорубіцинова кардіоміопатія, в ініціації якої важливу роль відіграють порушення гомеостазу іонів кальцію та активація каналів Ca^{2+} [1, 5]. Саме з цих причин дослідження впливу блокаторів іонів кальцію на морфофункціональний стан судин мікроциркуляторного русла серця для запобігання і/або корекції кардіотоксичної дії доксорубіцину є актуальним і недостатньо з'ясованим, що й визначило мету даної роботи.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження проводили на статевозрілих білих нелінійних щурах обох статей масою 140–270 г, отриманих з віварію ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України». Кардіоміопатію моделювали шляхом чотириразового внутрішньоочеревинного введення розчину доксорубіцину в дозі 5 мг/кг з інтервалом 7 діб і

подальшою двотижневою експозицією. Частини тварин (21 щур) через 2 тиж після останньої ін'єкції доксорубіцину щоденно впродовж 14 днів внутрішньо вводили блокатори каналів Ca^{2+} . Як блокатори іонів кальцію застосовували амлодипін, що слугував референтним препаратом для наших досліджень, і димеодипін – новий оригінальний фторвмісний засіб, доклінічні дослідження якого були проведені у відділі фармакології серцево-судинних засобів ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» [3].

Через 1 і 7 діб після останнього введення препаратів здійснювали евтаназію піддослідних тварин шляхом цервікальної дислокації під ефірним наркозом. Контролем слугували 6 інтактних тварин.

Усі маніпуляції з тваринами проводили відповідно до Закону України [4] та Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин [9].

Об'єктом морфологічного дослідження слугував міокард лівого шлуночка, шматочки якого для світлової мікроскопії фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну та рідині Карнуа, за стандартизованою методикою зневоднювали в етанолі у зростаючій концентрації й

вміщували в парафін. Гістологічні зрізи серця товщиною 3–5 мкм фарбували гематоксиліном і еозином. Гістохімічно виявляли нуклеїнові кислоти, визначали вміст глікогену [6]. Препарати вивчали й фотографували за допомогою мікроскопа Olympus BX51.

Для електронно-мікроскопічного аналізу шматочки міокарда фіксували розчином глутаральдегіду, дофіксували 1% розчином OsO_4 , контрастували 2% уранілацетатом, зневоднення проводили за загальноприйнятою методикою та заключали в епон [2]. Блоки різали на ультратомі LKB III. Ультратонкі зрізи контрастували розчином уранілацетату та свинцю цитрату і досліджували за допомогою електронного мікроскопа JEM-100C.

З використанням морфометричних методів в тканині міокарда визначали об'ємні частки (%) судин і сполучної тканини. Дані аналізували за допомогою статистичного пакета Microsoft Excel XP.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати світлової та електронної мікроскопії свідчать про наявність ознак регенераторно-пластичної недостатності міокарда під впливом доксорубіцину. Тканинна реорганізація серцевого м'яза характеризувалася гетерогенністю структури з осередками міоцитолізу та некрозу, прогресивною атрофією кардіоміоцитів (КМЦ), появою зернистої та вакуольної дистрофії.

Світлооптично у 1-шу добу після курсу ін'єкцій доксорубіцину порушення гемоциркуляції були представлені у вигляді повнокрів'я капілярів, периваскулярних крововиливів, вираженого повнокрів'я з ознаками стазів та агрегації еритроцитів у частині венул та вен. В артеріях середнього та дрібного калібру виявили набряк і плазматичне просочення стінки, ознаки спазму, виражений периваскулярний набряк. Позасудинно визначили масивні екстравазати, які склалися з формених елементів крові, що свідчить про втрату цілості судин і, як наслідок, призводять до порушення перфузії міокарда кров'ю та посилення ішемії.

На 7-му добу спостереження ознаки альтерації стінок були більш характерними для судин дрібного калібру. Площі позасудинних екстравазатів були зменшені, вираженість набряку знижувалась порівняно з показниками у тварин, яких досліджували у 1-шу добу, але було виявлено значно виражений периваскулярний склероз.

За даними морфометричного аналізу виявлено вірогідне збільшення об'ємної частки сполучної тканини в порівнянні з такою в контролі, що пояснюється розростанням та набряком строми міокарда (таблиця). Паретичне розширення судин з вираженим повнокрів'ям, імовірно, призвело до вірогідного збільшення об'ємної частки судин (див. таблицю).

Електронно-мікроскопічно в обидва терміни спостережень відзначено виражену складчастість люмінальної поверхні ендотеліальних клітин. В частині ендотеліоцитів виявлено дистрофічні та некротичні зміни у вигляді ділянок лізису та набряку цитоплазми, мікроклазматозні вирости, які відшнуровувалися у просвіт мікросудин. Ядра ендотеліоцитів містили функціонально неактивний

Таблиця
Морфометричні показники міокарда щурів на 7-му добу після курсового введення амлодипіну та димедипіну на фоні застосування доксорубіцину ($M \pm m$)

Показ-ник	Інтактні тварини (n=6)	Доксо-рубіцин (n=9)	Доксо-рубіцин+амлодипін (n=5)	Доксо-рубіцин+димедипін (n=5)
Об'ємна частка судин, %	2,8 $\pm$ 0,16	3,2 $\pm$ 0,05*	5,1 $\pm$ 0,32*/**	4,7 $\pm$ 0,18*/**
Об'ємна частка сполучної тканини, %	14,4 $\pm$ 0,6	18,9 $\pm$ 0,24*	16,5 $\pm$ 0,94*/**	16,2 $\pm$ 0,2*/**

Примітка: * – вірогідна різниця порівняно з такою в інтактних тварин ($p \leq 0,05$); ** – вірогідна різниця порівняно з такою у тварин, яким вводили доксорубіцин ($p \leq 0,05$).

хроматин, були характерні вип'ячування каріолеми (рис. 1). Виявлено поліморфізм мітохондрій, осередки пошкодження зовнішніх мембран та деструктивні зміни крист. Матрикс мітохондрій – помірної електронної щільності, в деяких органелах просвітлений. Вміст мікропіноцитозних пухирців у цитоплазмі ендотеліоцитів незначний, що свідчило про порушення трансендотеліальних процесів. Базальні мембрани капілярів потовщені і розпушені за рахунок набряку. Описані явища за 7-добової експозиції спостерігали рідше, але вони не відповідали таким у контролі.

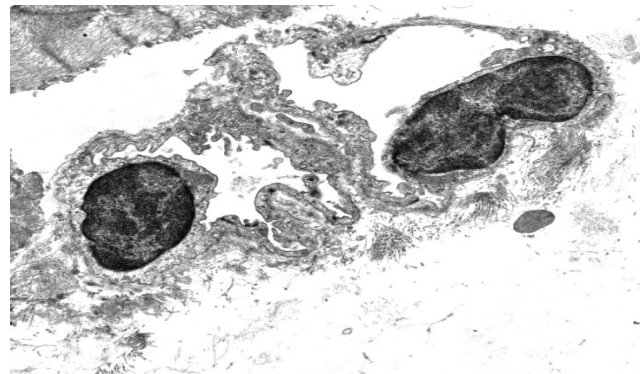


Рис. 1. Фрагмент міокарда лівого шлуночка щурів через 1 добу після курсу введення доксорубіцину. Виразені інвагінації люмінальної поверхні. Ядра ендотеліоцитів неправильної форми з брилуватим розпадом хроматину. Ендотеліоцит з ознаками набряку. $\times 19\,500$

Під впливом доксорубіцину при всіх термінах спостереження периваскулярно визначено набряк з наявністю дрібнодисперсного матеріалу та вогнищеві екстравазати, що склалися з еритроцитів, макрофагів, лейкоцитів і фібробластів (рис. 2). Наявність імунокомпетентних клітин свідчила про підвищення фагоцитарної активності, що може бути ознакою розвитку аутоімунних процесів за дії доксорубіцину, а наявність еритроцитарних екстравазатів – про порушення цілості та проникності судинної стінки [11]. Ці явища «заболочування» інтерстиціального простору є морфологічним доказом дисфункції скоротливих клітин під впливом доксорубіцину.

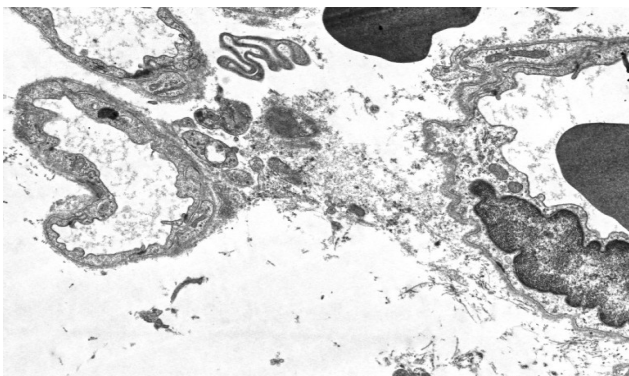


Рис. 2. Фрагмент міокарда лівого шлуночка щура через 7 днів після закінчення введення доксорубіцину. Набряк перикапілярного простору. Ядро ендотеліоцита з маргінацією хроматину. $\times 20\,000$

За даними гістохімічного дослідження міокарда щурів на 1-шу добу після курсу доксорубіцину виявлено зниження порівняно з таким в контролі вмісту ДНК у ядрах КМЦ та інтрамуральних судин. РНК в саркоплазмі та цитоплазмі ендотеліоцитів майже не визначалась. Спостерігали також зниження вмісту глікогену, осередками – цілковиту відсутність ШИК-позитивної реакції у місцях міоцитолізу КМЦ.

У клітинах міокарда тварин, дослідження яких проводили на 7-му добу, кількість нуклеїнових кислот і глікогену порівняно з попереднім терміном дослідження була більшою, спостерігали також їхнє накопичення в ендотелії інтрамуральних судин.

Таким чином, при доксорубіциновій кардіоміопатії патогенетично значущими є деструктивні зміни органел, які виконують біосинтетичні, транспортні та енергетичні функції. Зменшення резерву глікогену свідчить, очевидно, про активацію глікогенолізу й оптимізацію енергозабезпечення міокарда [7]. Водночас надлишкове надходження Ca^{2+} у матрикс мітохондрій призводить до альтеративних змін їхніх крист, що посилює явище енергодефіциту.

За всіх термінів спостереження вплив амлодипіну та димедипіну на міокард після введення доксорубіцину мав однакову вираженість і спрямованість і характеризувався зменшенням зон міоцитолізу, набряку в міжклітинному просторі, появою новоутворених і розкриттям колатеральних судин. Про це свідчила наявність невеликих за діаметром капілярів та мікросудин, просвіт яких в основному був розширений. За даними ультрамікроскопічного дослідження в ендотеліальних клітинах люмінальна поверхня мала незначні інвагінації та виступи у просвіт судин. В ядрах переважала активна форма хроматину – еухроматин, ознакою якого було рівномірне розташування його в ядрі без маргінальних скупчень. Навколо ядра і в розширених периферичних ділянках виявлено значну кількість мітохондрій, рибосом, полісом і цитогранул в ендоплазматичній сітці, що свідчило про високу біосинтетичну активність ендотеліоцитів. В інших компартментах ендотеліоцитів були розміщені численні мікропіноцитозні пухирці, які беруть участь у трансмембранному переносі речовин. Базальна мембрана – одна-

кової товщини без ознак альтерації (рис. 3). Виявлено також ділянки ушкодження і склерозування стінки частини інтрамуральних артерій, що супроводжувалось тромбозом окремих судин.

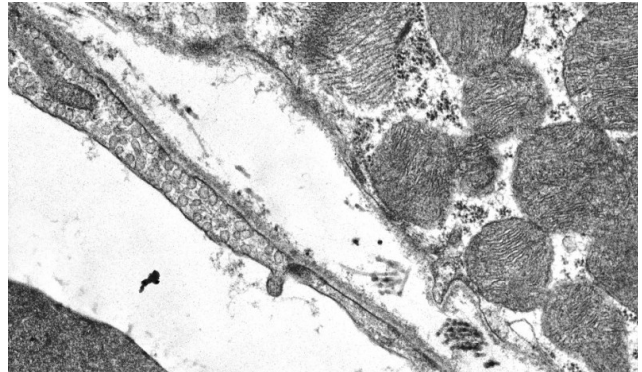


Рис. 3. Фрагмент міокарда лівого шлуночка щура через 7 днів після курсу введення амлодипіну на фоні застосування доксорубіцину. Стінка капілярів без ознак ушкодження, в ендотеліоцитах значна кількість везикул. $\times 21\,000$

Мітохондрії були звичайних розмірів, відзначено збільшення кількості органел середнього розміру, поява юних мітохондрій, зрідка – органел неправильної форми. Спостерігали чітку структурованість зовнішніх мембран та крист мітохондрій, помірну електронну щільність матриксу, водночас виявили мітохондрії з ущільненим або просвітленим матриксом.

У периваскулярному та інтерстиціальному просторі спостерігали незначно виражений набряк, поодинокі розволонені та дезорієнтовані колагенові фібрили, але значно менше було деструктивного матеріалу та позасудинних екстравазатів. Виявлено множинні дрібні вогнища зрілої сполучної тканини та периваскулярний склероз.

За даними морфометричного аналізу під впливом блокаторів Ca^{2+} виявлено вірогідне ($p \leq 0,05$) збільшення частки сполучної тканини в порівнянні з таким у контролі і в групі тварин, яким вводили доксорубіцин. Це є морфологічним еквівалентом позитивного впливу досліджуваних препаратів на перебіг патологічного процесу, ймовірно, шляхом деякого зниження активності фіброblastичної реакції, ущільнення сполучної тканини внаслідок її організації та послаблення набряку строми (див. таблицю). Слід зазначити, що перевагою застосування димедипіну була майже цілковита відсутність позасудинних екстравазатів, дрібнодисперсного матеріалу, клітинного детриту, внутрішньоклітинного та позаклітинного набряку ендотеліоцитів (рис. 4).

За даними морфометричного дослідження при застосуванні амлодипіну і димедипіну вірогідне збільшення об'ємної частки судин, навіть у порівнянні з таким у групі інтактних тварин, очевидно, є проявом компенсаторного ангіогенезу, який, покращуючи гемодинаміку і послаблюючи гіпоксію, може нормалізувати метаболічні порушення КМЦ, знизити активність фіброblastів та тим самим запобігти розвитку дифузного кардіосклерозу і, як наслідок, подальшому розвитку серцевої недостатності.

Вміст нуклеїнових кислот як на 1-шу, так і на 7-му добу після введення антагоністів Ca^{2+} був значно підвище-

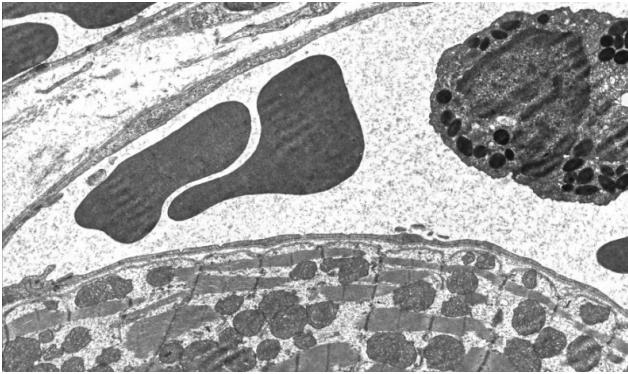


Рис. 4. Фрагмент міокарда лівого шлуночка щура через 7 днів після курсу введення димедипіну на фоні застосування доксорубіцину. Просвіт судини з форменими елементами крові, ендотеліоцити з мікропіноцитогами тількими та мітохондріями. $\times 18\,000$

ний у порівнянні з таким у тварин, яким вводили доксорубіцин, але істотно нижчий, ніж у контролі. ДНК розміщувалася рівномірно в ядрах міоцитів та ендотеліоцитів, її вміст був значно вищим на 7-му добу дослідження. Дрібні брилки РНК у значній частині спостережень дифузно розподілялися у саркоплазмі і цитоплазмі ендотеліоцитів. Отже, результати гістохімічних реакцій свідчать про відновлення синтетичних процесів у міокарді, наслідком чого, зокрема, є утворення нових інтрамуральних судин.

У групах тварин із доксорубіциновою кардіоміопатією, яким вводили амлодипін та димедипін, вміст глікогену на 1-шу добу спостереження був дещо вищий, ніж у міокарді щурів контрольної групи, але значно нижчий порівняно з таким в інтактних тварин. На 7-му добу дослідження КМЦ та ендотелій дифузно забарвлювалися реактивом Шиффа в блідо-рожевий колір. Часткове відновлення резерву глікогену поряд з гіпертрофією та гіперплазією мітохондрій, що є морфологічним еквівалентом оптимізації обміну Ca^{2+} в міокарді, свідчать про посилення аеробних процесів у серцевому м'язі та усунення гіпоксичного пошкодження КМЦ.

Висновки

Результати морфологічного дослідження впливу блокаторів каналів Ca^{2+} на тлі доксорубіцинової кардіоміопатії доводять, що амлодипін і димедипін сприяють частковому відновленню структурно-функціонального стану судин мікроциркуляторного русла міокарда, тому

доцільне їх застосування як лікувально-профілактичних засобів при антрациклінових ушкодженнях серця.

Список літератури

1. Влияние антрациклиновых антибиотиков на ионные токи и сокращение волокон предсердия лягушки, связанное с $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменом / Т.И. Букей, А.К. Филиппов, Л.А. Василец, В.И. Поротиков // Укр. кардіол. журн. – 1999. – № 5. – С. 48–51.
2. Гайер Г. /Gayer G./ Электронная гистохимия: пер. с нем. – М.: Мир, 1974. – 488 с.
3. Експериментальне обґрунтування хімічної природи дифодипіну та можливості використання його в якості блокатора трансмембранного току кальцію через потенціалозалежні кальцеві канали / М.А. Мохорт, Н.М. Серединська, А.С. Шаламай та ін. // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2009. – № 1 (8). – С. 48–54.
4. Закон України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» // Відомості Верховної ради України. – 2006. – № 27. – С. 230.
5. Калинкина Н.В. Повреждения антрациклинами / Н.В. Калинкина // Донецкий мед. ун-т. – Донецк: Каштан, 2008. – 382 с.
6. Пирс Э. Гистохимия / Э. Пирс. – М.: Иностранная литература, 1962. – 962 с.
7. Doxorubicin induces early lipid peroxidation associated with changes in glucose transport in cultured cardiomyocytes / S. Hrelia, D. Fiorentini, T. Maraldi et al. // Biochem. Biophys. Acta. – 2005. – Vol. 64. – P. 139–145.
8. Doxorubicin cardiotoxicity: Prevention of congestive heart failure with serial cardiac function monitoring with equilibrium radionuclide angiocardiology in the current era / I. Mitani, D. Jain, T.M. Joska et al. // J. Nucl. Cardiology. – 2003. – Vol. 10. – P. 132–139.
9. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe, Strasbourg, 1986. – 53 p.
10. Shen F. Quantitation of Doxorubicin Uptake, Efflux, and Modulation of Multidrug Resistance in MDR Human Cancer Cells / F. Shen, S. Chu, A. Bence // J. Pharmacol. and Exp. Ther. – 2008. – Vol. 324, № 1. – P. 95–102.
11. Wakabayashi I. Vascular actions of anthracycline antibiotics / I. Wakabayashi, K. Groschner // Curr. Med. Chem. – 2003. – Vol. 10. – P. 427–436.

Влияние антагонистов кальция – амлодипина и димедипина – на структурно-функциональное состояние микроциркуляторного русла сердца при доксорубицинизированной кардиомиопатии

С.В. Пакрышень, Е.Н. Килимник

РЕЗЮМЕ. Изучены структурно-функциональные изменения сосудов микроциркуляторного русла миокарда под влиянием блокаторов каналов Ca^{2+} – амлодипина и димедипина – при кардиомиопатии доксорубицинового генеза у крыс. Миокард левого желудочка исследован с помощью методов световой и электронной микроскопии. По данным гистохимического исследования определено содержание нуклеиновых кислот и гликогена, по результатам морфометрического – объем-

ные доли сосудов и соединительной ткани. Установлены морфофункциональные эквиваленты корригирующего воздействия амлодипина и димеодипина на структурные компоненты микрососудов миокарда в условиях эксперимента, проанализированы механизмы их реализации.

Ключевые слова: доксорубицин, кардиотоксичность, микроциркуляторное русло, блокаторы ионов кальция.

Effect of calcium, antagonists amlodipine and dimeodipine, on the structural-functional state of the heart microcirculatory system at doxorubicin-induced cardiomyopathy

S.V. Pakrishen, O.M. Kylymnyk

SUMMARY. This work aimed to study structural-functional changes of the myocardium microcirculatory system under influence of Ca^{2+} -channel blockers, amlodipine and dimeodipine, at doxorubicine-caused cardiomyopathy in the rats. Left ventricle myocardium was investigated by light and electron microscopy. The nucleic acids and glycogen contents were assessed histochemically and the volumic fractions of blood vessels and connective tissue morphometrically. Under experimental conditions, the morpho-functional equivalents of corrective action of amlodipine and dymeodipine on the structural components of the myocardium microvessels and the mechanisms of their realization have been analyzed.

Key words: doxorubicine cardiotoxicity, microcirculatory system, blockers of calcium ions.

Адреса для листування:

Олена Миколаївна Килимник
01033, Київ, вул. Василя Яна, 2, кв. 19

НОВИНИ

Как снизить риск развития заболеваний сердца

Если вы хотите в пожилом возрасте иметь здоровое сердце, вам необходимо поддерживать нормальное артериальное давление и уровень холестерина в среднем возрасте. По данным широкомасштабного исследования, общий риск развития любого сердечно-сосудистого заболевания составлял 60% у мужчин и 55% у женщин. Сюда вошли болезни сердца, инсульт или смерть в результате таких заболеваний.

«Но у людей с оптимальным профилем факторов риска в возрасте 45 лет заболевания сердца могут быть отсрочены на 14 лет, по сравнению с людьми, имеющими, по меньшей мере, два распространенных фактора риска в среднем возрасте», — отмечает исследователь Джон Т. Уилкинс, доктор медицинских наук Школы медицины (Северо-западный Университет Фейнберга, г. Чикаго).

Что считать оптимальным? Нужно иметь артериальное давление не выше 120/80 мм рт. ст., уровень холестерина около 180 мг/дл, не страдать диабетом и не курить. Что в данной

ситуации имеет значение? «Факторы риска имеют значение», — считает Уилкинс.

Даже у людей, которые следят за факторами риска, может развиваться сердечно-сосудистое заболевание. Исследование показало, что и у мужчин, и у женщин с оптимальным профилем факторов риска риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в течение жизни по-прежнему составляет 30% или более. «Тем не менее, если у Вас меньше факторов риска, вы будете здоровыми дольше», — уверен Уилкинс.

Состояние здоровья в среднем возрасте влияет на будущие риски развития заболеваний сердца. Чем больше факторов риска появляется в среднем возрасте, тем выше риск заболеваний в пожилом возрасте.

Новое исследование является первым, которое оценило риски развития всех видов сердечно-сосудистых заболеваний, включая инфаркты, другие виды ишемической болезни сердца, инсульты, застойную сердечную недостаточность. Для исследования ученые объединили данные пяти исследований проведенных и

финансированных Национальным институтом болезней сердца, легких и крови, в которых приняли участие около 50 тыс. мужчин и женщин.

Выводы. У женщин более низкий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, чем у мужчин во всех возрастных периодах. После коронарного события или инсульта мужчины и женщины, независимо от возраста, умирают в среднем через 1–4 года.

