

## Українська асоціація «Мікроциркуляція, гемореологія, тромбоутворення»

## № 1' березень 2013 (39)

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 № 2 від 06.03.2013 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.org.ua

**Реєстраційне свідоцтво**

КВ № 8754 від 18.05.2004 р.

**Наклад**

1000 прим.

Ум. друк. арк. 11,39. Зам. № 25.

**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**

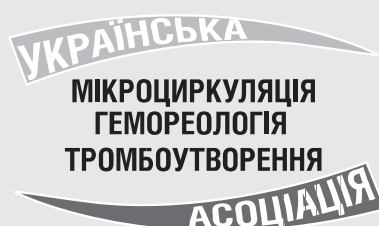
К.М. Амосова, О.Я. Бабак, В.В. Безруков, Г.В. Дзяк, Д.Д. Зербино,  
В.М. Коваленко, В.З. Нетяженко, В.Ф. Сагад

**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 даному  
виданні

Матеріали друкуються українською,  
російською та англійською мовами.  
Рукописи рецензуються

# ЗМІСТ

|                                                                                                                                                                                                                                            |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| В.Б. Шатило, І.А. Антонюк-Щеглова, Е.М. Бодак, В.О. Іщук, О.В. Бондаренко, С.С. Наскалова<br><b>Комплексний коригувальний вплив мелатоніну на прояви метаболічного синдрому у хворих похилого віку</b>                                     | 5  | М.А. Оринчак, О.М. Шеремета<br><b>Несприятливі чинники важкості перебігу серцевої недостатності у хворих на артеріальну