Бывший президент Американской ассоциации кардиологов Сидни Смит, доктор медицины из Университета Северной Каролины отмечает, что результаты исследования и подчеркивают значение здорового образа жизни, который сводит к минимуму факторы риска развития заболеваний сердца. «Это означает, что необходимо употреблять здоровую пищу, выполнять физические упражнения, поддерживать идеальную массу тела, не курить, при необходимости снижать высокое артериальное давление и высокий уровень холестерина».

John T. Wilkins et al. (2012), JAMA

УДК 612.014.3:616.13

М.С. Расин

Украинская медицинская стоматологическая академия, Полтава

Роль рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом, в физиологии и патологии эндотелия

АННОТАЦИЯ

Эндотелий (ЭТ) играет важную роль в физиологии и патологии человека. Эндотелиальная дисфункция: снижение продукции вазодилататоров и увеличение вазоконстрикторов и протромботических медиаторов – основа патогенеза эссенциальной артериальной гипертензии, атеросклероза, ишемической болезни сердца и ассоциированных с ними заболеваний и синдромов: ожирения, сахарного диабета, метаболического синдрома. Ядерные транскрипционные факторы – рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом, альфа, бета/дельта и гамма (PPAR α , β/δ и γ) – экспрессированы в ЭТ и, по современным данным, являются факторами защиты эндотелиальных клеток от различных видов стресса. Агонисты PPAR различными путями препятствуют угнетению продукции оксида азота, снижают продукцию провоспалительных цитокинов и факторов адгезии, что позволяет использовать их в профилактике и терапии перечисленных выше патологических процессов. Учитывая чрезвычайную сложность межмолекулярных взаимодействий, следует продолжить исследования физиологии и патофизиологии PPAR и RXR.

Ключевые слова:

эндотелий, рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом, эндотелиальная дисфункция.

Огромный интерес к физиологии и патологии эндотелия (ЭТ) связан с его участием в развитии наиболее распространенных заболеваний и синдромов: артериальной гипертензии (АГ), атеросклероза и его ишемических осложнений, сахарного диабета, метаболического синдрома, инсулинорезистентности (ИР), хронической болезни почек и других. Патофизиологический процесс участия ЭТ в развитии хронических заболеваний принято называть эндотелиальной дисфункцией (ЭД). Рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом, – альфа, бета/дельта и гамма (PPAR α , β/δ и γ), экспрессированы в ЭТ и, по современным данным, играют важную роль в регуляции функционального состояния ЭТ, а агонисты (активаторы) PPAR α , β/δ и γ могут быть терапевтическими средствами при ЭД.

Физиология эндотелия и эндотелиальная дисфункция. В организме человека имеется 10 триллионов эндотелиальных клеток (ЭК) общей массой около 1 кг. ЭТ реагирует на механические (артериальное давление, кровотоки) и гормональные стимулы (вазоактивные субстанции). Как барьер он полупроницаем и регулирует транспорт малых и больших молекул. ЭТ обладает аутокринными, паракринными и эндокринными функциями и влияет на гладкомышечные клетки и лейкоциты. ЭК

происходят из того же ростка (гемоангиобласты), что и клетки гематопоеза. Они играют роль в предупреждении тромбообразования, тромбозисе, прилипании пластинок, тонусе сосудов и кровотоке. Специальная транспортная система служит для переноса глюкозы в ЭК [32]. Транспорт глюкозы осуществляется GLUT-1 и 4. Кальвеолы – инвагинации в ЭТ – осуществляют транцитоз. Кальвеолин-1 регулирует проницаемость и активность эндотелиальной (тип 3) синтазы оксида азота (NO) и ионов кальция. Плотные соединения между ЭК (tight junctions) осуществляют барьерную функцию (например, гематоэнцефалический барьер).

ЭК продуцируют вазоконстрикторы: ангиотензинпревращающий фермент, эндотелин-1 (ЭТ-1), тромбоксан, лейкотриены, свободные радикалы, а также вазодилататоры: NO, простациклин, гиперполяризующие факторы и натрийуретический пептид С-типа. Вазоактивные субстанции, реализуемые в ответ на механические и гуморальные стимулы, активно влияют на функцию и структуру подлежащих гладкомышечных клеток. Постоянная секреция NO поддерживает сосуды в состоянии вазодилатации. Обе синтазы NO (CNO, NOS): индуцируемая цитокинами (тип 2) и эндотелиальная (тип 3, ЭCNO), катализируют превращение L-аргинина в NO. Кальвеолы играют интегративную роль в регуляции активности

эндотелиальной СНА. Провоспалительные цитокины повышают активность фермента, лимитирующего образование кофактора ЭСНО – тетрагидроптерина.

Ядерный фактор каппа-В (NFκB), редоксчувствительный ядерный трансформирующий фактор (ЯТФ), регулирующий экспрессию многих цитокинов, факторов роста, молекул адгезии, вовлечен в иммунные и воспалительные ответы. Он находится в цитоплазме ЭК в неактивном состоянии в связи с ингибиторной субъединицей IκB. Активация NFκB эндотоксинами, липополисахаридами (ЛПС) и цитокинами, имеющими общий редокс-потенциал, приводит к транслокации NFκB в ядро и экспрессию воспалительных генов. Постоянная продукция эндотелием NO ингибирует NFκB путем стабилизации IκB, снижая провоспалительную активность. ЭТ-1 через ЭТА-рецепторы в гладкомышечных клетках сосудов (ГМКС) вызывает вазоконстрикцию, пролиферацию и экспрессию коллагеназы, синтазы эндопероксидазы и фактора роста тромбоцитов, а через ЭТВ-рецепторы – вазодилатацию. ЭК регулируют движение лейкоцитов путем продукции межклеточных молекул адгезии (ICAM-1) и молекул адгезии клеток сосудов (VCAM-1), Е-селектина, Р-селектина. Цитокины и ЛПС увеличивают экспрессию молекул адгезии.

ЭК и ГМКС способны продуцировать множество протеинов, участвующих в коагуляции [17].

ЭД характеризуется сдвигом ЭК в сторону снижения вазодилатации, увеличения провоспалительных и тромботических свойств. Это выражается в снижении продукции NO и гиперполяризующих факторов, повышении уровня пероксидации, синтеза молекул адгезии, цитокинов: хемоаттрактивного пептида макрофагов-1, активатора ингибитора плазминогена-1, ангиотензина II, ЭТ-1. Аккумуляция асимметрического диметиларгинина (АДМА) – ингибитора ЭСНО, гиперхолестеринемия, гипергомоцистеинемия, ИР и гипергликемия ассоциированы с ЭД. Активация и ингибция ЭСНО регулируется многими киназами и фосфатазами. Активаторами служат серийные киназы: PKB, PKA, AMPK, ERK 1/2, а ингибиторами – PKS, PP1 и PP2A [15].

Молекулярный механизм действия, распространение в тканях и роль изомеров PPAR в физиологии. PPAR принадлежат к суперсемейству 48 гормональных ЯТФ. Существует три изомера: PPARα, PPARγ и PPARβ/δ, кодируемые различными генами и имеющие различное представительство в тканях. В противоположность другим гормональным ЯТФ, имеющим строго специфичные лиганды (например, глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны), PPAR активируются широким спектром метаболитов и синтетических активаторов с различной структурой и в большей концентрации (2–50 мкмоль/л). Природными лигандами PPAR являются нативные и окисленные жирные кислоты (ЖК) и их производные [13].

Функциональная активность всех изомеров PPAR осуществляется после их димеризации с внутриядерным протеином – ретиноид-Х-рецептором (RXR). После стимуля-

ции лигандами от димера отщепляется корепрессор и присоединяется коактиватор. Комплекс PPAR/RXR, присоединяясь к специфическим участкам в промотерах генов, активирует транскрипцию множества генов, участвующих в адипогенезе, поглощении тканями свободных ЖК, их окислении, метаболизме липопротеидов, гомеостазе углеводов и других процессах углеводного, липидного обмена и энергетического гомеостаза [13]. Преимущественным местом действия PPARα является печень, PPARγ – жировая ткань, PPARβ/δ – мышцы. PPAR могут негативно влиять на транскрипцию генов путем транскрепрессии, подавляя активность других ЯТФ, в частности, основного провоспалительного NFκB, активирующего протеина-1 (AT-1) и других [16], с чем связывают их противовоспалительный эффект.

PPARα, β/δ и γ экспрессированы в ЭТ и ГМКС и играют важную роль в регуляции функций ЭК и патогенезе ЭД [37].

PPARα наиболее распространены в печени, кардиомиоцитах, корковом веществе почек. Лигандами PPARα являются ненасыщенные ЖК (НЖК) с длинной цепью: линолевая, линоленовая и арахидоновая (больше, чем у остальных двух типов PPAR) в концентрациях, близких к физиологическим, и медиаторы воспаления: лейкотриен В₄ и 8(S)-гидроксиэйкозотетраеновая кислота, в меньшей степени насыщенные ЖК, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и фибраты. Способность последних вызывать бурную пролиферацию пероксисом у грызунов явилась причиной открытия PPARα [13]. PPARα контролирует экспрессию наиболее важных, лимитирующих ферментов митохондриального окисления ЖК: карнитин пальмитоил трансферазы 1, ацилКоА-дегидрогеназы К с цепью средней длины, ГМГ-КоА синтазы, участвующей в образовании кетоновых тел [26]. Жизненно важная роль PPARα проявляется при голодании. Голодание у мышей с удаленным геном PPARα сопровождается тяжелой гипогликемией, гипокетонемией и повышенным уровнем неэстерифицированных ЖК в крови, а при питании жирной пищей они накапливают огромное количество жиров в печени, что указывает на дисрегуляцию поглощения и окисления ЖК вследствие недостатка описанных выше ферментов. PPARα также увеличивает экспрессию аполипротеида А1, главного белка липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Митохондриальная ГМГ-КоА-синтаза, аполипротеиды А1 и А2 увеличиваются при активации PPARα. Это приводит к повышению уровня ЛПВП и снижению уровня триглицеридов (ТГ), что является основой позитивного эффекта фибратов у пациентов с гипертриглицеридемией. PPARα регулирует гомеостаз холестерина (ХС), ингибируя его эстерификацию и стимулируя поглощение неэстерифицированного ХС макрофагами путем экспрессии в них скавенджера типа В и ABCA-1 с дальнейшим транспортом ХС в Апо-А1, что уменьшает образование пенных клеток [25]. Исследования при экспериментальном атеросклерозе (АС) подтверждают антиатерогенную роль PPARα [11], что

соответствует данным рандомизированных клинических испытаний гемифиброза у мужчин с ИБС, выявивших значительное уменьшение инцидентов фатального и нефатального инфаркта миокарда. Этот эффект лишь частично связан с повышением уровня ЛПВП и больше коррелирует с действием PPAR α в макрофагах [39]. Фибраты снижают уровень системного воспаления, уменьшая продукцию провоспалительных цитокинов клетками иммунной системы [34]. Наиболее важным достижением в изучении биологии PPAR α является открытие эндогенного лиганда, производного ЖК: 16 α -18:1 – глицеролфосфохолина [10]. PPAR α также может регулироваться путем СУМОуляции [24].

PPAR α в ЭК снижает воспалительные реакции ЭК [33]. PPAR α уменьшают адгезию лейкоцитов к сосудистой стенке и ингибируют их трансэндотелиальную миграцию. В культурах ЭК PPAR α угнетает транскрипцию провоспалительных генов путем трансрепрессии NF κ B и AB-1. Это ведет к уменьшению продукции молекул адгезии VCAM-1 в клетках эндотелия. В ЭК PPAR α , активированные синтетическими агонистами или продуктами гидролиза ТГ, ингибируют синтез молекул адгезии [25]. Они также подавляют воспаление в ГМКС и вызывают другие противовоспалительные эффекты, ингибируя ключевые медиаторы воспаления: NF κ B и AT-1. В ГМКС PPAR α лимитируют пролиферацию, контролируя ингибитор циклинзависимой киназы и опухолевого супрессора p16INK4a. Таким образом, и на системном, и на тканевом, и на клеточном уровнях PPAR α демонстрируют противовоспалительную активность [3].

PPAR γ имеет две изоформы PPAR γ 1 и PPAR γ 2, отличающиеся наличием у последней 30 дополнительных аминокислот в N-терминале. PPAR γ 2 экспрессированы почти исключительно в жировой ткани, тогда как PPAR γ 1 находятся в макрофагах, эндотелии сосудов (ЭС), толстом кишечнике и селезенке, найдены также в скелетной и сердечной мышце, печени, мочевом пузыре. Основное место действия PPAR γ – жировая ткань и макрофаги [13]. Физиологическая роль состоит в контроле над адипогенезом и кругооборотом ЖК. При избыточном питании PPAR γ стимулируют образование новых адипоцитов и направляют избыток ЖК в подкожную, метаболически малоактивную жировую ткань. Тем самым они снижают содержание нативных и окисленных ЖК в мышечной ткани и печени, уменьшают липотоксичность, что приводит к восстановлению чувствительности к инсулину [25].

Уже после внедрения тиазолидинонов (ТЗД), как эффективных средств лечения сахарного диабета 2-го типа (СД2), стало ясно, что эта группа препаратов является специфическим и наиболее мощным активатором PPAR γ , что впервые связало PPAR γ с проблемами ИР и гомеостаза глюкозы [26].

Удаление гена PPAR γ приводит к внутриутробной гибели плода. Сохранение его в трофобластах позволяет получить соответствующую модель. Мыши с PPAR γ -нуль

демонстрируют липодистрофию и, парадоксально, нормальную чувствительность к инсулину и гипотензию. Этот парадокс был отмечен давно и, по мнению ряда авторов, объясняется наличием оптимального диапазона реакции PPAR γ на стимуляцию с одинаковым эффектом, как полного прекращения функции, так и чрезмерной стимуляции [43]. У людей полное прекращение функции PPAR γ вызывает парциальную липодистрофию, ИР и раннее развитие АС [18].

Агонисты PPAR γ ТЗД увеличивают экспрессию генов преимущественно в адипоцитах. Активация PPAR γ увеличивает реализацию ЖК из хиломикронов и ЛПОНП в жировой ткани, активирует экспрессию генов транспорта ЖК, их синтез и эстерификацию и продукцию адипонектина [31]. В печени PPAR γ увеличивают экспрессию генов транспорта и поглощения липидов и ингибируют гены неогликогенеза: пируват дегидрогеназу и фосфоэнолпируваткарбоксикиназу. Результаты экспериментов свидетельствуют о том, что СД36 и LXR, также индуцируемые PPAR γ , стимулируют отток ХС из макрофагов. Показано уменьшение толщины интимы/медии у гиперхолестеринемических мышей [26]. ТЗД снижают уровень ЛПНП, особенно малых плотных частиц [14]. Убедительные данные о связи PPAR γ с развитием АС получены при изучении группы пациентов с редким вариантом парциальной липодистрофии, названным «синдромом резистентности к действию лиганд PPAR γ » (PPAR γ ligand resistens syndrome) [18]. Распространенный мононуклеотидный полиморфизм PPAR γ Pro12Ala с пониженной транскрипционной активностью, как ни парадоксально, не только не повышает риск развития СД2 и АС, но и частично (на 25%) предохраняет носителей Alaаллеля от этих заболеваний [2].

PPAR γ угнетает продукцию жировой ткани и макрофагами провоспалительных цитокинов: ФНО- α , ИЛ-6, резистина и других провоспалительных цитокинов [29]. ТЗД, как и фибраты, обладают противовоспалительной активностью как на системном, так и на локальном уровнях [21]. PPAR γ экспрессированы во всех клетках иммунной системы [40].

Роль PPAR γ в ЭК и при ЭД. Агонисты PPAR γ : розиглитазон и пиоглитазон, предупреждают развитие АГ, ремоделирования сосудов, воспаления сосудов и ЭД у крыс при инфузии АТ II [14]. Активация PPAR γ 15d-PGJ2 или сиглитазоном стимулирует секрецию NO ЭТ [9]. J.A. Polikandriotis и соавторы [38] установили, что PPAR γ могут активировать продукцию NO сосудистым эндотелием (ЭСНО) непрямым способом через протеин теплового шока. Добавление к ЭК пупочной вены сиглитазона, розиглитазона или 15d-PGJ2 на 24 ч увеличивает выделение NO, а селективный ингибитор PPAR γ – GW9662 – ингибирует этот эффект. Кроме повышения секреции агонисты PPAR γ увеличивают биодоступность NO, снижая генерацию ЭК супероксидных радикалов и оксидантный стресс [19]. Установлено, что оксидантный стресс снижает активность и транскрипцию PPAR γ путем активации редоксрегулируемых транскрипционных фак-

торов [7]. Также установлено, что тельмисартан – ингибитор рецепторов ангиотензина 1-го типа, обладающий частичными свойствами агониста PPAR γ , активирует образование NO, экспрессию ЭСНО и ингибирует констрикцию артерий у мышей путем активации PPAR γ . К. Тоуама и соавторы сообщили, что тельмисартан увеличивал ЭСНО фосфорилиацию/активацию у диабетических мышей линии db/db [41]. В дополнение к этому он эффективно ингибировал повреждение сосудов: утончение меди и периваскулярный фиброз у Дали-сольчувствительных гипертензивных крыс, а добавление GW9662 устраняло этот эффект [22]. Кроме того, тельмисартан снижал плазменный уровень АДМА и улучшал функции сосудов у пациентов с АГ [35]. А. Li и соавторы сообщили, что у молодых спонтанно гипертензивных крыс существенно снижены экспрессия фосфоинозитол 3-киназы и фосфорилирование РКВ-ЭСНО [27]. Розиглитазон увеличивал экспрессию ЭСНО и восстанавливал РКВ-сигнальный путь фосфорилирования ЭСНО. Розиглитазон снижал апоптоз родоначальных клеток [28]. В активирующем влиянии PPAR γ на ЭСНО играет роль адипонектин, который снижает оксидантный стресс [44]. S. Wakino и соавторы [42] сообщили, что активация PPAR γ пиоглитазоном ингибирует Rho-киназу, инактивирующую ЭСНО. Подобным действием обладают статины [4], которые также активируют PPAR γ [2]. Розувастатин снижает АД, а антагонист PPAR γ – GW9662 блокирует этот эффект, что доказывает участие активации PPAR γ -ЭСНО [12]. Полифенолы красного вина (росвератрол), известные натуральные вазопротекторные субстанции, оказывают свое действие, по крайней мере частично, путем активации PPAR γ [45]. Все приведенные факты свидетельствуют о том, что PPAR γ активируют ЭСНО и предотвращают ингибиторный эффект оксидантного стресса путем активации фосфорилирования.

PPAR β/δ . До последнего времени роль PPAR β/δ в физиологии и патологии была изучена меньше, чем PPAR альфа и гамма. Это было связано с отсутствием синтетических лиганд PPAR β/δ , которые бы использовались в клинике, и меньшей заинтересованностью фармацевтических компаний. Поэтому большая часть данных была получена в экспериментах по удалению гена PPAR β/δ . С появлением высокоселективных агонистов и антагонистов PPAR β/δ стало понятно, что они играют не меньшую, если не большую роль в патогенезе АС, чем остальные PPAR [6].

PPAR β/δ в отличие от PPAR альфа и гамма, имеющих ограниченные зоны распределения в тканях, широко распространены. PPAR β/δ является главным регулятором липидного обмена в мышцах, составляющих до 50% массы тела. Действует аналогично PPAR α , осуществляя транскрипционную регуляцию высвобождения, транспорта и митохондриального окисления ЖК. Особое значение это имеет для сердечной мышцы, где эти рецепторы осуществляют контроль за обеспечением кардиомиоцитов энергией. В скелетных мышцах PPAR β/δ контролирует тип мышечных волокон и реакцию их на физичес-

кие упражнения [6]. Второй специфичной для PPAR β/δ тканью является кожа, в которой эти рецепторы осуществляют противовоспалительную роль и участвуют в заживлении и восстановлении кожи после травм. PPAR β/δ , как и PPAR альфа и гамма, экспрессированы в клетках иммунной системы, ЭС и ГМКС и, таким образом, участвуют в патогенезе АС.

Активация PPAR β/δ в мышцах, жировой ткани и печени ведет к улучшению липидного профиля и снижению жировых отложений в соответствии с механизмом, аналогичным действию PPAR γ [6]. Селективный агонист PPAR β/δ GW501516 увеличивает уровень циркулирующих ЛПВП, снижает уровень ТГ и инсулина у мышей с СД и макак резусов с ожирением. PPAR β/δ контролируют воспалительный статус моноцитов/макрофагов частично путем ассоциации/диссоциации с транскрипционным корепрессором В-клеточной лимфомы-6 (BCL-6) [23]. В отсутствие лиганд PPAR β/δ ассоциированы с BCL-6 и подавляют его противовоспалительную активность. При этом растет уровень провоспалительных медиаторов. Добавление лиганд PPAR β/δ (то же в клетках, лишенных гена PPAR β/δ или с доминантно-негативной мутацией этого гена) приводит к диссоциации комплекса и восстановлению противовоспалительной активности BCL-6. Этим частично объясняется противоатеросклеротическая активность PPAR β/δ у крыс, лишенных гена рецепторов ЛПНП, при содержании их на богатой жиром диете [5] или введении им ангиотензина II. В этих и других моделях экспериментального АС показано подавление PPAR β/δ многих провоспалительных факторов и цитокинов: интерферона- γ , ФНО- α , моноцитарного хемоаттрактивного протеина-1, СС-хемокинового рецептора-2, VCAM-1, ICAM-1, ИЛ-1 и ИЛ-6, интерферона стимулирующего гена 20, СХС-хемокина лиганда -7 и -21, резистина, RGS4, RGS5, тканевого ингибитора металлопротеаз-3, ПАИ-1, лептина и остеопоэтина [36].

PPAR β/δ в физиологии и патологии ЭТ. PPAR β/δ экспрессированы в ЭК и проявляют в ЭТ противовоспалительный эффект несколькими способами: 1) путем снижения продукции молекул адгезии и привлечения лейкоцитов [36]; 2) путем подавления транскрипции активности основных провоспалительных ЯТФ – NF κ B и AT1, подобно их действию в макрофагах [23]; 3) осуществляя подавление ответа ЭК на другие провоспалительные цитокины, интерфероны и ФНО- α . PPAR β/δ активирует продукцию NO [6]. Разрушение PPAR β/δ в ЭК ведет к снижению синтеза NO. Лиганды PPAR β/δ подавляют продукцию активного кислорода путем снижения экспрессии компонентов НАДФН пох, gp91phox b пох 4 и повышения активности цинк/медь-содержащей супероксиддисмутазы. Тонус артерий снижается путем подавления экспрессии эндотелина-1. В ГМКС PPAR β/δ снижают вазоконстрикцию, индуцируют продукцию противовоспалительного белка TGF β 1, который ингибирует пролиферацию ГМКС и продукцию провоспалительных молекул MCP-1 и IL-1 β . Недавно получены данные о том, что агонист PPAR β/δ GW501516 также защищает ЭК от

оксидантного стресса, вызванного белком – предшественником амилоид- β -протеина. PPAR β/δ снижает апоптоз путем увеличения продукции простациклина и индукции белка 14-3-3 α [8].

Перспективы дальнейших исследований. ЭТ играет исключительно важную роль в физиологии и патологии человека. ЭД: снижение продукции вазодилаторов и увеличение вазоконстрикторов и протромботических медиаторов – основа патогенеза эссенциальной артериальной гипертензии, атеросклероза, ишемической болезни сердца и ассоциированных с ними заболеваний и синдромов: ожирения, сахарного диабета, метаболического синдрома. NF-kB-сигнализация является основой развития системного воспаления, ИР, липотоксичности, сахарного диабета 2-го типа и АС [1]. PPAR α , β/δ и γ экспрессированы в ЭТ и, по современным данным, являются факторами защиты ЭК от различных видов стресса. Агонисты PPAR различными путями препятствуют угнетению продукции NO, снижают продукцию провоспалительных цитокинов и факторов адгезии, что позволяет использовать их для профилактики и лечения перечисленных выше патологических процессов. Учитывая чрезвычайную сложность межмолекулярных взаимодействий, следует продолжить исследования физиологии и патофизиологии PPAR и RXR [37] для создания новых лечебных препаратов, лишенных неприятных побочных действий, свойственных некоторым агонистам PPAR γ . В этом плане заслуживают внимание как новые – двойные и тройные агонисты PPAR, находящиеся на различных стадиях доклинических и клинических испытаний, так и так называемые неполные, парциальные агонисты: тельмисартан, статины, натуральные продукты типа полифенолов красного вина, куркумина и др.

Список литературы

1. Кайдашев И.П. NF-kB-сигнализация как основа развития системного воспаления, инсулинорезистентности, липотоксичности, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза // И.П. Кайдашев // Международный эндокринологический журнал 2011; 3 (35): 35–40.
2. Расин А.М., Кайдашев И.П., Расин М.С. Peroxisom пролифератор-активирующие рецепторы и их роль в системном воспалении, атерогенезе, артериальной гипертензии и хроническом обструктивном заболевании легких (обзор литературы) // Укр. терапевт. журн. – 2006. – Т. 2. – С. 100–108.
3. Babaev V.R., Ishiguro H., Ding L. et al. Macrophage expression of peroxisome proliferator-activated receptor- α reduces atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice // Circulation. – 2007. – Vol. 116 (2). – P. 1404–1412.
4. Balakumar P, Kathuria S, Taneja G et al. Is targeting eNOS a key mechanistic insight of cardiovascular defensive potentials of statins? // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2012. – Vol. 52. – P. 83–92.
5. Barish G.D., Atkins A.R., Downes M. et al. The PPAR δ agonist GW0742X reduces atherosclerosis in LDLR(–/–) mice // Atherosclerosis. – 2012. – Vol. 181. – P. 29–37.
6. Bishop-Bailey D., Bystrom O. Emerging roles of peroxisome proliferator-activated receptor- β/δ in inflammation // Pharmacology & Therapeutics. – 2009. – Vol. 124. – P. 141–150.
7. Blanquicett J., Yuen C.Y., Wong W.T. et al. Telmisartan inhibits vasoconstriction via PPAR γ dependent expression and activation of endothelial nitric oxide synthase // Cardiovasc. Res. – 2011. – Vol. 90. – P. 122–129.
8. Brunelli L., Cieslik K.A., Alcorn J.L. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- δ upregulates 14-3-3 epsilon in human endothelial cells via CCAAT/enhancer binding protein-beta // Circ. Res. – 2007. – Vol. 100. – P. e59–e71.
9. Calnek D.S., Mazzella L., Roser S., Roman J., Hart C.M. (2003). Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands increase release of nitric oxide from endothelial cells // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2003. – Vol. 23. – P. 52–57.
10. Chakravarthy M.V. et al. Identification of a physiologically relevant endogenous ligand for PPAR α in liver // Cell. – 2009. – Vol. 138. – P. 476–488.
11. Claudel T., M.D. Leibowitz C., Fievet A. et al. Reduction of atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice by activation of the retinoid X receptor // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2006. – Vol. 98. – P. 2610–2615.
12. Desjardins F., Sekkali B., Verreth W., Pelat M., De Keyser D., Mertens A. et al. Rosuvastatin increases vascular endothelial PPAR γ expression and corrects blood pressure variability in obese dyslipidaemic mice // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 29. – P. 128–137.
13. Desvergne B., Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism // Endocr Rev. – 1999. – Vol. 20. – P. 649–688.
14. Diep Q.N., Benkirane K., Amiri F. et al. PPAR alpha activator fenofibrate inhibits myocardial inflammation and fibrosis in angiotensin II-infused rats // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2004. – Vol. 36. – P. 295–304.
15. Endemann D.H., Schiffrin E.L. Endothelial Dysfunction // J. Am. Soc. Nephrol. – 2004. – Vol. 15. – P. 1983–1992.
16. Ferré Pascal. The Biology of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors // Diabetes. – 2004. – Vol. 53. – P. S43–S50.
17. Galley H.F., Webster N.R. Physiology of the endothelium // British Journal of Anaesthesia. – 2004. – Vol. 93 (1). – P. 105–113.
18. Gurnell Mark, David B. Savage et al. The Metabolic Syndrome: Peroxisome Proliferator-Activated Receptor and Its Therapeutic Modulation // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2003. – Vol. 88 (6). – P. 2412–2421.
19. Hwang J., Kleinhenz D.J., Lassègue B., Griendling K.K., Dikalov S., Hart C.M. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligands regulate endothelial membrane

- superoxide production // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* – 2005. – Vol. 288. – P. C899–C905.
20. Jacob A, Wu R., Zhou M., Wang P. Mechanism of the anti-inflammatory effect of curcumin: PPAR-gamma activation // *PPAR Res.* – 2007. – Article ID 89369, 5 p.
21. Karagiannis E. et al. The IRIS V study: pioglitazone improves systemic chronic inflammation in patients with type 2 diabetes under daily routine conditions // *Diabetes Technol Ther.* – 2008. – Vol. 10 (3). – P. 1206–1259.
22. Kobayashi N., Ohno T., Yoshida K., Fukushima H., Mamada Y., Nomura M. et al. Cardioprotective mechanism of telmisartan via PPAR-gamma-eNOS pathway in dahl salt-sensitive hypertensive rats // *Am. J. Hypertens.* – 2008. – Vol. 21. – P. 576–581.
23. Lee C.H., Chawla A., Urbiztondo N. et al. Transcriptional repression of atherogenic inflammation: modulation by PPARdelta // *Science.* – 2003. – Vol. 302 (5644). – P. 453–457.
24. Leuenberger N., Pradervand S., Wahli W. Sumoylated PPARalpha mediates sex-specific gene repression and protects the liver from estrogen-induced toxicity in mice // *J. Clin. Invest.* – 2009. – Vol. 119. – P. 3138–3148.
25. Li A.C., Binder C.J., Gutierrez A. et al. Differential inhibition of macrophage foam-cell formation and atherosclerosis in mice by PPARalpha, beta/delta, and gamma // *J. Clin. Invest.* – 2004. – Vol. 114 (11). – P. 1564–1576.
26. Li A.C., Christopher K. Glass PPAR- and LXR-dependent pathways controlling lipid metabolism and the development of atherosclerosis // *Journal of Lipid Research.* – 2012. – Vol. 45. – P. 2161–2173.
27. Li R., Zhang H., Wang W., Wang X., Huang Y., Huang C. et al. Vascular insulin resistance in prehypertensive rats: role of PI3-kinase/Akt/eNOS signaling // *Eur. J. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 628. – P. 140–147.
28. Liang C., Ren Y., Tan H., He Z. et al. Rosiglitazone via upregulation of Akt/eNOS pathways attenuates dysfunction of endothelial progenitor cells, induced by advanced glycation end products // *Br. J. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 158. – P. 1865–1873.
29. Libby P., Paul M., Ridker Göran K. Hansson. Inflammation in Atherosclerosis From Pathophysiology to Practice // *JACC.* – 2009. – Vol. 54, Issue 23.
30. Livius V., Pritam D., Anantha V.R.S. et al. Activation of PPAR-delta prevents endothelial dysfunction induced by overexpression of amyloid- β precursor protein // *Cardiovasc. Res.* – 2012. – Published online.
31. Maeda N., Takahashi M., Funahashi T. et al. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein // *Diabetes.* – 2001. – Vol. 50. – P. 2094–2099.
32. Mann G.E., Yudilevich D.L., Sobrevia L. Regulation of amino acid and glucose transporters in endothelial and smooth muscle cells // *Physiol Rev.* – 2003. – Vol. 83. – P. 183–252.
33. Marx N. PPARalpha activators inhibit cytokine-induced vascular cell adhesion molecule-1 expression in human endothelial cells // *Circulation.* – 1999. – Vol. 99. – P. 3125–3131.
34. Okopień B. et al. Monocyte release of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta in primary type IIa and IIb dyslipidemic patients treated 36 with statins or fibrates // *J. Cardiovasc Pharmacol.* – 2005. – Vol. 46 (3). – P. 377–86.
35. Ono Y., Nakaya Y., Bando S., Soeki T. et al. Telmisartan decreases plasma levels of asymmetrical dimethyl-L-arginine and improves lipid and glucose metabolism and vascular function // *Int Heart J.* – 2009. – Vol. 50. – P. 73–83.
36. Piqueras L., Sanz M.J., Perretti et al. Activation of PPAR{beta}/{delta} inhibits leukocyte recruitment, cell adhesion molecule expression, and chemokine release // *J Leukoc Biol.* – 2009. – Vol. 86 (1). – P. 115–122.
37. Plutzky J. The PPAR-RXR Transcriptional Complex in the Vasculature. Energy in the Balance // *Circ. Res.* – 2011. – Vol. 108 (8). – P. 1002–1016.
38. Polikandriotis J.A., Mazzella L.J., Rupnow H.L. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands stimulate endothelial nitric oxide production through distinct peroxisome proliferator-activated receptor gamma-dependent mechanisms // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2005. – Vol. 25. – P. 1810–1816.
39. Rubins H.B., Robins S.J., Collins D. et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341. – P. 410–418.
40. Takata Y., Liu J. Yin. PPARdelta mediated antiinflammatory mechanisms inhibit angiotensin II-accelerated atherosclerosis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* – 2008. – Vol. 105 (11). – P. 4277–4282.
41. Toyama K., Nakamura T., Kataoka K. et al. Telmisartan protects against diabetic vascular complications in a mouse model of obesity and type 2 diabetes, partially through peroxisome proliferator activated receptor-g-dependent activity // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2011. – Vol. 410. – P. 508–513.
42. Wakino S., Hayashi K., Kanda T., Tatematsu S., Homma K., Yoshioka K. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands inhibit Rho/Rho kinase pathway by inducing protein tyrosine phosphatase SHP-2 // *Circ. Res.* – 2004. – Vol. 95. – P. e45–e55.
43. Walczak R. and Tontonoz P. PPARadigms and PPARadoxes: expanding roles for PPARg in the control of lipid metabolism // *J. of lipid Research.* – 2002. – Vol. 43. – P. 176–185.
44. Wong W.T., Tian X.Y., Xu A. et al. Adiponectin is required for PPARg-mediated improvement of endothelial function in diabetic mice // *Cell. Metab.* – 2011. – Vol. 14. – P. 104–115.
45. Zoechling A., Liebner F., Jungbauer A. Red wine: a source of potent ligands for peroxisome proliferator-activated receptor g // *Food Funct.* – 2011. – Vol. 2. – P. 28–38.

Роль рецепторів, які активують проліферацію пероксисом, у фізіології та патології ендотелію

М.С. Расін

РЕЗЮМЕ. Ендотелій (ЕТ) відіграє важливу роль у фізіології і патології людини. Ендотеліальна дисфункція: зниження продукції вазодилаторів та збільшення вазоконстрикторів і протромботичних медіаторів – основа патогенезу есенційної артеріальної гіпертензії, атеросклерозу, ішемічної хвороби серця та асоційованих з ними захворювань і синдромів: ожиріння, цукрового діабету, метаболічного синдрому. Ядерні транскрипційні фактори – рецептори, що активують проліферацію пероксисом, – альфа, бета/дельта і гамма ($PPAR\alpha, \beta/\delta$ і γ), експресовані в ЕТ і, за сучасними даними, є факторами захисту ендотеліальних клітин від різних видів стресу. Агоністи PPAR різними шляхами перешкоджають пригніченню продукції оксиду азоту, знижують продукцію прозапальних цитокінів і факторів адгезії, що дозволяє використовувати їх у профілактиці і терапії перерахованих вище патологічних процесів. Враховуючи надзвичайну складність міжмолекулярних взаємодій, слід продовжити дослідження фізіології і патофізіології PPAR і RXR.

Ключові слова: ендотелій, рецептори, які активують проліферацію пероксисом, ендотеліальна дисфункція.

Role of peroxisome proliferator-activated receptors and endothelium physiology and pathology

M.S. Racine

SUMMARY. Endothelium (ET) plays an important role in human physiology and pathology. Endothelial dysfunction, reduced production of vasodilators and increase of the vasoconstrictors and prothrombotic mediators, underlies pathogenesis of essential hypertension, atherosclerosis, coronary heart disease and associated diseases and syndromes: obesity, diabetes mellitus and metabolic syndrome. Nuclear transcription factors, receptors activating peroxisome proliferator-alpha, beta/delta and gamma ($PPAR\alpha, \beta/\delta$ and γ), are expressed in ET and, according to current data, are sources of protection of EC from different types of stress. PPAR agonists in various ways prevent suppression of NO products, reduce the production of proinflammatory cytokines and adhesion factors. They can be used for prevention and treatment of the above disease processes. Given the extreme complexity of the intermolecular interactions, the research should be continued into physiology and pathophysiology of PPAR and RXR.

Key words: endothelium, peroxisome proliferation-activating receptors, endothelium dysfunction.

Адрес для переписки:

М.С. Расин

Научно-исследовательский институт иммунологии и аллергологии
36014, Полтава, ул. Октябрьская, 46, оф. 84

УДК 616.12-009.72+616.12-008.331.1):612.015.3:616-008.9

О.В. Денисюк, В.І. Денисюк

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Розвиток ендотеліальної дисфункції, ремоделювання судин та дисліпідемії у хворих на нестабільну стенокардію з коморбідною артеріальною гіпертензією

АНОТАЦІЯ

Обстежено 143 чоловіків, хворих на нестабільну стенокардію (НС) з коморбідною артеріальною гіпертензією (АГ). Середній вік хворих – 55,3 року. Один інфаркт міокарда перенесли 60,1% хворих, два і більше – 15,4%. У хворих на НС з коморбідною АГ визначали збільшення індексу жорсткості аорти, підвищення систолічного, діастолічного і пульсового артеріального тиску, зниження ендотелійзалежної та ендотелійнезалежної вазодилатації, збільшення товщини комплексу інтимамедіа, розвиток ремоделювання в плечовій артерії та дисліпідемію (підвищення рівня холестерину (ХС) ліпопротеїдів низької щільності, ХС ліпопротеїдів дуже низької щільності, зниження вмісту ХС ліпопротеїдів високої щільності, підвищення індексу атерогенності).

Ключові слова:

нестабільна стенокардія з коморбідною АГ, ендотеліальна дисфункція, ремоделювання плечової артерії та ліпідний спектр сироватки крові.

У розвитку артеріальної гіпертензії (АГ) та ішемічної хвороби серця (ІХС) велике значення мають пошкодження різних судин і зміни ліпідного спектра крові. Відомо, що при АГ атеросклеротичним процесом у першу чергу уражаються артерії еластичного типу (аорти) і меншою мірою – артерії м'язового типу (плечова артерія). Цьому питанню присвячено низку публікацій.

При ІХС, окрім коронарних артерій, менш вивчені зміни у великих, середніх та дрібних артеріях. Особливо мало вивчені функціонально-структурні зміни в артеріях еластичного та м'язового типу при ІХС з коморбідною АГ [2, 4, 11].

Майже 100 років вивчають зміни ліпідного спектра крові при серцево-судинних захворюваннях (ССЗ). За результатами численних досліджень переконливо доведено роль порушень ліпідного спектра крові при ССЗ. Однак питання щодо поєднання ендотеліальної дисфункції (ЕД), ремоделювання судин і ліпідного спектра крові менш вивчені при нестабільній стенокардії (НС) з коморбідною АГ.

Мета роботи – вивчити ендотеліальну дисфункцію, ремоделювання судин та дисліпідемію у хворих на НС з коморбідною АГ.

Матеріали і методи дослідження

Результати обстеження 143 чоловіків з НС і коморбідною АГ представлено в табл. 1.

Середній вік обстежених – $55,3 \pm 0,63$ року. САТ у них склав $163,2 \pm 1,50$ мм рт. ст., ДАТ – $101,1 \pm 0,67$ мм рт. ст., тривалість АГ – $9,62 \pm 0,55$ року, ІХС – $6,3 \pm 0,4$ року.

Один ІМ відзначено у 60,1% хворих на НС з коморбідною АГ, два і більше – у 15,4%. СН II ФК за класифікацією NYHA визначено у 15,4% хворих, III ФК – у 84,6%, хронічну аневризму серця – у 11,2%, перенесений інсульт в анамнезі – у 2,8%.

У хворих на НС з коморбідною АГ діагностовано такі порушення ритму серця: синусова тахікардія – у 14,0%, шлуночкова екстрасистолія II–V ФК за класифікацією Лауна – у 4,9%, блокада лівої ніжки пучка Гіса – у 4,2%.

Обстеженим проводили такі загальноклінічні обстеження: аналізи крові, сечі, коагулограма, визначення активності АсАТ, АлАТ, рівня білірубину, креатиніну і сечовини в крові, ліпідного спектра крові. Робили ЕКГ, ехоКГ, а для виключення ІМ інколи визначали рівень тропоніну I, T і КФК-МВ-фракцію.

Для вивчення функціональних властивостей плечової артерії використовували доплерехокардіографію. Зміни

Таблиця 1

Клінічна характеристика хворих з НС і коморбідною АГ

Клінічна характеристика пацієнтів	Обстеження хворих	
	N	%
Нестабільна стенокардія з коморбідною АГ	143	100
Чоловіки	143	100
Тривалість АГ, років ($M \pm m$)	9,62 $\pm$ 0,55	
Тривалість ІХС, років ($M \pm m$)	6,30 $\pm$ 0,40	
Середній вік, років	55,3 $\pm$ 0,63	
Систолічний АТ (САТ), мм рт. ст. ($M \pm m$)	163,2 $\pm$ 1,50	
Діастолічний АТ (ДАТ), мм рт. ст. ($M \pm m$)	101,1 $\pm$ 0,67	
Перенесений один інфаркт міокарда (ІМ)	86	60,1
Перенесені два ІМ і більше	22	15,4
Серцева недостатність (СН) II ФК за класифікацією NYHA	22	15,4
СН III ФК за класифікацією NYHA	121	84,6
Блокада лівої ніжки пучка Гіса	6	4,2
Синусова тахікардія	20	14,0
Шлуночкова екстрасистолія II–V ФК за класифікацією Лауна	7	4,9
Хронічна аневіризма серця	16	11,2
Перенесений інсульт	4	2,8

діаметра судин оцінювали на ехокардіографі SONOACE 6000C фірми «Medison» за допомогою датчика 7,5–10 МГц згідно з методикою Celermajer та співавторів (1992). Визначали вихідний параметр плечової артерії; реакцію на постоклюзійну гіперемію – це ендотеліальна вазодилатація (ЕЗВД). Результати проби оцінювали на 30 до 90 с після припинення оклюзії (зняття манжетки), яку попередньо накладали навколо плеча і припиняли кровотік у кінці на 5 хв. Ендотеліальну вазодилатацію (ЕНВД) визначали після відпочинку протягом 15–20 хв і прийому нітрогліцерину. Діаметр судини вимірювали через 3–5 хв. Нормальними вважали розширення діаметра плечової артерії на 10% через 90 с на фоні реактивної гіперемії та на 20% через 5 хв після прийому нітрогліцерину.

Для оцінки загальної податливості артерій запропоновано відношення пульсового артеріального тиску (ПАТ) до ударного об'єму [21], пізніше цей показник назвали індексом жорсткості аорти (ІЖА) [16, 17].

Результати дослідження та їх обговорення

У обстежених визначено зміни як ендотеліальної функції, так і структури плечової артерії (табл. 2).

Як видно з табл. 1 і 2, у хворих на НС з коморбідною АГ відзначено достовірне підвищення САТ, ДАТ та ПАТ ($p < 0,001$). Відомо, що САТ, ДАТ та ПАТ змінюються протягом життя людини. ДАТ, обумовлений в основному загальним периферичним опором судин

Таблиця 2

Показники ендотеліальної функції, ремоделювання плечової артерії та ІЖА у хворих на НС з коморбідною АГ

Показник	Здорові (n=20)	Обстежені (n=143)	p
ІЖА	0,61 $\pm$ 0,03	0,76 $\pm$ 0,016	<0,001
ПАТ, мм рт. ст.	45,5 $\pm$ 2,15	61,12 $\pm$ 1,17	<0,001
Товщина комплексу інтима-медіа (ТКІМ) плечової артерії, мм	0,82 $\pm$ 0,003	0,95 $\pm$ 0,007	<0,001
ЕЗВД плечової артерії, %	12,85 $\pm$ 0,66	0,98 $\pm$ 0,11	<0,001
ЕНВД плечової артерії, %	22,54 $\pm$ 1,92	15,07 $\pm$ 0,31	<0,001

(ЗПОС), підвищується до досягнення людиною середнього віку, а потім дещо знижується. Однак показники САТ і ПАТ визначаються в основному жорсткістю великих артерій, периферичним відбиванням пульсової хвилі та функцією ЛПШ і з віком підвищуються.

В літературі існує багато доказів, що ПАТ у плечовій артерії є незалежним фактором ризику негативного прогнозу у пацієнтів віком старше 50 років. За даними дослідження WRC, проведеного у Франції, він більш інформативний, ніж САТ і ДАТ [23] при АГ II ступеня [27]. Але дані багатьох досліджень свідчать про більш негативний прогноз при низькому рівні ДАТ.

Доведено, що величина АТ, діаметр і жорсткість артерій змінюються протягом доби. Найбільший діаметр артерій відзначено в нічний час, тому жорсткість судин зменшується під час сну [26]. Після їжі ЗПОС зменшується, ЧСС підвищується, а через 2 год ці показники нормалізуються. Куріння збільшує жорсткість артерій дуже швидко і вона триває 75 хв, а нікотинова післядія зберігається 1,5–2,5 год.

При АГ рівень ПАТ виявився незалежним фактором ризику виникнення несприятливих серцево-судинних подій [26]. У літературі існує багато доказів, що не тільки центральний ПАТ, а й тиск у плечовій артерії є незалежним фактором ризику серцево-судинних подій. Результатами Фремінгемського дослідження продемонстрували, що у пацієнтів віком старше 50 років з АГ ПАТ є більш інформативним предиктором виникнення ІХС, ніж САТ і ДАТ. За результатами метааналізу трьох досліджень, проведених за участі хворих похилого віку з АГ, також встановлено, що при однаковому рівні САТ прогноз буде найгірший у пацієнтів з більш низьким ДАТ [30].

При цьому величина ПАТ залежить від більш тривалого перебігу АГ, ЧСС і рівня загального холестерину (ХС) в сироватці крові. Через 5 років після виписки хворих із стаціонару рівень ПАТ виявився достовірно вищим. Однак антигіпертензивна терапія суттєво не впливала на ІЖА, в той час як зменшення жорсткості аорти впливало власне на зниження АТ [16].

Актуальним питанням є вивчення ЕД при ССЗ. Під ЕД розуміють зниження здатності ендотелію і релаксуючих факторів та збільшення переважного синтезу вазокон-

стрикторів (ендотеліну-1, ангіотензину II, тромбоксану) і зниження вазодилаторів (азоту оксиду та простагліну). Доведено, що ЕД є пусковою ланкою атеросклерозу, ІМ, НС та інсульту. Відомо, що стінка артерії складається із трьох основних шарів: інтими, медії (гладких м'язів) та адвентиції (зовнішнього шару). Основним компонентом інтими є ендотелій (або ендотеліальна вистілка), який має дуже високу метаболічну та секреторну активність.

Згідно із сучасними поглядами ендотелій – це орган масою 1,5–1,8 кг (що можна співставити з масою печінки) або з безперервним моношаром ендотеліальних клітин довжиною 7 км. Площа поверхні ендотелію складає близько 600 м² (площа футбольного поля), кількість клітин – 1·10¹⁰. Ендотелій – це прониклива мембрана, що виділяє кровотік від глибоких структур судин, безперервно виділяє дуже велику кількість важливих біологічно активних речовин, тобто є гігантським паракринним органом, поширеним по всій поверхні людського організму [4, 6].

Бар'єрна функція ендотелію пов'язана з підтриманням гемостазу шляхом:

- 1) збереження динамічної рівноваги тону судин (вазоконстрикція, вазодилатація);
- 2) ремоделювання судин (синтез/інгібування факторів проліферації);
- 3) синтезу про- і протизапальних факторів, регуляції судинної проникності, процесів адгезії лейкоцитів;
- 4) процесів гемостазу та тромболізу (синтезу та інгібування факторів агрегації тромбоцитів і фібринолізу).

У хворих на НС з коморбідною АГ визначали достовірне зниження ЕЗВД та ЕНВД ($p < 0,001$).

Доведено, що ЕД виникає під впливом психоемоційних стресів, негативних чинників довкілля і метаболічних (порушень ліпідного обміну) факторів на фоні генетичної схильності. Гіпертрофія судин виникає на тлі підвищення ЗПОС [5]. Функціонально-структурні зміни в артеріях при АГ відбуваються внаслідок поєднання ЕД з гіпертрофією гладком'язових клітин резистивних судин (ангіотензину II, ендотеліну-1, судинно-ендотеліального фактора росту, пероксинітриду), що виражається у підвищенні їхнього вмісту в сироватці крові, ступінь яких пропорційний тяжкості АГ. Фактори гіпертрофії гладком'язових клітин справляють значний незалежний вплив на формування артеріальних судин у хворих на АГ [14, 15].

Основними причинами ЕД є АГ, ІХС, цукровий діабет, вік, куріння, гіперліпідемія, генетичний дефект тощо. Вважають, що безпосередньо або опосередковано на ендотелій впливають гіперглікемія, АГ, гомоцистеїнемія, ксентобіотики, куріння, алкоголь, ожиріння, які зумовлюють модифікацію ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) і зумовлюють локальний запальний процес, а також зменшують ЕЗВД та в подальшому зумовлюють розвиток атеросклерозу [25].

За допомогою вивчення ЕД встановлено, що при НС з коморбідною АГ механовразливість ендотелію знижена, що може призводити до розладів механізмів, які регулюють АТ на місцевому рівні. Під час реактивної гіперемії відбувається майже повна релаксація гладком'язових судин.

За досягнення рівня кровоплину нижче певного рівня у тканинах підвищується концентрація недоокислених речовин і продуктів метаболізму, що є потенційними вазодилаторами, а у разі відновлення кровоплину вони спричиняють максимальну вазодилатацію [8].

При гострій ішемії міокарда рівень ендотеліну-1 в системі кровообігу суттєво підвищується [24], що може призвести до суттєвого зниження коронарного кровотоку. У пацієнтів з гострим ІМ ендотелін-1 є предиктором тяжкості перебігу захворювання [19]. У хворих молодого віку з НС та ІМ спостерігається виражена ЕД, яка супроводжується підвищенням синтезу азоту оксиду та порушенням ЕЗВД. Збільшення ТКІМ у загальних сонних артеріях у молодих хворих з НС та ІМ свідчить про ранній розвиток атеросклеротичного процесу [9].

У пацієнтів з ІХС виявлено зниження ЕЗВД зворотно пропорційно кількості уражених коронарних артерій, при цьому достовірне її зниження відзначено у хворих з пошкодженням трьох судин і більше у порівнянні з пошкодженням однієї або двох [11, 12]. У пацієнтів з ІХС і частими нападами фібриляції передсердь визначено достовірне зниження ЕЗВД та ЕНВД, збільшення ТКІМ, що свідчить про тяжке структурне ремоделювання центральних судин за частих рецидивів аритмії [10]. Визначали також ремоделювання артерій.

Ремоделювання артерій характеризується змінами їхньої структури й функції в патологічних умовах як відповідь усіх компонентів стінки (ендотелію, гладком'язових клітин, з'єднувальних елементів тощо) на різні негативні фізичні й хімічні стимули (АТ, куріння, гіпоксія, гіперхолестеринемія, гіперглікемія тощо) [23]. Кількість робіт, присвячених вивченню функціонально-структурних змін в артеріальних судинах, обмежена [2, 20].

Відомо, що за допомогою ТКІМ виявляють бляшку в сонній артерії і за його величиною можна прогнозувати розвиток як інсульту, так і ІМ. В нормі він складає 0,9 мм. Наявність бляшки можна ідентифікувати, якщо ТКІМ > 1,3 або 1,5 мм [32].

У хворих на НС з коморбідною АГ ТКІМ була достовірно збільшена ($p < 0,001$). ТКІМ вважається незаперечним незалежним фактором несприятливого прогнозу перебігу серцево-судинної патології [28].

При вивченні пружно-еластичних властивостей артеріальної стінки встановлено, що ЕД і ремоделювання артерій (за рахунок гіпертрофії гладком'язових клітин) меншою мірою залежить від віку, ніж зниження пружно-еластичних артерій.

Однією з причин, що порушують функціональний стан судинної стінки при АГ, є поступова зміна артерій. При коливаннях тиску в артеріях ендотелій забезпечує компенсаторну стабілізацію кровотоку шляхом вазоконстрикції та вазодилатації. В той час відбуваються поступове збільшення м'язової оболонки артерії, товщини інтими та міжклітинної речовини, що є основним механізмом ураження судин при АГ. Зміни стінки судин виступають взаємообтяжуючими факторами АГ та ІХС [1, 15, 16].

Отже, пружно-еластичні властивості судин характеризують ПАТ, ІЖА, ЕЗВД, ЕНВД та ендотелін-1. Чим біль-

ше пружно-еластичні властивості артерій, тим вища жорсткість судин артерій. Процеси підвищення жорсткості судин обумовлені зниженням в них еластину і збільшенням колагену, а також якісними змінами артеріальної стінки у зв'язку зі зниженням ЕЗВД [16–18, 29]. У разі збільшення ІЖА >1,5 мм рт. ст./мл ризик несприятливого перебігу ССЗ підвищується в 1,54 разу [22].

За даними досліджень встановлено, що у хворих на АГ підвищена жорсткість великих, середніх та дрібних артерій, знижена їхня еластичність, а також збільшено кровонаповнення зазначених судин та перевантаження об'ємом середніх і дрібних судин з підвищенням часу повільного кровонаповнення в плечовій та внутрішній сонній артеріях [13].

Процес ремоделювання судин залежить від їхнього типу. Так, в артеріях м'язового типу процес ремоделювання відбувається головним чином внаслідок потовщення та ущільнення стінки, в артеріях еластичного типу переважають інволютивні склеродегенеративні зміни.

Однією з причин порушення функціонального стану судинної стінки при АГ є поступова зміна артерій. При коливаннях тиску в судинах ендотелій забезпечує компенсаторну стабілізацію кровотоку шляхом вазоконстрикції та вазодилатації. Поступово збільшуються маса м'язової оболонки судини, товщина інтими й міжклітинної речовини, що є основним механізмом патогенезу ураження судин при АГ. Зміни стінки судин обумовлені взаємообтяжуючими факторами АГ та ІХС [1, 7, 14, 16]. Данні численних досліджень вказують на те, що потовщення ТКІМ сонної артерії є незалежним фактором ризику ІМ та інсульту [3, 31]. Ураження судин при АГ включає ЕД, зміну еластичності судин, потовщення ТКІМ магістральних судин, внаслідок чого прискорюється прогресування атеросклерозу [7, 16, 17].

Проблема ліпідного обміну при ССЗ є актуальною впродовж майже 100 років. Порушення спектра ліпідів крові з підвищенням рівня ХС ЛПНЩ і тригліцеридів і зниженням вмісту ХС ЛПВП називається дисліпідемією і є найбільшими чинниками ризику ССЗ. Велике значення у цих випадках має ліпідна тріада, яка характеризується підвищенням рівня ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВП дуже низької щільності (ЛПДНЩ), тригліцеридів та зниженням – ХС ЛПВП. Дисліпідемії можуть бути наслідком генетичних порушень (первинні дисліпідемії) та/або супутніх захворювань (вторинні дисліпідемії).

Результати вивчення ліпідного спектра крові у хворих на НС з коморбідною АГ наведено в табл. 3.

Наведені в табл. 3 дані свідчать про те, що у хворих на НС з коморбідною АГ виявлено суттєві порушення ліпідного спектра крові, які супроводжувались гіперхолестеринемією, гіпертригліцеридемією, підвищенням рівня ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, індексу атерогенності та зниженням вмісту ХС ЛПВП ($p < 0,001$) і розвитком дисліпідемії.

При вивченні порушень ліпідного обміну у 91,9% хворих у післяінфарктний період і у 90,6% – після ішемічного інсульту виявлено порушення ліпідного обміну [19]. Підвищення рівня ХС ЛПНЩ відіграє важливу роль у прогресуванні коронарного атеросклерозу, особливо за

Таблиця 3

Показники ліпідного спектра крові у хворих на НС з коморбідною АГ

Показник	Контрольна група (n=20)	Обстежені хворі (n=143)	p
Загальний ХС, ммоль/л	4,42±0,08	5,85±0,08	<0,001
Тригліцериди, ммоль/л	1,2±0,09	2,41±0,09	<0,001
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,13±0,08	3,50±0,11	<0,001
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,56±0,04	1,40±0,08	<0,001
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,29±0,06	0,99±0,01	<0,001
Індекс атерогенності	2,63±0,14	5,22±0,13	<0,001

наявності дисліпідемії II і III типів за Фредріксоном. Ключовим моментом у патогенезі атеросклерозу є відкладання ХС в стінці артерій, що підтверджують результати рандомізованих контрольованих досліджень [11, 12].

Висновки

1. У хворих на НС з коморбідною АГ визначено суттєве підвищення рівня САТ, ДАТ і ПАТ та збільшення жорсткості аорти.

2. При вивченні судинорухової функції в обстежених спостерігали достовірне зниження ЕЗВД, ЕНВД, розвиток ремоделювання зі зміною структури плечової артерії.

3. У хворих на НС з коморбідною АГ при вивченні ліпідного спектра крові встановлено гіперхолестеринемією, гіпертригліцеридемією, підвищення рівня ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, індексу атерогенності та зниження ХС ЛПВП, що свідчить про розвиток дисліпідемії.

Список літератури

1. Бабак О.Я. Апоптоз и его роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, современное состояние вопроса / О.Я. Бабак, В.Д. Немцова, Ю.Н. Шапошников // Укр. терапевт. журн. – 2004. – № 2. – С. 4–11.
2. Баллюзек М.Ф. Ремоделирование миокарда у больных артериальной гипертензией с различной степенью тяжести течения / М.Ф. Баллюзек, Н.А. Шпилькина // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2003. – Т. 2. № 10. – С. 50–53.
3. Березин А.Е. Оценка глобального кардиоваскулярного риска. Преимущества и ограничения мультифакториального подхода / А.Е. Березин // Укр. мед. часопис. – 2007. – № 3. – С. 37–44.
4. Билецкий С.В. Эндотелиальная дисфункция и патология сердечно-сосудистой системы / С.В. Билецкий, С.С. Билецкий // Внутрішня медицина. – 2008. – № 2 (8). – С. 36–41.
5. Бойцов С.А. Сосуды как плацдарм и мишень артериальной гипертензии / С.А. Бойцов // Болезни сердца и сосудов. – 2006. – № 3. – С. 35–40.
6. Головченко Ю.И. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции / Ю.И. Головченко,

- М.А. Трещинская // Consilium Medicum Ukraina. – 2008. – № 2 (11). – С. 38–40.
7. Денисюк В.І. Судиннорухлива функція плечової артерії у хворих на ішемічну хворобу серця з часто рецидивуючою формою фібриляції передсердь / В.І. Денисюк, О.В. Ковальчук // Внутрішня медицина. – 2008. – № 2. – С. 61–65.
 8. Джурич Д. Применение тестов реактивности плечевой артерии при оценке дисфункции эндотелия в процессе старения / Д. Джурич, Е. Стефанович, Н. Тасич // Кардиология. – 2000. – № 1. – С. 24–27.
 9. Кательническая Л.И. Особенности дисфункции эндотелия при остром коронарном синдроме у лиц молодого возраста / Л.И. Кательническая, Р.К. Джагессар, Т.Т. Коган [и др.] // Рос. кардиол. журн. – 2004. – № 5 (49). – С. 22–26.
 10. Ковальчук О.В. Функція ендотелію у хворих з ІХС у поєднанні з гіпертонічною хворобою та часторецидивуючою формою фібриляції передсердь / О.В. Ковальчук // Укр. кардіол. журн. – 2008. – № 1 (додаток) – С. 27.
 11. Лутай М.И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез / М.И. Лутай // Укр. кардіол. журн. – 2004. – № 1. – С. 22–34.
 12. Лутай М.И. Прогнозирование улучшения сократимости миокарда после стентирования у пациентов, перенесших Q-инфаркт миокарда, методом стресс-эхокардиографии с добутамином / М.И. Лутай, Е.А. Немчина, А.В. Цыж // Серце і судини. – 2007. – № 1. – С. 52–60.
 13. Перехрест Ю.А. Диастолическая и эндотелиальная дисфункция у больных гипертонической болезнью / Ю.А. Перехрест, Е.С. Чабанная // Укр. журн. експериментальной медицины им. Г.А. Можаяева. – 2010. – № 4. – С. 125–129.
 14. Поливода С.Н. Эндотелиальная дисфункция при гипертонической болезни: патофизиологические механизмы формирования / С.Н. Поливода // Артериальная гипертензия. – 2009. – № 5 (7). – С. 29–33.
 15. Поливода С.Н. Поражение сердца и сосудов при гипертонической болезни: клиническая и патофизиологическая значимость семейства натрийуретических пептидов / С.Н. Поливода, А.А. Черепок, Р.А. Сычев // Укр. кардіол. журн. – 2004. – № 5. – С. 30–35.
 16. Радченко Г.Д. Пульсовый артериальный тиск та індекс жорсткості аорти: вплив на прогноз у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які пройшли лікування у спеціалізованому відділенні (результати 5-річного ретроспективного спостереження) / Г.Д. Радченко, Ю.М. Сіренко // Артериальная гипертензия. – 2009. – № 2 (4). – С. 37–43.
 17. Сіренко Ю.М. Пружно-еластичні властивості артерій: визначення, методи дослідження, значення в практиці лікаря-кардіолога / Ю.М. Сіренко, Г.Д. Радченко // Артериальная гипертензия. – 2009. – № 4 (6). – С. 52–67.
 18. Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія / Ю.М. Сіренко – К.: Моріон, 2001. – 176 с.
 19. Січкарук І.М. Поширеність основних факторів ризику у хворих після інфаркту міокарда / І.М. Січкарук, Н.Д. Сидор, А.В. Ягенський [та ін.] // Запорозький мед. журн. – 2010. – № 4. – С. 37–41.
 20. Соломатіна Л.В. Особливості ремоделювання серця і судин у пацієнтів з гіпертонічною хворобою / Л.В. Соломатіна, С.К. Кулішов, Є.О. Воробйов // Кровообіг та гемостаз. – 2006. – № 4. – С. 35–38.
 21. Chemla D. Total arterial compliance estimated by stroke volume-to-aortic pulse pressure ratio in humans / D. Chemla, J.L. Hébert, C. Coirault [et al.] // Am. J. Physiol. – 1998. – Vol. 274. – P. 500–505.
 22. Greenland P. Clinical practice Selecting asymptomatic patients for coronary computed tomography or electrocardiographic exercise testing / P. Greenland, J.M. Gaziano // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 349. – P. 465–473.
 23. Kannel W. Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease: the Framingham study / W. Kannel, T. Gordon, M. Schwartz // Am. J. Cardiol. – 1971. – Vol. 27. – P. 335–346.
 24. Khare A. Evaluation of markers of endothelial damage in case of young myocardial infarction / A. Khare, S. Shetty, K. Ghosh // Atherosclerosis. – 2005. – Vol. 18. – P. 375–380.
 25. Kinlay S. Low-density lipoprotein-dependent and independent effects of cholesterol-lowering therapies on C-Reactive protein / S. Kinlay // JACC. – 2007. – Vol. 49. – P. 2003–2009.
 26. Laurent S. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / S. Laurent, J. Cockcroft, L. Bortel [et al.] // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27. – P. 2588–2605.
 27. London G. Central blood pressure reduction: a key to organ protection / G. London // Medicographia. – 2005. – Vol. 27. – P. 144–147.
 28. Mackenzie I. Assessment of arterial stiffness in clinical practice / I. Mackenzie, I. Wilkinson, J. Cockcroft // Q.J. Med. – 2002. – Vol. 95. – P. 67–74.
 29. 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.
 30. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies // Lancet. – 2002. – Vol. 360. – P. 1903–1913.
 31. Resnick L.M. Ionic basis of hypertension, insulin resistance, vascular disease and related disorders. The mechanism of «sindrom X» / L.M. Resnick // Am. J. Hypertension. 1993. – Vol. 6. – P. 123–134.
 32. Zanchetti A. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS-a randomized double-blind trial / A. Zanchetti, G. Grepaldi, M.G. Bond [et al.] // Stroke. – 2004. – Vol. 35. – P. 2807–2812.

Развитие эндотелиальной дисфункции ремоделирования сосудов и дислипидемии у больных с нестабильной стенокардией и коморбидной артериальной гипертензией

О.В. Денисюк, В.И. Денисюк

РЕЗЮМЕ. Обследованы 143 мужчин с нестабильной стенокардией (НС) и коморбидной артериальной гипертензией (АГ). Средний возраст больных – 55,3 года. Один инфаркт миокарда перенесли 60,1% больных, два и больше – 15,4%. У больных с НС и коморбидной АГ определяли повышение индекса жесткости аорты, систолического, диастолического и пульсового артериального давления, снижение эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации, увеличение толщины комплекса интима-медиа, развитие ремоделирования в плечевой артерии и дислипидемию (повышение уровня холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности, ХС липопротеидов очень низкой плотности, снижение уровня ХС липопротеидов высокой плотности и повышение индекса атерогенности).

Ключевые слова: *нестабильная стенокардия с коморбидной артериальной гипертензией, эндотелиальная дисфункция, ремоделирование плечевой артерии и липидный спектр крови.*

Endothelium dysfunction, remodeling of vessels and dyslipidemia in patients with unstable angina and comorbid hypertension

O.V. Denisyuk, V.I. Denisyuk

SUMMARY. A total of 143 male patients (mean age 55.3 years) suffering from unstable angina (UA) with comorbid arterial hypertension (AH) took part in the study. One myocardial infarction event was reported in 60.1% and two or more events were reported in 15.4% of them. The patients with UA and comorbid AH displayed an increased stiffness index of the aorta, increased systolic, diastolic and pulse arterial pressure, reduced endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilation, an increased thickness of the intima-media complex, development of brachial artery remodeling and dyslipidemia (increased cholesterol levels of LDL and VLDL and decreased HDL cholesterol level and an increased atherogenic index).

Key words: *unstable angina with comorbid hypertension, endothelial dysfunction, remodeling, lipid profile.*

Адреса для листування:Олена Віталіївна Денисюк
21000, Вінниця, вул. Пушкіна, 2, кв. 12

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

Ю.О. Синяченко, Ю.В. Родин, О.В. Синяченко, Т.В. Аникеева

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

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

АННОТАЦИЯ

Атеросклероз артериальных сосудов сопровождается достоверным повышением в крови уровней эндотелина-1, тромбоксана-A₂, фактора некроза опухоли α , нитритов, циклического гуанозинмонофосфата на фоне уменьшения параметров простаглицина и критерия «вазодилатация/вазоконстрикция», что связано с полом, нарушениями возбудимости миокарда и электрической проводимости сердца, изменениями систолической функции левого желудочка, эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой сосудистой реактивности, с характером поражения отдельных сосудов, влияя на степень окклюзии аорты, сонных, подвздошных, бедренных, подколенных и берцовых артерий, а также интегральные адсорбционные свойства крови, причем параметры равновесного поверхностного натяжения сыворотки отражают у таких больных тяжесть эндотелиальной дисфункции сосудов.

Ключевые слова:

сосуды, атеросклероз, эндотелий, кровь, адсорбционные свойства.

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

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

новении нарушений вязкоэластичных адсорбционных свойств крови [9].

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

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 93 больных в возрасте $61 \pm 0,8$ года (74% мужчин и 26% женщин) с атеросклеротическим поражением аорты, сонных и периферических артерий. У всех обследованных диагностирована ишемическая болезнь сердца. На предыдущих этапах у 10% от числа наблюдаемых пациентов выполнено аортокоронарное шунтирование, у 13% – стентирование венечных артерий сердца. Хроническая сердечная недостаточность I, II и III функциональных классов установлена соответственно у 35, 52 и 13% больных. Артериальная гипертензия констатирована у 71% пациентов, гиперлипидемия выявлена у 82% (в 42% случаев ПА тип, в 45% – ПВ, в 4% – III, в 9% – IV).

Атеросклеротическое поражение аорты диагностировано у 50% больных, левой общей сонной артерии

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

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

$$W = \text{Pgi}_2 : (\text{ET}_1 : 100 + \text{Tx}_2) \cdot 100\%.$$

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

$$S = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left[\frac{(M_1 - M_2)}{q} \right]^2},$$

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

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

Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью компьютерного вариационного, корреляционного, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (лицен-

зионные программы «Microsoft Excel» и «Statistica-Stat-Soft», США). Оценивали средние значения (M), их стандартные ошибки (m) и отклонения (q), коэффициенты корреляции, критерии дисперсии, Стьюдента (t), Уилкоксона–Рао и достоверность статистических показателей (p).

Результаты исследования и их обсуждение

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

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

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

Показатели NO₂ в сыворотке крови (конечные стойкие продукты метаболизма оксида азота) достоверно прямо коррелируют с параметрами эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД), а концентрация вазодилатора простациклина позитивно соотносится со значениями эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭНВД) и имеет обратную корреляционную связь со вторичным мессенджером оксида азота GMP. Необходимо отметить, что снижение ЭЗВД при атеросклерозе связывают с уменьшением способности системы оксида азота регулировать

Таблиця

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

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

сосудистый тонус в условиях патологической стимуляции оксидантной синтетазой (NOS) [4], а изменения ЭЗВД обнаруживают уже на ранних этапах развития атеросклеротического сосудистого процесса [3]. Опосредованное вазоконстрикторное действие через высокую активность индуцибельной NOS связывают с избыточным синтезом у таких больных IL1β и TNFα [10]. Уровень вазодилатора GMP уменьшается согласно нарастанию концентрации в сыворотке ET₁ [2].

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

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

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

По результатам дисперсионного анализа тяжесть атеросклеротического поражения сосудов не влияет на уровень эндотелинемии. Вместе с тем с выраженностью окклюзий ЛОСА и ПОСА связано содержание в крови TNF-α, ЛВСА – Pgl₂, TNF-α и GMP, подключичных артерий – TNF-α, позвоночных – NO₂, подвздошных – TxA₂, TNF-α и GMP, бедренных – TxA₂, подколенных – TxA₂, TNF-α, NO₂ и GMP, берцовых – IL1β.

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

На выраженность окклюзий подключичных и позвоночных артерий оказывают слабое воздействие отдель-

ные параметры ЭФС в крови. При этом тяжесть поражения сосудов не связана с уровнями Pgl2 и TNF- α . На степень атеросклероза достоверно влияют вазоконстриктор ET₁ и вазодилатор NO₂, ЛОСА – только NO₂, ПОСА – IL1 β , ЛВСА – IL1 β и ET₁, ПВСА – лишь ET₁. По данным дисперсионного анализа вазоконстриктор TxA₂ определяет характер стенозирования подвздошных и бедренных артерий, а вазодилатор GMP – подколенных и берцовых. Таким образом, от этих показателей ЭФС зависят вовлечение в процесс и дальнейшая степень окклюзии дистальных сосудистых бассейнов.

По сравнению со здоровыми людьми у обследованных больных регистрируется статистически достоверное уменьшение показателей σ_1 , ψ , ϕ , ϵ и τ на фоне повышения σ_{100} и ζ (см. таблицу), что наблюдается (при показателях меньше или больше $M \pm q$ здоровых) соответственно у 39, 93, 2, 53, 41, 34 и 27% от числа обследованных пациентов. Как свидетельствует ANOVA/MANOVA, существует достоверное влияние W (но не S) на интегральные АСК. Отсутствуют корреляционные связи отдельных показателей ЭФС с $\sigma_{0,01}$, σ_{100} , ψ , κ и ϵ , достоверные корреляции с параметрами АСК несвойственны ET₁, W, TNF- α и GMP. В свою очередь уровень TxA₂ отрицательно коррелирует с σ_∞ , ζ и ψ , концентрация простагландинов – с λ , содержание IL1 β обратно соотносится с σ_∞ , ζ и прямо с τ , показатели нитритемии имеют позитивные корреляционные связи с σ_1 и δ , а негативные – с σ_∞ и ζ .

Следует подчеркнуть, что NO₂ относятся к низкомолекулярным соединениям, IL1 β – к среднемолекулярным, TxA₂ и Pgl2 – к высокомолекулярным. У здоровых людей на уровень в крови веществ с малой молекулярной массой (<500 Д) в первую очередь реагируют показатели динамического поверхностного натяжения в зоне коротких времен существования поверхности ($\sigma_{0,01}$, σ_1), на содержание молекул со средней массой (500–10 000 Д) – параметры межфазной активности при длинных временах (σ_{100}), а на концентрацию высокомолекулярных соединений (>10 кД) – значения равновесного (статического) поверхностного натяжения (σ_∞) и вязкоэластичные свойства сыворотки (ϵ) [11], которые в норме оказывают влияние на состояние эндотелия [14].

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

Выводы

1. Атеросклероз артериальных сосудов сопровождается увеличением в крови уровней ET₁, TxA₂, TNF- α , NO₂ и GMP на фоне уменьшения Pgl2 и W.

2. ЭДС связана с полом больных, нарушениями у них возбудимости миокарда и электрической проводимости сердца, изменениями систолической функции левого

желудочка, эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации, с характером атеросклеротического поражения аорты, отдельных сонных и магистральных сосудов.

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

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

Список литературы

1. Денисюк В.І. Атеросклероз згідно з принципами доказової медицини – епідемія XX–XXI ст.: етіологія, патогенез, класифікація та критерії діагностики / В.І. Денисюк, Г.І. Хребтій // Кровообіг та гемостаз. – 2007. – № 4. – С. 53–62.
2. Кравченко И.Г. Дисфункция эндотелия и вазозависимая дилатация у больных с ХСН в динамике лечения лосартаном / И.Г. Кравченко, Т.И. Бондаренко, Н.В. Педан, М.Э. Лысенко // Укр. терапевт. журн. – 2006. – № 4. – С. 41–45.
3. Лизогуб В.Г. Стан ендотеліальної функції у пацієнтів з метаболічним синдромом Х та вплив на неї тримісячної терапії аторвастатином / В.Г. Лизогуб, О.О. Волошина, О.С. Левіщенко, О.М. Бондарчук // Укр. терапевт. журн. – 2006. – № 4. – С. 69–71.
4. Степанов Ю.М. Аргинин в медицинской практике / Ю.М. Степанов, И.Н. Кононов, А.И. Журбина, А.Ю. Филиппова // Журн. АМН України. – 2004. – Т. 10, № 2. – С. 339–351.
5. Balocco S. Estimation of the viscoelastic properties of vessel walls using a computational model and Doppler ultrasound / S. Balocco, O. Basset, G. Courbebaisse, E. Boni // Phys. Med. Biol. – 2010. – Vol. 55, N 12. – P. 3557–3575.
6. Biselli P.M. Vascular endothelial growth factor genetic variability and coronary artery disease in Brazilian population / P.M. Biselli, A.R. Guerzoni, M.F. de Godoy, E.C. Pavarino-Bertelli // Heart Vessels. – 2008. – Vol. 23, N 6. – P. 371–375.
7. Davies P.F. Hemodynamic shear stress and the endothelium in cardiovascular pathophysiology / P.F. Davies // Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. – 2009. – Vol. 6, N 1. – P. 16–26.
8. Gaerhagen R. Quantifying turbulent wall shear stress in a stenosed pipe using large eddy simulation / R. Gaerhagen, J. Lantz, F. Carlsson, M. Karlsson // J. Biomech. Eng. – 2010. – Vol. 132, N 6. – S. 061002.
9. Gkizas S.I. Aldosterone receptor inhibition alters the viscoelastic biomechanical behavior of the aortic wall /

- S.I. Gkizas, E. Apostolakis, E. Pagoulidou, D. Mavrilas // Exp. Biol. Med. – 2010. – Vol. 235, N 3. – P. 311–316.
10. Ishibashi Y. Activation of inducible NOS in peripheral vessels and outcomes in heart failure patients / Y. Ishibashi, N. Takahashi, A. Tokumaru, K. Karino // J. Card. Fail. – 2008. – Vol. 14, N 9. – P. 724–731.
11. Kazakov V.N. Dynamic surface tensiometry in medicine / V.N. Kazakov, O.V. Sinyachenko, V.B. Fainerman, R. Miller. – Amsterdam: Elsevier, 2000. – 373 p.
12. Lott M.E. Vasoconstrictor responses in the upper and lower limbs to increases in transmural pressure / M.E. Lott, C. Hogeman, M. Herr, M. Bhagat // J. Appl. Physiol. – 2009. – Vol. 106, N 1. – P. 302–310.
13. Martin E.M., Duck F.A., Ellis R.E., Winlove C.P. Ultrasound-induced contraction of the carotid artery in vitro // Ultrasound. Med. Biol. – 2010. – Vol. 36, N 1. – P.166–172.
14. Nijenhuis N. Viscoelastic response of a model endothelial glycocalyx / N. Nijenhuis, D. Mizuno, J.A. Spaan, C.F. Schmidt // Phys. Biol. – 2009. – Vol. 6, N 2. – S. 025014.
15. Vita J.A. Does endothelial dysfunction contribute to the clinical status of patients with peripheral arterial disease? / J.A. Vita, N.M. Hamburg // Can. J. Cardiol. – 2010. – Vol. 26, suppl. A. – P. 45–50.

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

Ю.О. Синяченко, Ю.В. Родін, О.В. Синяченко, Т.В. Анікеєва

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

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

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

Yu.O. Siniachenko, Yu.V. Rodin, O.V. Siniachenko, T.V. Anikeeva

SUMMARY. Atherosclerosis of arterial vessels is accompanied by the definite increase in blood the levels of endothelin-1, thromboxane-A2, tumor necrosis factor- α , nitrites, cyclic guanosine monophosphate in the midst of the depression of prostacyclin and measure of «vasodilatation/vasoconstriction», that allied with patients gender, abnormality of myocardium excitability and electrical heart conductivity, the changes of left ventricle systolic function, vascular reactivity, that is depend or not on the endothelium, with the character of separate vessels damage, affecting the degree of obturation of aorta, carotis, iliac, femoral, popliteal and tibial arteries, and also the integral adsorption blood properties, at that parameters of balanced serum surface tension reflect the severity of endothelial vessel dysfunction.

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

Адрес для переписки:

Олег Владимирович Синяченко

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

83003, Донецк-3, просп. Ильича, 16

УДК 616-005.6-071-056.76-085

Я.І. Виговська¹, Р.Ю. Лозинський¹, Г.В. Макух², Г.Л. Дяків¹, Л.Б. Чорна²,
О.Я. Виговська¹¹ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», Львів²ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», Львів

Застосування молекулярно-генетичної діагностики у лікуванні хворих зі спадковою тромбофілією

АНОТАЦІЯ

Спадкова тромбофілія є досить рідкісним захворюванням, яке може проявлятися рецидивними тромбозами у молодих осіб. Одними з найчастіших причин спадкової тромбофілії є мутації гена фактора V згортання крові (Leiden), гена протромбіну та генів фолатного обміну. Описано випадки з практики, які підтверджують цінність молекулярно-генетичного обстеження для успішного ведення пацієнтів з даною патологією. Наявність лейденської мутації навіть у гетерозиготному стані може бути причиною спадкової тромбофілії у хворих молодого віку, що потребує проведення профілактичних заходів з попередження та рецидивування тромбозу.

Ключові слова:

спадкова тромбофілія, молекулярно-генетична діагностика.

Спадкова тромбофілія – спадковий розлад механізмів гемостазу, наслідком якого є підвищена схильність до рецидивних тромбозів. Для спадкової тромбофілії характерними є розвиток тромбозу у людей віком до 40 років та виникнення тромбозів у членів сім'ї. Схильність до тромбозів в окремих сім'ях була відома давно, однак тільки у 1965 р. Egeberg вперше описав дефіцит анти-тромбіну III як причину спадкової тромбофілії. Пізніше з'явилися повідомлення, що причиною спадкової тромбофілії може бути дефіцит фізіологічних антикоагулянтів та інші, зокрема дефіцит білка С (РС), дефіцит білка S (PS), резистентність до активного протеїну С (APC-R), дефіцит кофактора II гепарину, дефіцит плазміногену, дисфібриногенемія, мутація гена протромбіну C20210, гіпергомоцистемія, дефіцит фактора XII, дефіцит прекалікреїну або високомолекулярного кініногену, наявність молекули протромбіну (фактора II з'єднання) зі зниженою здатністю до зв'язування з тромбомодуліном (через мутацію в гені протромбіну *FII* G20210A), підвищення вмісту глікопротеїну, багатого гістидином, комбіновані генні дефекти, зокрема мутації генів фолатного обміну [1].

Серед різних форм спадкової тромбофілії найчастішою є описана Dahlbäck та співавторами у 1993 р. резистентність до антикоагуляційної дії активного білка С (APC-R). Вже через рік вчені встановили, що в основі APC-R є точкова мутація гена *FV* G1691A (рис. 1), яка зумовлює заміну амінокислоти аргініну в положенні 506

на глутамін [4]. Змінений таким чином фактор V, відомий під назвою фактора V Leiden, зберігає свою прокоагулянтну активність, але не зазнає протеолізу під дією активованого білка С.

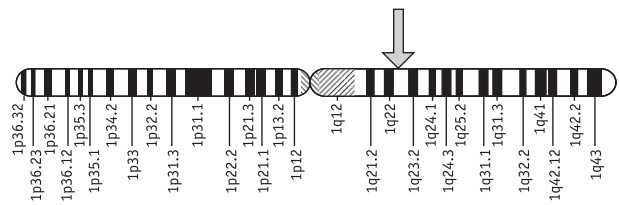


Рис. 1. Розташування гена, що кодує змінений фактор V (Leiden), на довгих плечах хромосоми 1 – позначено стрілкою (пари основ від 169, 481, 191 до 169, 555, 768)

APC-R є найчастішою причиною спадкової тромбофілії. Відзначають, що в 50% випадків причиною родинних тромбозів є APC-R [1].

Успадковується APC-R за аутосомно-домінантним типом [6]. У гомо- і гетерозигот захворювання проявляється зазвичай в третій декаді життя тромбозами глибоких вен, які у більшості хворих рецидивують. Особливо часто тромбози спостерігають в період вагітності та у разі прийому контрацептивів [5, 8]. Враховуючи рідкісність спадкової тромбофілії, наводимо кілька випадків з нашої практики, зумовлених мутацією фактора V з'єднання крові (Leiden).

Мета дослідження – провести комплексне обстеження пацієнтів з підозрою на дану патологію із використанням

сучасних молекулярно-генетичних і біохімічних методів та оцінити особливості перебігу хвороби.

Матеріали і методи дослідження

У 7 пацієнтів (4 жінок та 3 чоловіків) віком до 40 років з рецидивним тромбозом зібрали анамнез, провели генеалогічний аналіз та рутинні лабораторні дослідження (загальний і біохімічний аналізи крові, коагулограма). Після цього виконали забір венозної крові для визначення наявності мутацій в гені фактора V (Leiden), протромбіну та метилентетрагідролатредуктази, а також рівня гомоцистеїну. Виділяли та очищували ДНК із лейкоцитів периферійної крові методом висолювання з подальшою ампліфікацією послідовностей ДНК *in vitro* за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Використовували олігонуклеотидні праймери, ендонуклеази рестрикції та термостабільну Taq-полімеразу «Fermentas» (Литва). Генетичне тестування мутацій FV G1691A та FII G20210A виконували за методом поліморфізму довжини рестриктивних фрагментів (ПДРФ). Електрофорез проводили у 2,5% агарозному гелі та сканували на УФ-транслюмінаторі. Для ідентифікації мутацій G1691A гена FV та G20210A гена FII використовували власний розроблений метод, який дозволяє під час проведення однієї ПЛР та детекції на одній електрофоретичній доріжці аналізувати одночасно дві мутації.

Результати дослідження та їх обговорення

Опис клінічних випадків

Хвора А., 23 роки. Симптоми тромбофілії виникли за рік до обстеження в нашому центрі, на 20-му тижні вагітності. Першим проявом хвороби був біль у лівій нозі. За даними УЗД виявлено гострий венозний тромбоз із оклюзією ділянки від підколінної вени лівої кінцівки до v. iliaca communis. Призначено еноксапарин по 0,4 г/добу, прийом якого дав задовільний клінічний ефект, проте через 6 міс повторно розвинувся тромбоз на правій нозі. Хвору оперували у відділенні судинної хірургії Львівської обласної клінічної лікарні, де виконали екстракцію тромба. Після цього протягом понад 6 міс вона отримувала еноксапарин по 0,2–0,4 г/добу. За результатами генеалогічного аналізу встановлено, що рецидивні тромбози спостерігалися у родині хворої у трьох поколіннях (рис. 2) та є типовими для аутосомно-домінантної патології. За даними молекулярно-генетичного обстеження виявлено лейденську мутацію в гетерозиготному стані.

Хворий У., 39 років. Тромбофілія вперше проявилася у віці 35 років тромбофлебітом глибоких вен лівої голілки. Отримував надропарин. Через 7 міс розвинувся гострий тромбофлебіт підшкірних вен правої нижньої кінцівки. За даними УЗД: посттромбофлебітична хвороба з переважанням ураження великої підшкірної вени справа, хронічна венозна недостатність 0–І стадії, посттромбофлебітична хвороба зліва з ураженням клапанів великої підшкірної вени, сегментарне ураження клапанів глибоких стегнових вен і вени Кокета, хронічна венозна недостатність II стадії. Відзначимо, що рівень гомоцистеїну в пацієнта був навіть дещо зниженим – 4,4 мкмоль/л

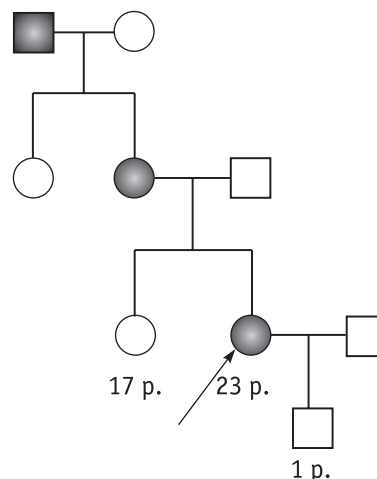


Рис. 2. Родовід сім'ї А. зі спадковою тромбофілією. Сірим позначені особи із наявністю тромботичних ускладнень. Хвороба проявлялася в кожному поколінні, що типово для аутосомно-домінантного успадкування

(у нормі 5–12 мкмоль/л). За даними молекулярно-генетичного обстеження виявлено лейденську мутацію в гомозиготному стані.

Хвора III., 33 роки. Вперше завагітніла після встановлення діагнозу тромбофілії, яка маніфестувала на рік раніше (після оперативного втручання з приводу кісти яєчника) тромбозом глибоких вен нижніх кінцівок. Починаючи з 9-го тижня вагітності профілактично отримувала надропарин. Перебіг вагітності був нормальним. За добу до пологів надропарин відмінили. Пологи пройшли без ускладнень. У післяпологовий період повторно було призначено надропарин. Дитина народилася здоровою. На час обстеження у хворої діагностовано другу вагітність терміном 18 тиж. Починаючи з 12-го тижня пацієнтка щодня отримує еноксапарин по 0,4 г, ознаки тромбозу відсутні. Виявлено фактор V (Leiden) – мутацію G1691A в гетерозиготному стані.

Ні в кого з хворих не було виявлено мутації гена протромбіну в положенні 20 210 та мутацій гена метилентетрагідролатредуктази в позиції 677 і 1298, а також патологічних відхилень у загальному і біохімічному аналізах крові та коагулограмі. На фоні прийому низькомолекулярних гепаринів спостерігали типові зміни в показниках зсідання крові.

Відомо, що лабораторну діагностику спадкової тромбофілії недоцільно проводити в гострий період тромбозу протягом перших 6 тиж, а також під час лікування гепарином та пероральними антикоагулянтами, оскільки в початковій стадії тромбозу може спостерігатися тимчасове зниження рівня антитромбіну III, а за прийому пероральних антикоагулянтів можливе зниження активності PC і PS. Виявлення генних дефектів за допомогою молекулярно-генетичних методів, наприклад, визначення мутації фактора V Leiden, а також оцінка рівня гомоцистеїну є винятками з цього правила. Враховуючи можливість множинних генних дефектів, діагностику тромбофілії не слід обмежувати діагностикою лише одного дефекту. В усіх випадках слід проводити комплексне обстеження з метою виявлення комбінованих форм тромбофілії [3].

Попри літературні повідомлення про невисокий ризик тромботичних проявів у період вагітності та під час оперативних втручань у випадку гетерозиготності за мутацією гена фактора V [10], у нашому випадку в обох жінок були виявлені венозні тромбози, при тому, що вони були гетерозиготами за лейденською мутацією. У чоловіка, який був гомозиготою за цією мутацією, тромбоз виник спонтанно, без явного провокуючого чинника, що могло бути зумовлено більшою схильністю до тромбоутворення в гомозигот.

Хоча при виникненні тромбозу в осіб зі спадковою тромбофілією лікувальна тактика підпорядкована загальноприйнятим канонам, суттєво не відрізняється від такої у хворих без спадкового дефекту і здебільшого залежить від локалізації тромбу та часу від його утворення, необхідно враховувати вищу вірогідність рецидивів [7] порівняно з такою у решти пацієнтів, оскільки генетичний чинник після успішного лікування епізоду тромбозу не зникає. Призначають гепарин, звичайний або фракціонований [9], тромболітичний препарат, а за необхідності проводять тромбектомію або тромболізис [2].

Висновки

Спадкова тромбофілія є небезпечною патологією, яку, однак, можна успішно лікувати за умови встановлення правильного діагнозу. Використання сучасних молекулярно-генетичних методів дослідження дозволяє визначити діагноз ще в гострий період тромбозу і проводити своєчасну профілактику тромботичних ускладнень у подальшому. Спадкова тромбофілія не є протипоказанням до вагітності та пологів при адекватній терапії фракціонованим гепарином. У разі виявлення мутації гена фактора V (Leiden) навіть у гетерозиготному стані необхідно призначити профілактичний прийом низькомолекулярних гепаринів у період вагітності, оскільки вони не проникають через гематоплацентарний бар'єр і не становлять небезпеки для плода.

Список літератури

- Виговська Я.І. Діагностика розладів гемостазу та сучасна лікувальна тактика (цикл лекцій для слухачів курсів спеціалізації та передатестаційних циклів). – Л.: Галицька видавнича спілка, 2010. – 160 с.
- Arya R. How I manage venous thromboembolism in pregnancy // *BMJ*. – 2011. – № 6. – С. 698–708.
- Bergrem A. Resistance to activated protein C is a risk factor for pregnancy-related venous thrombosis in the absence of the F5 rs6025 (factor V Leiden) polymorphism / A. Bergrem, A.E.A. Dahm, A.F. Jacobsen et al. // *British Journal of Haematology*. – 2011. – № 7. – P. 241–247.
- Bertina R. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C / R. Bertina, B. Koeleman, T. Koster et al. // *Nature*. – 1994. – № 6475. – P. 64–67.
- Blickstein D. Oral contraception and thrombophilia / D. Blickstein, I. Blickstein // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2007. – № 4. – P. 370–376.
- Caprini J.A. Laboratory markers in the diagnosis of venous thromboembolism / J.A. Caprini, C.J. Glase, C.B. Anderson, K. Hathaway // *Circulation*. – 2004. – № 12. – Suppl. 1. – P. 14–8.
- Hainaut P. Prevalence of activated protein C resistance and analysis of clinical profile in thromboembolic patients. A Belgian prospective study / P. Hainaut, M.A. Azerad, E. Lehmann et al. // *J. Intern. Med.* – 1997. – № 5. – P. 427–433.
- Rabe T. Contraception and Thrombophilia – A statement from the German Society of Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine (DGGEF e.V.) and the Professional Association of the German Gynaecologists (BVF e.V.) / T. Rabe, B. Luxembourg, M. Ludwig // *Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology*. – 2011. – Спеціальне видання 1. – P. 178–218.
- Pabinger I. Thrombophilia and pregnancy outcomes / I. Pabinger, R. Vormittag // *J. Thromb. Haemost.* – 2005. – № 3. – P. 1603–1610.
- Pomp E.R. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study / E.R. Pomp, A.M. Lensink, F.R. Rosendaal, C.J. Doggen // *J. Thromb. Haemost.* – 2008. – № 4. – P. 632–7.

Применение молекулярно-генетической диагностики в лечении больных с наследственной тромбофилией

Я.И. Выговская, Р.Ю. Лозинский, Г.В. Макух, Г.Л. Дякив, Л.Б. Чорна, О.Я. Выговская

РЕЗЮМЕ. Наследственная тромбофилия является достаточно редким заболеванием, которое может проявляться рецидивирующими тромбозами у молодых лиц. Одними из самых частых причин наследственной тромбофилии являются мутации гена фактора V свертывания крови (Leiden), гена протромбина и генов фолатного обмена. Описаны случаи из практики, свидетельствующие о ценности молекулярно-генетического обследования для успешного ведения пациентов с данной патологией. Наличие лейденской мутации даже в гетерозиготном состоянии может быть причиной наследственной тромбофилии у больных молодого возраста и требует проведения профилактических мероприятий по предупреждению и рецидивированию тромбозов.

Ключевые слова: наследственная тромбофилия, молекулярно-генетическая диагностика.

The use of molecular genetic diagnostics in the management of hereditary thrombophilia

Y.I. Vyhovska, R.Yu. Lozynskiy, G.V. Makukh, G.L. Dyakiv, L.B. Chorna, O.Y. Vyhovska

SUMMARY. Hereditary thrombophilia is a rare disease manifesting itself by recurrent thrombosis in young people. One of the most common causes of hereditary thrombophilia is the mutation of coagulation factor V (Leiden) gene, prothrombin gene and folic acid metabolism genes. Cases from the practice are described which confirm the significance of molecular genetic tests for successful management of patients with this pathology. The presence of Leiden mutation, even in heterozygous state, can cause hereditary thrombophilia in young age. Therefore prophylactic measures are necessary to prevent thrombosis relapse events.

Key words: hereditary thrombophilia, molecular-genetic diagnosis.

Адреса для листування:

Ярослава Іллівна Виговська

ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини АМН України»

79044, Львів, вул. Генерала Чупринки, 45

НОВИНИ

Инфузия «хорошего» холестерина способствует очистке артерий

Небольшое предварительное исследование позволяет предположить, что внутривенное введение «хорошего» холестерина (холестерина ЛПВП) после сердечного приступа способствует быстрому устранению холестерина из наполненных бляшками артерий. Целью нового метода лечения является снижение высокого риска повторного сердечного события.

В течение года после первого сердечного события примерно у 12% людей случается второе или инсульт. При этом примерно половина таких случаев происходит в течение первого месяца, как говорит исследователь Андреас Гилл, который является руководителем по планированию клинических и трансляционных исследований в компании CSL Limited (г. Парквил, Австралия).

Принимаемые при сердечном приступе стандартные лекарства предотвращают образование тромбов, но не устраняют фактор, лежащий в основе

этого процесса: холестерин, который налипает на стенки артерий. По его словам, ЛПВП удаляют холестерин со стенок артерий, однако для того, чтобы повышающие уровень ЛПВП препараты, доступные в настоящее время (например, ниацин или фибраты), начали действовать, требуется длительное время.

Гилл и его коллеги протестировали с участием 57 здоровых добровольцев препарат CSL112, нерастворимый, присутствующий в человеческом организме алипопротеин А-1 (АпоА-1). АпоА-1 – это ключевой протеин в частицах ЛПВП, который переносит холестерин из артерий и других тканей в печень для последующего удаления.

После единоразового введения CSL112 исследователи наблюдали за «поведением» холестерина. Через два часа отток холестерина из клеток увеличился на 164%, уровни АпоА-1 удвоились. Для сравнения – уровень АпоА-1 после 4-недельного применения ниацина повышается всего на 3%. Серьезных побочных эффектов

не наблюдалось. Роберт Экель, доктор медицины, сотрудник Научного центра здоровья при Университете штата Колорадо, отмечает, что данная стратегия потенциально применима. Вопрос в том, что важнее – быстрое воздействие на уровень ЛПВП или долгосрочное. «Нам по-прежнему мало известно о ЛПВП, чтобы знать, как модифицировать его для извлечения большей пользы для пациентов».

Результаты исследования были представлены на научной конференции Американской ассоциации кардиологов (2012). Следующим шагом является проведение более крупного исследования, которое предполагает изучение воздействия серии еженедельного внутривенного введения CSL112 после сердечного события.

Полученные результаты были представлены на медицинской конференции, поэтому их следует считать предварительными, так как они еще не прошли процедуру экспертной оценки.

www.theheart.org

УДК 616.33-053.9-08:615.272

О.В. Коркушко¹, В.Б. Шатило¹, Ю.В. Гавалко¹, О.Н. Гриб¹, А.С. Багрий²¹ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», Киев²Киевская городская клиническая больница № 8

Применение донатора оксида азота L-аргинина при заболеваниях желудка в пожилом возрасте

АННОТАЦИЯ

В работах многих авторов показано важное значение состояния микроциркуляции в возрастных изменениях различных органов и систем. Однако роль нарушений кровотока в развитии патологии желудка в пожилом возрасте исследована недостаточно. Цель работы – изучить особенности кровотока у пожилых больных с хроническим гастритом, а также возможность применения донатора оксида азота L-аргинина при данной патологии. Показано, что нарушение микроциркуляции в слизистой оболочке желудка при старении происходит вследствие снижения активности локальной NO-синтазы, тогда как при развитии хронического гастрита также развивается дефицит L-аргинина. Препарат Тивортин увеличивает кровоток в слизистой оболочке желудка у пожилых больных с хроническим гастритом в результате устранения дефицита L-аргинина. Определенная роль в улучшении микроциркуляции принадлежит снижению агрегационной активности тромбоцитов.

Ключевые слова:

L-аргинин, старение, хронический гастрит, эндотелиальная функция.

Работы по изучению микроциркуляции в слизистой оболочке желудка (СОЖ) в основном посвящены изучению патогенеза и лечения пептической язвы. Показано, что при использовании традиционных методов лечения полной нормализации микроциркуляции в СОЖ не происходило [12, 16, 20, 21]. Это обусловило поиск новых методов и препаратов, которые улучшают состояние микроциркуляции в СОЖ. Исследование, проведенное Н.К. Гулидой [6], показало, что введение продектина, курантила и аминапроновой кислоты путем электрофореза значительно повышает эффективность лечения вследствие улучшения показателей микроциркуляции (уменьшение вазоконстрикции и сладжа эритроцитов). Использование облепихового масла в лечении рецидива пептической язвы приводило к восстановлению нарушенной гемодинамики в стенке желудка (по данным реографии), в частности, снижался повышенный сосудистый тонус, увеличивался приток артериальной крови и уменьшался венозный застой [2].

Достаточно обоснованным для улучшения микроциркуляции является применение препаратов, которые влияют на реологические свойства крови. Поэтому эффективным является использование для улучшения желудочного кровотока таких препаратов, как трентал и реосорбילакт. Их применение сокращает период рубце-

вания язвенного дефекта и нормализует реологические свойства крови [14]. А добавление в схему лечения винпоцетина больным старше 50 лет с большими язвенными дефектами желудка достоверно увеличивало скорость кровотока в СОЖ (в среднем $38,3 \pm 3,5$ мл/мин на 100 г ткани) и в 1,3 раза сокращало период рубцевания язв [14].

Из представленных данных следует, что уровень кровотока в СОЖ является важным фактором, который определяет эффективность лечения пептической язвы у больных старших возрастных групп [12]. Вместе с тем работы, в которых бы рассматривалась возможность коррекции нарушений кровотока в СОЖ у пожилых больных с хроническим гастритом, отсутствуют. Учитывая универсальность нарушения микроциркуляции при старении, улучшение состояния кровотока в СОЖ и трофики тканей является перспективным направлением в профилактике и терапии хронического гастрита у больных пожилого возраста.

Важно отметить, что одной из главных причин возрастного нарушения микроциркуляции является эндотелиальная дисфункция, и, в первую очередь, нарушение синтеза оксида азота (NO). Так, нами ранее показано, что с возрастом закономерно снижается максимальный кожный кровоток при пробе с пережатием [8]. Это свидетельствует о необходимости улучшения эндо-

телиальной функции для эффективной коррекции микроциркуляции.

Препаратом, который оказывает положительное влияние на состояние микроциркуляции (путем увеличения образования NO) и метаболизма, является левовращающий стереоизомер аргинина – L-аргинин. Преимуществами данного препарата является его физиологичность (вещество присутствует во многих продуктах питания) и многокомпонентность (уменьшение полипрагмазии). У взрослого здорового человека аргинин синтезируется в организме в достаточном количестве. В то же время при старении и, особенно, при различных заболеваниях уровень синтеза L-аргинина снижается и может развиваться его дефицит [1, 3, 18, 25]. Аргинин – один из основных метаболитов в процессах азотистого обмена (орнитиновом цикле). Он также является субстратом NO-синтазы в процессе синтеза NO и имеет ряд других положительных влияний: угнетает процессы перекисного окисления липидов клеточных мембран, активирует системы антиоксидантной защиты и улучшает функциональную активность митохондрий печени при гипоксических состояниях [17, 27]. Данная аминокислота оказывает положительное влияние на сердечно-сосудистую систему, способствует расширению сосудов, предупреждая прогрессирование атеросклероза, поддерживает нормальный уровень артериального давления и тонус сосудов, участвует в механизмах коагуляции, обмене липидов и др. [22, 23]. Эффективность препаратов L-аргинина показана в наших предыдущих работах: на фоне приема препарата на протяжении 2 нед отмечалось значительное увеличение кожной микроциркуляции за счет улучшения эндотелиальной функции [9].

В последнее время большое внимание уделяется изучению роли NO в процессах гастропротекции. Показано, что NO является важным физиологическим медиатором, который поддерживает целостность слизистой оболочки [19]. Использование донаторов NO, в частности нитрита натрия и нитропрусида натрия, предупреждает повреждение СОЖ хлористоводородной кислотой [30]. Противоположный эффект имеют ингибиторы NO-синтазы. Так, NG^{G} -нитро-L-аргинин и NG^{G} -мометил-L-аргинин значительно увеличивают размеры язв и замедляют их заживление вследствие уменьшения кровоснабжения СОЖ и ослабления процесса ангиогенеза [29].

Пероральное введение субстрата NO-синтазы L-аргинина оказывает дозозависимый гастропротекторный эффект, который сопровождается значительным усилением кровоснабжения слизистой оболочки вокруг язвы, а также ангиогенезом в грануляционной ткани дна дефекта [29]. Также следует отметить, что использование L-аргинина уменьшает негативное влияние ингибиторов NO-синтазы на процессы регенерации ткани. Считается, что один из важных механизмов действия этих препаратов – улучшение кровоснабжения желудка путем синтеза NO [19].

Учитывая широкий спектр эффектов аргинина, а также показанное нами ранее снижение уровня микроциркуляции в СОЖ у больных с хроническим гастритом [5], вполне обоснованным является изучение влияния L-аргинина на состояние микроциркуляции в СОЖ у пожилых людей,

особенно при наличии указанной патологии. До настоящего времени L-аргинин не использовали в схемах лечения хронического гастрита, однако, учитывая благоприятное влияние на состояние микроциркуляции в СОЖ, можно предположить, что его применение будет способствовать улучшению результатов лечения пожилых больных.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 20 практически здоровых пожилых людей (60–74 лет) и 20 пожилых больных с хроническим гастритом (степень II–IV и стадия II–III по системе OLGA).

Клиническое исследование проводили в соответствии с законодательством Украины и принципами Хельсинкской Декларации по правам человека. Решение об участии в исследовании пациенты принимали добровольно. Программа исследования, информация для пациента и форма информированного согласия на участие в исследовании рассмотрены и утверждены на заседании комиссии по медицинской этике клинического отдела ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины» (протокол № 1 от 19.01.2010 г.).

Фиброэзофагогастродуоденоскопию проводили утром натощак эндоскопом Olimpus GIF тип Q40 (Япония). В процессе обследования осуществляли забор биопсийного материала в теле и антральном отделе желудка для дальнейшего гистологического исследования в соответствии со стандартами диагностики гастрита.

Биоптаты для светооптического исследования фиксировали в 10% водном растворе формальдегида с последующим проведением дегидратации в спиртах возрастающей концентрации. Заливку проводили парафином. Срезы толщиной 7 мкм окрашивали гематоксилин-эозином.

Состояние микроциркуляции оценивали методом лазерной доплеровской флоуметрии, используя аппарат BLF-21D «Transonic Systems Inc» (США). Применяли два типа специальных датчиков: один для изучения микроциркуляции в СОЖ, другой – кожный датчик. Уровень кровотока в СОЖ определяли натощак при проведении эндоскопии по большой кривизне в теле желудка, где находится наибольшее количество кислотопродуцирующих клеток. Кожный кровоток определяли на внутренней поверхности предплечья после реактивной постокклюзионной гиперемии, которую создавали путем пережатия сосудов плеча манжеткой сфигмоманометра в течение 3 мин. Именно создание артериальной окклюзии на указанное время позволяет оценить сосудодвигательную функцию эндотелия [10, 11].

Активность синтазы NO определяли в биоптатах СОЖ, полученных при эндоскопии, методом [28], который состоит в определении прироста продуктов аэробного окисления NO. Инкубационная среда: 2,5 мл 0,1 М трис-HCl буфера, pH 7,4, содержит 10 мМ кальция хлорида. К ней добавляли 0,3 мл 320 мМ водного раствора аргинина и 0,1 мл 1 мМ водного раствора НАДФН+H⁺. Реакцию инициировали внесением 0,5 мл гомогената клеток. Пробу перемешивали и немедленно отбирали аликвоту 0,2 мл для определения содержания продуктов

окисления NO. Остаток пробы инкубировали 30 мин при 37 °С. Реакцию останавливали внесением 0,02 мл 0,02% водного раствора натрия азида.

Для определения содержания продуктов аэробного окисления NO отобранную аликвоту вносили в 1,8 мл дистиллированной воды, добавляли 0,2 мл 1% раствора сульфаниловой кислоты в 5% растворе фосфорной кислоты. Оставляли на 7 мин в темном месте при комнатной температуре. Добавляли 0,2 мл 1% водного раствора альфа-нафтилэтилendiамина, перемешивали, оставляли в темном месте при комнатной температуре на 10 мин. После этого измеряли экстинкцию на спектрофотометре при длине волны 539 нм.

Активность синтазы NO (Е) рассчитывали по формуле:

$$E = \frac{C \times 82}{N \times 30 \text{ мин}},$$

где С – прирост содержания NO₂, нмоль/мл; N – содержание белка, мг/мл.

Для определения желудочной кислотности использовали суточный мониторинг интрагастрального pH, который проводили при помощи компьютерной системы для регистрации внутрипросветного pH («Оримет», Винница). Основными элементами системы являются: накопитель данных ацидогастрограф «АГ-1Д-01», pH-микрозонд и программа обработки данных. Использовали pH-микрозонды ПЭ-pH-2 диаметром 2 мм с дистально размещенным металлооксидным датчиком pH из вольфрама. В качестве электрода сравнения использовали внешний хлорсеребряный электрод. Перед каждым исследованием микрозонд калибровался при температуре 37 °С по растворам стандарт-титров со значениями pH 1,68 и 6,86 (ГОСТ 8.135-74). Зонд вводили трансназально и устанавливали в зоне максимальной кислотности (минимальных значений pH) на уровне переходной зоны между телом и антральным отделом желудка, что соответствует глубине введения зонда 55–57 см. Эта зона соответствует максимальному скоплению париетальных клеток в СОЖ [13]. Метод является наиболее физиологичным и позволяет оценить как базальную кислотопродукцию, так и секреторную реакцию на естественный пищевой раздражитель.

Все обследованные проходили предварительную адаптацию к больничному режиму питания: завтрак в 9:00, обед в 14:00, ужин в 18:00. Состав пищи стандартизирован в соответствии с диетой № 15 по Певзнеру. Во время исследования запрещался дополнительный прием пищи и напитков.

Агрегационную активность тромбоцитов изучали при помощи двухканального лазерного анализатора агрегации тромбоцитов 230LA («Биола», Россия) турбидиметрическим методом [26]. Забор крови для исследования производили в силиконовую пробирку с 3,8% раствором цитрата натрия в объемном соотношении 1:9 (конечная концентрация цитрата в пробирке 0,38%). После забора смесь кровь-цитрат центрифугировали при 1000 об/мин. Полученную богатую на тромбоциты плазму отбирали в чистую пластиковую пробирку и в дальнейшем использовали для изучения агрегации тромбоцитов.

Коррекцию микроциркуляции проводили с помощью препарата L-аргинина для внутривенного введения Тивортин («Юрия-Фарм», Черкассы). Доза препарата составляла 4,2 г L-аргинина внутривенно один раз в сутки на протяжении 10 дней. Как показано нами ранее [9], такая длительность курса лечения является достаточной для проявления влияния L-аргинина на микроциркуляцию.

При статистической обработке использовали параметрические критерии. Статистическую значимость отличий показателей между группами оценивали с использованием t-критерия Крамера–Уелча (для выборок с различной дисперсией). Взаимосвязь показателей оценивали при помощи корреляционного анализа с использованием коэффициента линейной корреляции Пирсона. Статистическая значимость различий допускалась при p < 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

В настоящее время очевидна важная роль эндогенного NO в процессах гастропротекции. Основной механизм гастропротекции состоит в способности NO усиливать кровоснабжение тканей и процессы ангиогенеза. Однако возможность использования донаторов NO с целью лечения заболеваний желудка требует подтверждения. Теоретически это может оказаться эффективным при недостаточном кровоснабжении СОЖ и гипofункции системы NO-синтазы (в том числе при дефиците субстрата) [15]. Однако следует иметь в виду, что при определенных условиях NO может быть агрессивным фактором, усиливающим цитотоксичность перекиси водорода [19]. Это обуславливает поиск препаратов, которые улучшали бы микроциркуляцию без излишней стимуляции кровотока и повреждения СОЖ.

Одним из них может быть использование аминокислоты аргинина, которая присутствует в продуктах питания и является физиологическим субстратом для NO-синтазы. Кроме того, у пожилых людей часто существует дефицит эндогенного аргинина [7], что показано в работах, касающихся эффективности препаратов на основе L-аргинина в лечении сердечно-сосудистых заболеваний [1, 3, 17, 25, 27].

Механизм действия L-аргинина можно представить следующим образом. L-аргинин под действием NO-синтазы превращается в L-цитрулин, при этом выделяется NO, который взаимодействует с гуанилатциклазой, а она, в свою очередь, превращает гуанозинмонофосфат в цГМФ. Повышение концентрации внутриклеточного цГМФ приводит к релаксации гладких мышц и, как следствие, вазодилатации [7]. Таким образом, L-аргинин запускает каскад физиологических реакций, направленных на улучшение микроциркуляции.

Как показано нами ранее, при старении снижается активность NO-синтазы в СОЖ, что сопровождается значимым понижением уровня кровотока в секреторной зоне [24]. В данном исследовании выявлено, что у пожилых здоровых людей и больных хроническим гастритом активность NO-синтазы ниже, чем у молодых. Вместе с тем среди пожилых людей (как с гастритом, так и без) различий в активности NO-синтазы не было (рис. 1).

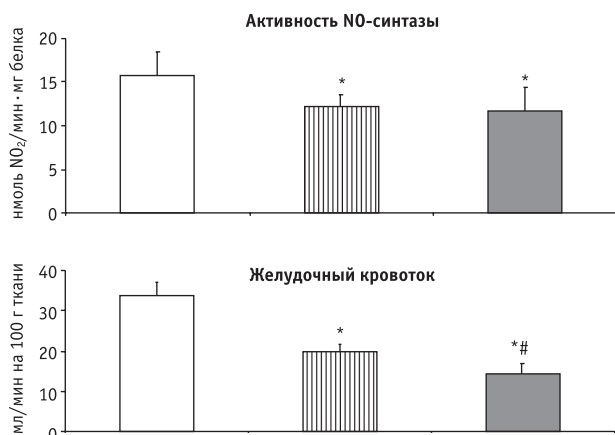


Рис. 1. Активность NO-синтазы в биоптатах СОЖ тела желудка по большой кривизне и объемная скорость кровотока в СОЖ этой зоны у здоровых молодых (белые столбики), пожилых людей (вертикальная штриховка) и пожилых больных с хроническим гастритом (черные столбики)

* – $p < 0,05$ в сравнении с молодыми здоровыми;

– $p < 0,05$ в сравнении с пожилыми здоровыми лицами

Учитывая предыдущие данные и полученные результаты, можно предположить, что, снижение активности NO-синтазы может быть фактором, который определяет возраст зависимое снижение кровотока в СОЖ и не связано с развитием хронического гастрита. Также известно, что эндотелиальная дисфункция может быть результатом не только снижения активности NO-синтазы (что имеет место как у здоровых, так и у больных хроническим гастритом), но и дефицитом L-аргинина. Таким образом, причиной более выраженного снижения кровотока в теле желудка у больных с хроническим гастритом предположительно может быть дефицит L-аргинина – субстрата NO-синтазы.

Исходя из данного предположения, на фоне применения препаратов L-аргинина следует ожидать больший эффект у лиц с его дефицитом. Оказалось, что после курса L-аргинина у здоровых пожилых людей изменений объемной скорости кровотока в СОЖ практически не произошло. А у больных с хроническим гастритом под влиянием L-аргинина наблюдалось статистически значимое увеличение кровотока в секреторной зоне. Особенно важно то, что у них уровень кровотока повышался до уровня здоровых людей (рис. 2).

Полученные данные можно объяснить следующим образом. Снижение активности локальной NO-синтазы у здоровых пожилых людей приводит к нарушению микроциркуляции в СОЖ. Вместе с тем при хроническом гастрите развивается дефицит L-аргинина, который еще больше нарушает функционирование нитроэргической системы и приводит к дальнейшему нарушению кровотока. Именно поэтому при введении Тивортина больным с хроническим гастритом наблюдается значимое повышение кровотока. Курсовое использование L-аргинина приводит к его метаболизму NO-синтазой с образованием NO, что сопровождается вазодилатацией и улучшением кровотока.

Подтверждением того, что у пожилых больных с хроническим гастритом нарушена эндотелиальная функция, является снижение у них уровня максимального

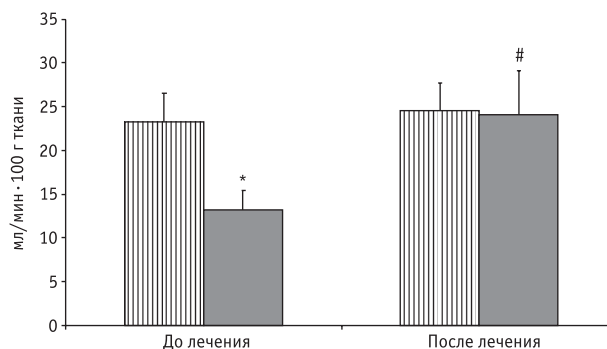


Рис. 2. Объемная скорость кровотока в СОЖ по большой кривизне в теле желудка до и после использования препарата Тивортин у здоровых пожилых людей (вертикальная штриховка) и пожилых больных с хроническим гастритом (черные столбики)

* – $p < 0,05$ в сравнении со здоровыми пожилыми людьми;

– $p < 0,05$ в сравнении с показателем до лечения

кожного кровотока после окклюзионной пробы (рис. 3 – до лечения). После курсового использования Тивортина у здоровых людей не наблюдалось значимых изменений максимального кожного кровотока (см. рис. 3), что также подтверждает наличие у них достаточного количества эндогенного аргинина. В то же время у больных с хроническим гастритом выявлено статистически значимое увеличение максимального кожного кровотока, что еще раз доказывает, что повышение желудочного кровотока под влиянием L-аргинина происходит за счет коррекции эндотелиальной дисфункции, которая имела место вследствие дефицита субстрата NO-синтазы.

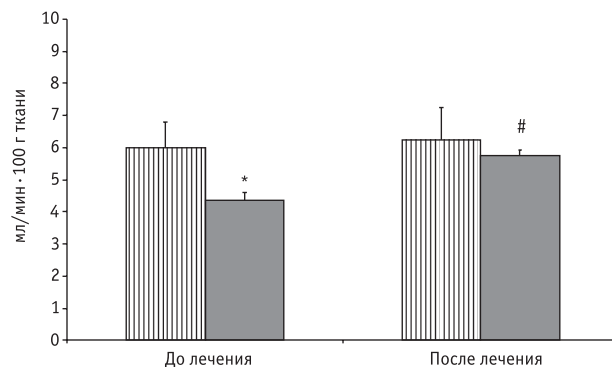


Рис. 3. Максимальная скорость кожного кровотока на пике реактивной постпшеческой гиперемии до и после лечения препаратом Тивортин у здоровых пожилых людей (вертикальная штриховка) и пожилых больных с хроническим гастритом (черные столбики)

* – $p < 0,05$ в сравнении со здоровыми пожилыми людьми;

– $p < 0,05$ в сравнении с показателем до лечения

Как показано нами ранее [4, 24], состояние кровотока в СОЖ имеет важное значение для кислотопродукции, поскольку обеспечивает ее энергетическую и субстратную поддержку. Как видно из рис. 4, под влиянием Тивортина происходит повышение кислотопродукции как у здоровых пожилых людей, так и у больных с хроническим гастритом. Однако статистически значимые отличия выявлены только у пожилых больных с хроническим гастритом относительно среднесуточного и средненочного pH. Данная особенность становится понятной, если рассмотреть суточную динамику интрагастрального pH. На рис. 5

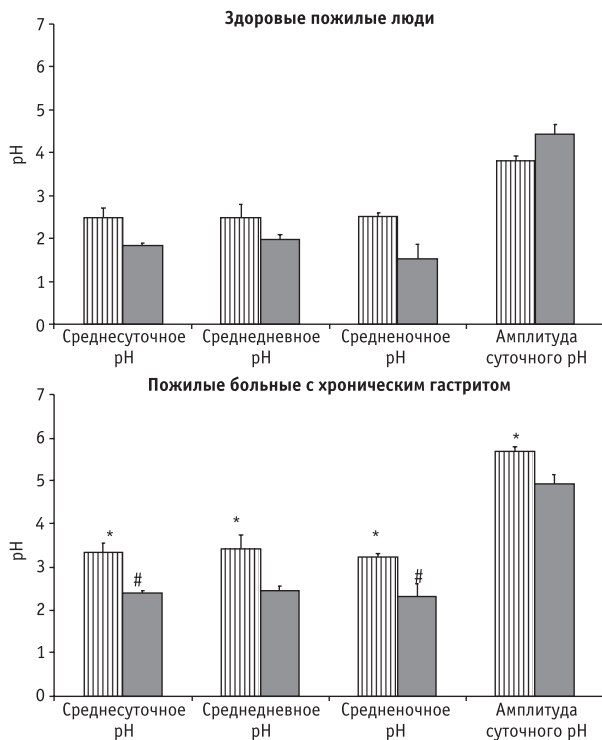


Рис. 4. Изменения интрагастрального pH под влиянием курсового лечения препаратом Тивортин у здоровых пожилых людей и пожилых больных с хроническим гастритом (вертикальная штриховка – до лечения, черные столбики – после лечения)

* – $p < 0,05$ в сравнении со здоровыми пожилыми;
– $p < 0,05$ в сравнении с показателем до лечения

видно, что основные изменения кислотопродукции под влиянием Тивортина происходят в ночной период, а именно уменьшается длительность и глубина ночного ощелачивания. У здоровых пожилых людей изменений суточной динамики интрагастрального pH не отмечено.



Рис. 5. Суточная динамика интрагастрального pH у здоровых пожилых людей и пожилых больных с хроническим гастритом до и после курсового лечения препаратом Тивортин (пунктирная линия – до лечения, сплошная линия – после лечения)

Таким образом, использование L-аргинина (Тивортина) у пожилых больных с хроническим гастритом вместе с улучшением кровотока в СОЖ приводит к возобновлению нормального интрагастрального pH. В то же время у здоровых пожилых людей введение L-аргинина не вызывает изменений кровотока и не приводит к развитию гиперацидного состояния.

В предыдущих работах нами показано, что повышение агрегационной активности тромбоцитов сопровождается ухудшением эндотелиальной функции и кожной микроциркуляции [8]. Учитывая это, были сопоставлены показатели агрегационной активности тромбоцитов и желудочного кровотока, а также влияние на них курсового использования L-аргинина. Оказалось, что у пожилых больных с хроническим гастритом существует тесная корреляционная связь между уровнем желудочного кровотока и агрегационной активностью тромбоцитов (рис. 6). Это свидетельствует о том, что при хроническом гастрите состояние агрегационной активности тромбоцитов оказывает влияние на состояние микроциркуляции в СОЖ. Под влиянием курсового лечения L-аргинином наблюдается статистически значимое снижение спонтанной агрегации тромбоцитов у пожилых больных с хроническим гастритом, в то время как у здоровых пожилых людей отмечалась только тенденция (рис. 7).

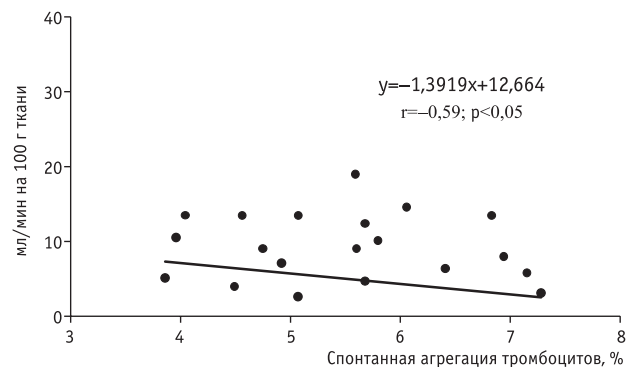


Рис. 6. Взаимосвязь объемной скорости кровотока в СОЖ по большой кривизне в теле желудка и спонтанной агрегации тромбоцитов у пожилых больных с хроническим гастритом

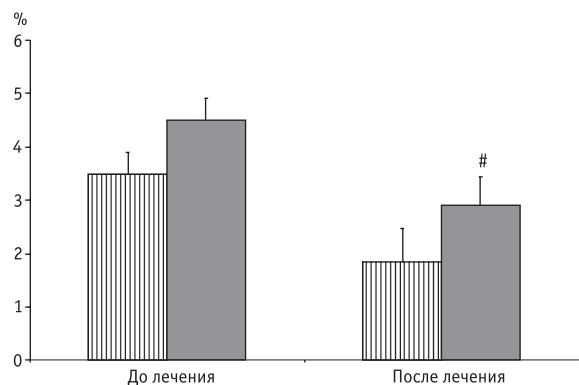


Рис. 7. Изменение спонтанной агрегации тромбоцитов под влиянием курсового лечения препаратом ТИВОРТИН у здоровых пожилых людей (вертикальная штриховка) и у пожилых больных с хроническим гастритом (черные столбики)

– $p < 0,05$ в сравнении с показателем до лечения

Таким образом, определенную роль в улучшении микроциркуляции в СОЖ при использовании L-аргинина (ТИВОРТИНА) играет уменьшение агрегационной активности тромбоцитов и, как следствие, улучшение реологических свойств крови.

Выводы

1. Снижение активности локальной NO-синтазы является одним из механизмов возраст-зависимого уменьшения микроциркуляции в СОЖ.

2. Дефицит L-аргинина обуславливает более значительное нарушение функции эндотелия у пожилых больных с хроническим гастритом, что приводит к более выраженному, чем у здоровых людей, снижению кровотока в микрососудах СОЖ.

3. Устранение дефицита L-аргинина у пожилых больных с хроническим гастритом приводит к улучшению функции эндотелия и, как следствие, к повышению микроциркуляции в СОЖ.

4. Курсовое введение L-аргинина наряду с улучшением микроциркуляции в СОЖ оказывает нормализующее влияние на суточный ритм кислотопродукции у пожилых больных с хроническим гастритом.

Список литературы

1. Безруков В.В. Вікові особливості впливу L-аргініну на реактивність судинної стінки у щурів лінії Wistar / В.В. Безруков, Н.В. Сикало, О.В. Берук // Кровообіг та гемостаз. – 2003. – № 2. – С. 79–82.
2. Бука Г.Ю. Нарушения регионарного кровотока в патогенезе рецидивов язв после резекции желудка и возможности их коррекции / Г.Ю. Бука // Харківська хірургічна школа. – 2009. – Т. 36, № 4. – С. 152–154.
3. Вікові особливості порушень функції ендотелію та їх фармакологічна корекція (експериментальне дослідження) / В.В. Безруков, П.В. Сикало, О.К. Кульчицький, О.В. Ніжанковська // Журн. АМН України. – 2005. – Т. 11, № 1. – С. 128–135.
4. Возрастные особенности микроциркуляции слизистой оболочки желудка при старении / О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, Ю.В. Гавалко и др. // Кровообіг і гемостаз. – 2010. – № 3. – С. 19–24.
5. Гавалко Ю.В. Значение активности различных отделов автономной нервной системы в изменении микроциркуляции слизистой оболочки желудка при физиологическом и ускоренном старении / Ю.В. Гавалко, О.Н. Гриб, А.С. Багрий // Проблемы старения и долголетия. – 2012. – Т. 21. Приложение. – С. 14–15.
6. Гулида Н.К. Состояние микроциркуляции у больных язвенной болезнью / Н.К. Гулида // Врачеб. дело. – 1983. – № 2. – С. 12–15.
7. Клинико-экспериментальное обоснование эффективности кораргина при заболеваниях органов кровообращения / О.В. Коркушко, Л.П. Купраш, Н.А. Горчакова и др. // Кровообіг і гемостаз. – 2009. – № 3–4. – С. 5–21.
8. Коркушко О.В. Возрастные изменения реологических свойств крови и состояние эндотелиальной функции микроциркуляторного сосудистого русла / О.В. Коркушко, Г.В. Дужак // Проблемы старения и долголетия. – 2011. – Т. 20, № 1. – С. 35–52.
9. Коркушко О.В. Возрастные особенности функционального состояния эндотелия сосудов / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневская, Г.В. Дужак // Кровообіг та гемостаз. – 2007. – № 4. – С. 5–11.
10. Коркушко О.В. Эндотелиальная дисфункция. Клинические аспекты проблемы / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневская // Кровообіг та гемостаз. – 2003. – № 2. – С. 4–15.
11. Крупаткин А.И. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Руководство для врачей / А.И. Крупаткин, В.В. Сидоров. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 56 с.
12. Лебедева Е.Г. Нарушение микроциркуляции у больных с эрозивными поражениями гастродуоденальной слизистой и их коррекция с помощью терапии низкоэнергетическим лазером: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.02 / Е.Г. Лебедева. – М., 1991. – 20 с.
13. Лыков А.А. Динамика показателей межфазной тензиометрии у больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / А.А. Лыков // Архив клин. и эксперимент. медицины. – 2003. – № 1. – С. 20–23.
14. Маев И.В. Морфологические и возрастные особенности гастродуоденального кровотока у больных язвенной болезнью и пути его коррекции / И.В. Маев, В.В. Горбань, Л.М. Салова // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – Т. 17, № 4. – С. 24–29.
15. Максимович Я.С. Участь системы оксиду азоту в механізмах регуляції біохімічних процесів в динаміці розвитку і загоєння стрес-індукованих уражень слизової оболонки шлунка щурів: автореф. дис. ... канд. біол. наук: 03.00.04 / Я.С. Максимович. – К.: Національний університет ім. Т. Шевченка, 2009. – 20 с.
16. Микроциркуляторные нарушения при хронических эрозиях желудка / И.В. Маев, А.Н. Козюлин, Е.А. Кучерявый, М.Г. Гаджиева // Клин. медицина. – 2003. – № 6. – С. 37–42.
17. Носкова Т.А. Лікувально-профілактична активність L-аргініну при гіпоксії різного типу / Т.А. Носкова, О.В. Гриців, У.М. Книш // Укр. мед. вісті. – 2003. – № 1. – С. 215.
18. Особенности NO-синтазного и аргиназного путей превращения L-аргинина в сосудистой стенке крыс разного возраста / О.К. Кульчицкий, О.В. Нижанковская, Р.И. Потапенко, С.Н. Новикова // Кровообіг та гемостаз. – 2006. – № 1. – С. 77–80.
19. Поленов С.А. Окись азота в регуляции функций желудочно-кишечного тракта / С.А. Поленов // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1998. – Т. 8, № 1. – С. 53–60.
20. Поташов Л.В. Кровоток в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки при язвенной болезни / Л.В. Поташов, В.П. Морозов, В.Ф. Сорин // Клин. хирургия. – 1989. – № 8. – С. 25–29.

21. Регионарный кровоток и секреторная функция желудка у больных с дуоденальной язвой / А.А. Гринберг, С.Г. Гришко, Л.Ф. Столярова, Т.Д. Канарейцева // Клиническая медицина. – 1987. – Т. LXV, № 4. – С. 18–21.
22. Сагач В.Ф. Дисфункция эндотелия и сердечно-сосудистые нарушения / В.Ф. Сагач // Матеріали І міжнар. конф. «Мікроциркуляція та її вікові зміни», Київ, 22–24 травня 2002 р. / Інститут геронтології АМН України. – К., 2002. – С. 270–273.
23. Сагач В.Ф. Порухення ендотеліальних судинних реакцій, аргіназного та NO-синтазного шляхів обміну L-аргініну при артеріальній гіпертензії / В.Ф. Сагач, О.В. Базилук // Фізіол. журн. – 2000. – Т. 46, № 3. – С. 17–21.
24. Связь активности ферментов слизистой оболочки желудка с состоянием ее капиллярного кровотока и кислотопродукцией / О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, Ю.В. Гавалко и др. // Успехи геронтологии. – 2012. – Т. 25, № 3. – С. 497–505.
25. Экспериментальное изучение кардиопротекторной активности кораргина / В.В. Безруков, И.С. Чекман, Л.П. Купраш и др. // Матеріали Національного конгресу геронтологів і геріатрів України, Київ, 11–13 жовтня 2005 р. // Проблемы старения и долголетия. – 2005. – Т. 14, приложение. – С. 7–8.
26. Born G.V. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal / G.V. Born // Nature. – 1962. – № 194. – P. 927–929.
27. Enhanced endothelial adhesiveness in hypercholesterolemia is attenuated by L-arginine / P.S. Tsao, L.M. McEvoy, H. Drexler [et al.] // Circulation. – 1994. – Vol. 89. – P. 2127–2182.
28. Hevel J.M. Purification of the inducible murine macrophage nitric oxide synthase / J.M. Hevel, K.A. White, M.A. Marletta // J. Biol. Chem. – 1991. – Vol. 266, № 34. – P. 22789–22791.
29. Inhibition of nitric oxide synthase delays healing of chronic gastric ulcers / S.J. Konturek, T. Brzozowski, J. Majka [et al.] // Eur. J. Pharmacol. – 1993. – Vol. 239. – P. 215–217.
30. Nitric oxide donating compounds inhibit HCl-induced gastric mucosal lesion mainly via prostaglandin / M. Uchida, K. Matsueda, R. Shoda [et al.] // Jpn. J. Pharmacol. – 2001. – Vol. 85. – P. 133–138.

Застосування донатора оксиду азоту L-аргініну при захворюваннях шлунка в літньому віці
О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, Ю.В. Гавалко, О.М. Гриб, О.С. Багрій

РЕЗЮМЕ. В роботах багатьох авторів показано важливе значення стану мікроциркуляції у вікових змінах різних органів і систем. Однак вплив порушень кровотоку в розвитку патології шлунка в літньому віці вивчено недостатньо. Метою дослідження стало вивчення особливостей кровотоку в хворих літнього віку з хронічним гастритом, а також можливості застосування донатора оксиду азоту L-аргініну при цьому захворюванні. Показано, що порушення мікроциркуляції в слизовій оболонці шлунка при старінні відбувається внаслідок зниження активності NO-синтази в слизовій оболонці, а при хронічному гастриті також виникає дефіцит L-аргініну. Застосування препарату Тивортин збільшує кровотік в слизовій оболонці шлунка у хворих літнього віку з хронічним гастритом шляхом усунення дефіциту L-аргініну. Певну роль у покращанні мікроциркуляції при цьому відіграє зниження агрегаційної активності тромбоцитів.

Ключові слова: L-аргінін, старіння, хронічний гастрит, ендотеліальна функція.

The use of nitric oxide donator L-arginine at stomach diseases in the elderly

O.V. Korkushko, V.B. Shatilo, Yu.V. Gavalko, O.N. Gryb, A.S. Bagriy

SUMMARY. The role of microcirculation in age-related changes in various organs and systems has been proved by many investigators. However, the effect of blood flow disturbances in gastric pathology in aging has been studied insufficiently. The aim of this work was to study (a) the blood flow in elderly patients with chronic gastritis and (b) the use of nitric oxide donator L-arginine at this pathology. We have found that gastric mucosa microcirculation disturbance with age is resultant from diminished NO-synthase activity in the mucosa. In the cases of chronic gastritis there also develops L-arginine deficiency. The use of the drug Tivortin increased blood flow in the gastric mucosa in elderly patients with chronic gastritis by eliminating L-arginine deficit. Decrease of platelet aggregation in improving microcirculation plays certain role as well.

Key words: L-arginine, aging, chronic gastritis, endothelial function.

Адрес для переписки:

Юрий Викторович Гавалко

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

04114, Киев, ул. Вышгородская, 67

УДК 612.172.2

С.В. Валуєва

Українська військово-медична академія, Київ

Український реєстр «STIMUL»: ефективність різних методів лікування гострих коронарних синдромів з елевацією сегмента *ST* та прихильність хворих до лікування в постінфарктний період (результати шестимісячного спостереження)

АНОТАЦІЯ

Представлено результати шестимісячного спостереження за 636 (57,66%) хворими, які перенесли *Q*-інфаркт міокарда (ІМ) та включені в український реєстр «STIMUL». Оцінено прихильність пацієнтів до лікування та її вплив на шестимісячну смертність і розвиток повторного нефатального ІМ залежно від стратегії лікування гострого коронарного синдрому з елевацією сегмента *ST*.

Ключові слова:

гострий коронарний синдром з елевацією сегмента *ST*, методи лікування, *Q*-інфаркт міокарда, реєстр, шестимісячне спостереження, прихильність до лікування, прогноз.

Результати великих рандомізованих досліджень, на основі яких створені керівництва з лікування хворих з гострими коронарними синдромами (ГКС) з елевацією сегмента *ST*, свідчать, що своєчасне відновлення кровотоку в інфарктзалежній коронарній артерії (ІЗА) є найефективнішим методом обмеження розміру інфаркту і справляє виражений прогностичний ефект [1, 4, 6, 8]. Таких результатів можна досягти фармакологічним шляхом (за допомогою тромболітика) або механічним – шляхом проведення первинної балонної ангіопластики або встановлення стенту. Досить великій категорії хворих обґрунтовано призначають консервативне лікування. За даними Європейського реєстру ACS II це переважно особи, які пізно звернулись за медичною допомогою (26%) або яким було встановлено некоректний діагноз (15%) [7].

Актуальність пошуку можливостей підвищення ефективності лікування хворих з ГКС, яким не проводили реперфузію, обумовлена значною питомою вагою таких пацієнтів, особливо в Україні, та несприятливим віддаленим прогнозом.

Призначення ацетилсаліцилової кислоти (АСК), статинів, β -блокаторів та інгібіторів ангіотензинперетворю-

вального ферменту (АПФ) в постінфарктний (ПІ) період є обов'язковим і за умови постійного прийому також покращує подальший перебіг захворювання [8].

На скільки дотримання сучасних стандартів лікування чи нехтування ними впливає на подальший прогноз пацієнта, буде вивчено в рамках українського реєстрового дослідження «STIMUL».

Мета дослідження – оцінити ефективність різних методів лікування ГКС з елевацією сегмента *ST*, їхній вплив на подальшу прихильність до лікування, а також шестимісячну смертність та розвиток повторного нефатального інфаркту міокарда (ІМ) у хворих після перенесеного *Q*-ІМ.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження 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. було госпіталізовано в кардіологічні і кардіохірургічні стаціонари Вінниці та Хмельницького (3 центри) протягом перших 24 год з моменту розвитку симптомів [2, 3].

Умови реєстру передбачали включення даних усіх пацієнтів з ГКС з елевацією сегмента *ST*, які були

госпіталізовані до стаціонарів-учасників протягом вказаного періоду і задовольняли критеріям включення, виключення та дали усну інформовану згоду на участь в дослідженні. За основу протоколу взято протокол другого реєстру ГКС, який проводило Європейське товариство кардіологів у 2004 р. [7].

Критерії включення: типовий ангінозний больовий синдром тривалістю ≥ 20 хв та/або задишка, синкопе, раптова зупинка кровообігу та ін.; підйом сегмента $ST \geq 1$ мм як мінімум у двох суміжних відведеннях ЕКГ чи ймовірно нова повна блокада лівої ніжки пучка Гіса [8].

Критерії виключення: смерть хворого до госпіталізації в стаціонар, ІМ як ускладнення перкутанних коронарних втручань (ПКВ) і аортокоронарного шунтування.

Із 1103 пацієнтів, включених в реєстр, Q-ІМ сформувався у 997 (90,39%). Тривале спостереження здійснювали саме за цими хворими, решту осіб (з не Q-ІМ та нестабільною стенокардією) виключали з дослідження [2, 3].

Після виписки зі стаціонару за хворими тривало спостереження протягом двох років шляхом здійснення візитів через 6, 12, 24 міс, заповнення анкет та телефонних опитувань.

Кінцевими точками вважали серцево-судинну смерть і повторний ІМ.

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2008 р.) терапія всіх хворих, які перенесли ІМ, має включати тривале проведення подвійної антиромбоцитарної (АСК пожиттєво та клопидогрел протягом року) і гіполіпідемічної терапії з використанням β -блокаторів та інгібіторів АПФ [8]. Терапія пацієнтів передбачала формальний аналіз лікування без втручання в його корекцію.

Порівняння відсоткових співвідношень проводили за допомогою програми «SAS 9.1 for Windows 2000», а середніх величин – за допомогою критерію Стюдента. Статистично вірогідною вважали різницю $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Через 6 міс в дослідженні залишились 636 (57,66%) хворих. Реперфузію було проведено у 230 (36,16%) осіб, з них ПКВ – у 183 (79,57%), фібриноліз – у 47 (20,43%). Консервативно без реперфузії коронарних артерій лікували 406 (63,84%) осіб.

Група хворих, яка залишилась в дослідженні, за основними клініко-анамнестичними характеристиками істотно не відрізнялась від загальної групи, включеної в реєстр [2, 3].

У хворих, які перенесли Q-ІМ, шестимісячна смертність склала 10,06%. Після проведення реперфузії померли 9 (3,91%) хворих: 6 (3,28%) – після інвазивного лікування та 3 (6,38%) – після фібринолізу. Серед хворих, яких лікували медикаментозно, стало відомо про 55 (13,55%) летальних наслідків ($p < 0,001$). Отримані результати підтверджено даними міжнародних досліджень, в яких доведено незаперечний вплив реперфузійних методик на подальший перебіг захворювання [1, 6, 8].

В українському реєстрі показники шестимісячної смертності були меншими у пацієнтів, яким провели ме-

ханічну реперфузію (3,28% проти 6,38% після фібринолізу). Переважна більшість наукових досліджень також довела більш сприятливий вплив ПКВ на подальший перебіг захворювання [6]. Тому на сьогодні проведення тромболізу (якщо немає протипоказань) є доцільним лише у випадках неможливості виконання ПКВ у межах 2 год [8] з моменту госпіталізації.

Через 6 міс після гострого Q-ІМ повторний ІМ розвинувся у 51 (8,02%) особи. Ускладнення виникло у 12 (5,22%) пацієнтів після реперфузії: серед них у 8 (4,17%) осіб після ПКВ, у 4 (8,51%) – після фібринолізу, що можна пояснити високим ризиком ретромбозу та реоклюзії коронарної ІЗА після введення тромболітика [1].

Серед хворих, яким не відновлювали прохідність ІЗА, протягом року повторний ІМ виник у 9,61%, що в 1,84 разу більше, ніж після інвазивного лікування ($p < 0,001$). Результати узгоджуються з даними міжнародних реєстрів [5–7].

Отже, через 6 міс після перенесеного ІМ у хворих, яким проводили реперфузію, відзначено низький ризик серцево-судинних ускладнень, який істотно не відрізнявся від такого за результатами міжнародних досліджень [6, 7]. У хворих, яким не відновили прохідність ІЗА, прогноз був несприятливий.

Упродовж першого півріччя після перенесеного ІМ планові операції з реваскуляризації коронарних судин були проведені 25 (11,06%) особам після реперфузії та 58 (14,29%) – після консервативного лікування. Останнім достовірно частіше виконували аортокоронарне шунтування – 6,34% проти 2,21% після реперфузійних методик ($p < 0,05$).

Результати українського реєстру істотно не відрізняються від даних європейських досліджень [5–7], однак нагадаємо, що в розвинених країнах питома вага реперфузії під час ГКС наближається до 85%. Тому більшість українських пацієнтів групи високого ризику лишаються поза сучасних методів лікування ІХС та її ускладнень через їхню високу вартість та територіальну недоступність «інвазивних» стаціонарів.

В подальшому ми проаналізували прихильність до лікування хворих, у яких застосовували різні методи лікування під час ГКС з метою встановлення їхнього впливу на подальший перебіг захворювання.

Через 6 міс після Q-ІМ у всіх хворих частота прийому основних серцево-судинних препаратів знизилась ($p < 0,001$, рис. 1). Однак хворі, яким провели реперфузію під час ГКС, достовірно частіше приймали АСК (79,39% проти 70,94%; $p < 0,05$), клопидогрел (28,73% проти 19,46%; $p < 0,01$), а також β -блокатори та інгібітори АПФ ($p < 0,05$). Статини продовжили приймати лише кожен четвертий та кожен третій хворий відповідно.

Низький рівень прийому статинів і, особливо, клопидогрелу викликає велике занепокоєння, оскільки ці препарати мають доведений вплив на жорсткі кінцеві точки, покращують якість та подовжують тривалість життя [8].

Через 6 міс після перенесеного ІМ близько половини пацієнтів, яким провели реперфузію, продовжували

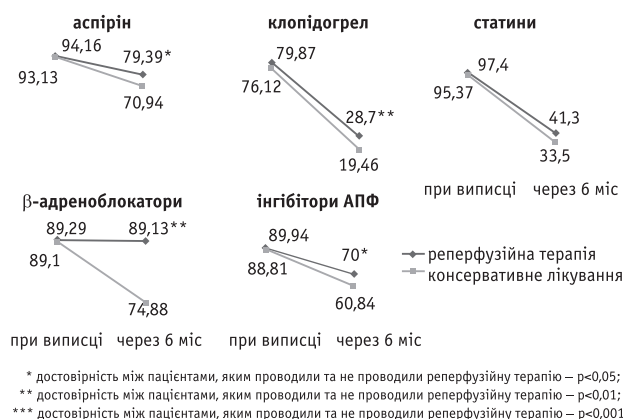


Рис. 1. Частота прийому лікарських засобів на момент виписки зі стаціонару та через 6 міс в осіб, яким проводили та не проводили реперфузійну терапію під час ГКС з елевацією сегмента ST

прийом 3–4 рекомендованих препаратів (рис. 2). Серед хворих, яким не відновлювали прохідність оклюзованої артерії, постійно приймали рекомендовані препарати 33,74% ($p < 0,001$). Такі пацієнти частіше приймали 1–2 препарати (61,58% проти 52,17%; $p < 0,001$). Через півроку 24 (3,77%) особи, здебільшого ті, яких лікували консервативно, повністю припинили прийом ліків.

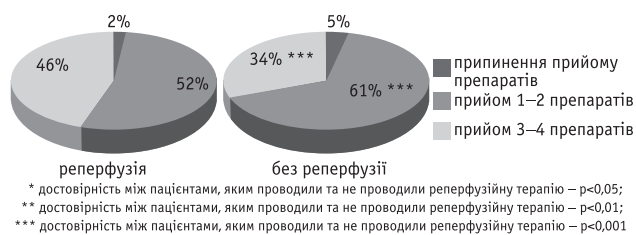


Рис. 2. Частота прийому лікарських засобів у пацієнтів, яким проводили та не проводили реперфузійну терапію через 6 міс після Q-ІМ

Серед хворих, яким проводили механічну та фармакологічну реперфузію, через 6 міс 3–4 препарати приймали 50,27 та 27,66% відповідно ($p < 0,05$).

Таким чином, через 6 міс після Q-ІМ найбільшу прихильність до лікування відзначено у хворих після реперфузії, особливо ПКВ. У пацієнтів, яких лікували консервативно, комплаєнс до рекомендованої терапії був низьким, що додатково обтяжувало їхній подальший прогноз.

Серед пацієнтів, які припинили прийом рекомендованих препаратів, помер 1 хворий (20,0%) після ангіопластики та 9 (47,38%) осіб, яких лікували консервативно (рис. 3). Прийом 1–2 лікарських засобів сприяв зниженню ризику смерті в останніх у 2,96 разу ($p < 0,01$).

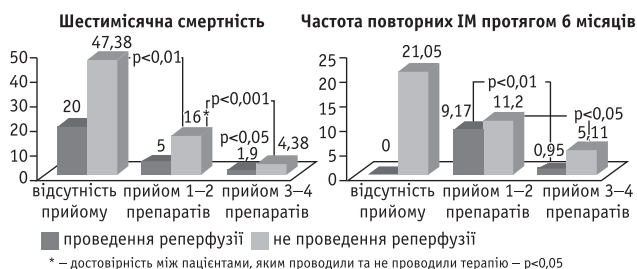


Рис. 3. Кількість препаратів, які хворі приймали протягом 6 міс після перенесеного ГКС, та частота смертельних наслідків у разі повторного ІМ

При порівнянні хворих, яким провели та не провели реперфузію, шестимісячна смертність залишилась вищою серед останніх, особливо тих, хто приймав 1–2 препарати, і складала 5 та 16% відповідно ($p < 0,05$).

Отже, проведення реперфузії є потужним фактором, який впливає на найближчий та віддалений прогноз навіть у тих хворих, які частково виконують призначення лікаря.

Постійний прийом рекомендованих лікарських засобів протягом першого півріччя після гострого ІМ сприяв зниженню частоти летальних наслідків у всіх пацієнтів на відміну від показника у разі часткового прийому препаратів ($p < 0,05$). Показники були мінімальними та істотно не відрізнялись між групами хворих залежно від стратегії їхнього лікування в стаціонарі. Важливим є те, що шестимісячна смертність в українському реєстрі «STIMUL» істотно не відрізнялась від такої за даними міжнародних досліджень [6], що підтверджує можливість зміни ситуації в Україні на краще.

Регулярний прийом рекомендованих лікарських засобів також сприяв зниженню ризику розвитку повторного ІМ в усіх хворих (рис. 3), особливо після проведення реперфузії ($p < 0,01$).

Отже, постійний прийом препаратів у всіх пацієнтів здатний покращувати перебіг раннього постінфарктного періоду. У хворих після реперфузії знижується ризик розвитку повторного ІМ. В той же час після консервативного лікування прихильність до лікування має більше значення в попередженні летального наслідку.

Висновки

1. У хворих, які перенесли Q-ІМ, шестимісячна смертність складала 10,06%. Після проведення реперфузії показник складав 3,91% і був на рівні даних європейських реєстрів, у разі консервативного лікування становив 13,55% ($p < 0,001$).

2. Повторний ІМ виник у 8,02% пацієнтів: після реперфузії – у 5,22%, по закінченні медикаментозного лікування – у 9,61% ($p < 0,05$).

3. Шестимісячна смертність та ризик розвитку повторного ІМ істотно не відрізнялись у хворих, яким було проведено різні методи реперфузії під час ГКС з елевацією сегмента ST.

4. Виконання планової реваскуляризації пацієнтам групи високого ризику є недоступним через її високу вартість та відсутність «інвазивних» стаціонарів.

5. Через 6 міс після Q-ІМ найвищу прихильність до рекомендованої терапії визначено у хворих, яким провели ПКВ. Після консервативної терапії комплаєнс пацієнтів до лікування був низьким, що додатково обтяжує подальший перебіг захворювання.

6. Постійний прийом препаратів здатний покращувати перебіг раннього постінфарктного періоду в усіх пацієнтів: після консервативного ведення ГКС з елевацією сегмента ST зменшуються показники шестимісячної смертності, тоді як після реперфузії – знижується ризик повторного ІМ.

Список літератури

1. Ефективність методів реперфузійної терапії у різних категорій хворих із гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST / К.М. Амосова, Ю.О. Сиченко, Ю.В. Руденко та ін. // Серце і судини. – 2012. – Т. 37, № 1. – С. 54–60.
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. – 2012. – № 6. – С. 76–80.
3. Валуєва С.В. Пілотний реєстр «STIMUL»: результати шестимісячного спостереження за хворими з гострими коронарними синдромами з елевацією сегмента ST / С.В. Валуєва // Військова медицина України. – 2012. – в друк.
4. Коваленко В.М. Профілактика та лікування інфаркту міокарда в Україні / В.М. Коваленко // Укр. кардіол. журн. – 2009. – № 8. – С. 4–9.
5. FINESSE Investigators. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction / S.G. Ellis, M. Tendera, M.A. de Belder et al. // N. Engl. J. Med. – 2008. – № 358. – P. 2205–2217.
6. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials / E.C. Keeley, J.A. Boura, C.L. Grines // Lancet. – 2003. – № 361. – P. 13–20.
7. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean basin in 2004 / L. Mandelzweig, A. Battler, V. Boyko et al. // Eur. Heart J. – 2004. – Vol. 27 (19). – P. 2285–2293.
8. 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.

Украинский регистр «STIMUL»: эффективность разных методов лечения острых коронарных синдромов с элевацией сегмента ST и приверженность пациентов к лечению в постинфарктный период (результаты шестимесячного наблюдения)

С.В. Валуєва

РЕЗЮМЕ. Представлены результаты шестимесячного наблюдения за 636 (57,66%) пациентами, которые перенесли Q-инфаркт миокарда и вошли в украинский регистр «STIMUL». Оценена приверженность пациентов к лечению, ее влияние на шестимесячную смертность и развитие повторного нефатального ИМ в зависимости от методов лечения острого коронарного синдрома с элевацией сегмента ST.

Ключевые слова: острый коронарный синдром с элевацией сегмента ST, методы лечения, Q-инфаркт миокарда, регистр, шестимесячное наблюдение, приверженность к лечению, прогноз.

The Ukrainian registry STIMUL: efficiency of various treatment methods for acute coronary syndromes with ST-segment elevation and adherence to guidelines after myocardial infarction (results of six-month observation)

S.V. Valueva

SUMMARY. The Ukrainian registry of acute coronary syndromes with ST-segment elevation «STIMUL», enrolling 1103 patients, is the first registry research in Ukraine. The results of 6-month observation over 636 (57.66%) patients with Q-myocardial infarction are presented. Treatment schemes and their impact on 6-month mortality rate and a development of repeated non-fatal infarction depending on management of acute coronary syndromes with ST-segment elevation have been evaluated.

Key words: acute coronary syndromes with ST-segment elevation, management, ST-elevation myocardial infarction, registry, six-month observation, adherence to guidelines, long-term prognosis.

Адреса для листування:

Світлана Валеріївна Валуєва
03049 Київ, вул. Курська, 13А

Вимоги до авторів

(Складені з урахуванням «Єдиних вимог до рукописів, що представляються до біомедичних журналів», розроблених Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів)

Журнал «Кровообіг та гемостаз» є виданням Української асоціації «Мікроциркуляція, гемореологія, тромбоутворення».

Видання присвячене актуальним питанням порушення кровообігу та дестабілізації внутрішньосудинного гомеостазу як загальної медичної проблеми, що поєднує інтереси кардіологів, терапевтів, судинних хірургів та лікарів інших спеціальностей, чия діяльність пов'язана з патологією серця та судин, розладами кровопостачання органів та тканин. Вивчення механізмів та визначення оптимальних шляхів лікування цих розладів, яке дозволить оптимізувати терапію хворих, покращити якість та збільшити тривалість їхнього життя, – є провідною темою журналу.

У виданні публікуються наукові досягнення з тематики видання як медичних, так і інших спеціальностей, діяльність яких спрямована на оптимізацію медичної допомоги (біології, біохімії, фармакології тощо).

Журнал публікує передові та оригінальні статті, стислі повідомлення, нотатки з практики, лекції, огляди, листи до редакції, рекламу нових лікувальних препаратів і медичного обладнання провідних світових фірм, матеріали конгресів та конференцій. Усі матеріали рецензуються і обговорюються редакційною колегією.

Усі статті повинні бути оригінальними, а рукописи узгоджені з усіма авторами. Не приймаються до друку вже опубліковані чи надіслані в інші видання статті. Передрук статей можливий лише з письмової згоди редакції та з посиланням на журнал.

Редакція не несе відповідальності за допущені авторами помилки і залишає за собою право на скорочення тексту і кількості ілюстрацій.

Вимоги до оформлення рукописів

Рукописи повинні бути представлені українською, російською або англійською мовою та супроводжуватися резюме на трьох мовах – українській, російській, англійській (для іноземних авторів на двох мовах – англійській та російській) і ключовими словами (4–6 слів чи словосполучень). Резюме повинно мати обсяг до 800 друкованих літер та складатися за наступною схемою: УДК, ініціали та прізвище авторів, назва статті, текст резюме.

Матеріал статті повинен бути викладений за наступною схемою: а) індекс УДК; б) назва роботи; в) ініціали та прізвища авторів; г) назва установи, де виконано роботу; д) вступ, у якому наданий аналіз останніх досліджень та публікацій з даної проблеми, висвітлені невирішені питання, котрим присвячена стаття, сформульована мета роботи; е) обстежені та методи дослідження; є) виклад основного матеріалу з обґрунтуванням отриманих результатів; ж) висновки з даного дослідження і перспективи подальшого розвитку у даному напрямку; з) список цитованої літератури, який містить перелік праць переважно за останні 5 років. В оригінальних роботах цитують не більше 15 праць, в оглядах не більше 30. Розмір оригінальних статей не перевищує 10 аркушів, оглядів – 15.

Рукопис подається у двох примірниках та на електронному носії. Текст набирають в редакторі Microsoft Word (будь-якої версії) гарнітурою Times New Roman, 14 пунктів, без табуляторів, переноси в словах відсутні. Усі спеціальні знаки набираються за допомогою команд «вставка/символ». Розмір аркушів 210×297 мм (формат А4), орієнтація книжкова. Інтервал між рядками – 1,5, вирівнювання по лівому краю, поля з усіх боків по 2 см.

Малюнки, таблиці, діаграми та формули мають бути включені в текст і, бажано, в одному файлі з ним. Таблиці слід друкувати у редакторі Microsoft Word, графіки – MS Graph або Excel, формули – MS Equation.

Нумерувати усі сторінки рукопису необхідно послідовно, починаючи з першого аркуша.

До статті додаються відомості про авторів (посада, місце роботи, адреса для листування, контактні телефони, за можливості, номер факсу та електронної пошти), вказується автор, з яким бажано вести листування.

На першій сторінці статті повинна бути віза та підпис наукового керівника, засвідчений круглою печаткою установи. На останній сторінці статті повинні бути підписи усіх авторів.

Список використаної літератури друкується за ДСТУ «Бібліографічний запис. Бібліографічний опис» (ГОСТ 7.1:2006). Ознайомитися з новими правилами бібліографічного опису можна на сайті Державної наукової установи «Книжкова палата України імені Івана Федорова»: www.ukrbook.net. Скорочення слів та словосполучень наводять за ДСТУ «Скорочення слів і словосполучень на іноземних європейських мовах у бібліографічному описі друкованих творів» (ГОСТ 7.11-78 та 7.12-93), за ДСТУ 3582-97 «Скорочення українських слів і словосполучень» та за ГОСТ 7.12.93 «Библиографическая запись. Сокращения слов на русском языке. Общие требования и правила».

Усі джерела літератури, на які робляться посилання в тексті, повинні бути надані в списку літератури. Роботи потрібно перерахувати в алфавітному порядку відповідно прізвища першого автора, спочатку роботи, надруковані кирилицею, потім – латинським шрифтом. Якщо цитується кілька робіт одного автора, їх розташовують в хронологічному порядку. Для кожного джерела необхідно вказати авторів (прізвище та ініціали), рік видання, повну назву книги, статті або розділу, назву журналу або книги, видавництво (якщо це книга), номер тому, місце публікації (якщо це книга), першу і останню сторінки статей. Скорочення в назвах журналів повинні бути наведені у відповідності з Index Medicus.

Посилання на літературу в тексті повинні бути оформлені відповідно до списку використаної літератури із зазначенням у квадратних дужках.

За правильність наведених в літературних списках даних відповідальність несуть автори.

Редакція залишає за собою право рецензування, редакційної правки статей, а також відхилення праць, які не відповідають вимогам редакції до публікацій.

Адреса редакції журналу «Кровообіг та гемостаз»:

ДУ «Інститут геронтології 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

Требования к авторам

(Составлены с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанных международным комитетом редакторов медицинских журналов)

Журнал «Кровообращение и гемостаз» является изданием Украинской ассоциации «Микроциркуляция, гемореология, тромбообразование».

Издание посвящено актуальным вопросам патологии кровообращения и дестабилизации внутрисосудистого гомеостаза как общей медицинской проблеме, которая объединяет интересы кардиологов, терапевтов, сосудистых хирургов и врачей других специальностей, чья деятельность связана с патологией сердца и сосудов, нарушением кровоснабжения органов и тканей. Изучение механизмов и определение оптимальных путей коррекции этих изменений, что позволит оптимизировать терапию больных, улучшить качество и увеличить продолжительность их жизни, – являются ведущими темами журнала.

В издании публикуются научные достижения соответственно тематике журнала как медицинских, так и других специальностей, деятельность которых направлена на оптимизацию медицинской помощи (биологии, биохимии, фармакологии).

Журнал публикует передовые и оригинальные статьи, краткие сообщения, заметки из практики, лекции, обзоры, письма в редакцию, рекламу новых лекарственных препаратов и медицинского оборудования ведущих мировых фирм, материалы конгрессов и конференций. Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией.

Все статьи должны быть оригинальными, а рукописи согласованы со всеми авторами. Не принимаются в печать работы, опубликованные ранее, или статьи, предоставленные другим изданиям. Перепечатка статей возможна только при наличии письменного разрешения редакции и со ссылкой на журнал.

Редакция не несет ответственности за допущенные авторами ошибки и оставляет за собой право на сокращение текста и количества иллюстраций.

Требования к оформлению рукописей

Рукопись статьи должна быть представлена на украинском, русском или английском языках и сопровождаться резюме на трех языках – украинском, русском, английском (для зарубежных авторов – на двух языках – русском, английском) и ключевыми словами (4–6 слов или словосочетаний). Резюме должно состоять из не более чем 800 печатных знаков и соответствовать следующей схеме: УДК, инициалы и фамилия авторов, название статьи, текст резюме.

Материал статьи должен быть изложен согласно следующей схеме: а) индекс УДК; б) название работы; в) инициалы и фамилия авторов; г) название учреждения, в котором проведена работа; д) введение, в котором представлен анализ последних исследований и публикаций по данной проблеме, освещены нерешенные вопросы, которым посвящена статья, сформулирована цель работы; е) обследованные и методы исследования; ж) изложение основного материала с обоснованием полученных результатов; з) выводы из данной работы и перспективы дальнейшего развития в данном направлении; и) список цитируемой литературы, составленный преимущественно из работ последних 5 лет. В оригинальных работах цитируют не более 15 работ, в обзорах – не более 30. Размер оригинальных статей не должен превышать 10 страниц, обзоров – 15.

Рукопись подается в 2 экземплярах и на электронном носителе. Текст набирают в редакторе Microsoft Word (какой-либо версии) гарнитурой Times New Roman, 14 шрифтом без табуляторов, переносы в словах – отсутствуют. Все специальные знаки набираются с помощью команд «вставка/символ». Размер страниц 210×295 мм (формат А4), ориентация – книжная. Интервал между строками – 1,5, выравнивание – по левому краю. Поля – 2,0 см со всех сторон текста.

Рисунки, таблицы, диаграммы и формулы должны быть включены в текст и, желательно, в одном файле с ним. Таблицы следует печатать в редакторе Microsoft Word, графики – MS Graph или Excel, формулы – MS Equation.

Нумеровать все страницы следует последовательно, начиная с первой страницы.

К статье прилагаются сведения об авторах (должность, место работы, адрес для переписки, контактные телефоны, по возможности – номер факса и адрес электронной почты), указывается автор, с которым желательно вести дальнейшую переписку.

На первой странице статьи должна быть виза и подпись научного руководителя, подтвержденные круглой печатью организации. На последней странице должны быть подписи всех авторов.

Список используемой литературы печатается соответственно ДСТУ «Библиографическая запись. Библиографическое описание» (ГОСТ 7.1-2006). Ознакомиться с новыми правилами библиографического описания можно на сайте ГНУ «Книжная палата Украины им. Ивана Федорова»: www.ukrbook.net. Сокращения слов и словосочетаний приводят в соответствии с ДСТУ «Сокращения слов и словосочетаний на иностранных европейских языках в библиографическом описании печатных работ» (ГОСТ 7.11-78 та 7.12-93), а также согласно ДСТУ 3582-97 «Сокращения украинских слов и словосочетаний» и по ГОСТ 7.12.93 «Библиографическая запись. Сокращения слов на русском языке. Общие требования и правила». Все источники литературы, на которые есть ссылки в тексте, должны быть даны в списке литературы. Работы необходимо перечислять в алфавитном порядке согласно фамилии первого автора, сначала работы, напечатанные кириллицей, а затем – латинским шрифтом. Если цитируется несколько работ одного автора, их располагают в хронологическом порядке. Для каждого источника следует указать авторов (фамилию, инициалы), год издания, полное название книги, статьи или раздела, название журнала или книги, издательство (если это книга), номер тома, место публикации (если это книга), первую и последнюю страницы статей. Сокращения в названиях журналов должны быть приведены в соответствии с Index Medicus. Ссылки на литературу должны быть оформлены соответственно списку использованной литературы в квадратных скобках. За правильность приведенных в списках литературы данных ответственность несут авторы.

Редакция оставляет за собой право рецензирования, редакционной правки статей, а также отклонения работ, которые не соответствуют требованиям редакции к публикациям.

Адрес редакции журнала «Кровообращение и гемостаз»:

ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины»
Киев, 04114, ул. Вышгородская, 67
Тел.: (044) 431-05-29, 432-86-77, факс: (044) 432-86-77
e-mail: vadishchuk@ukr.net, vshatilo@ukr.net
факс: (044) 432-86-77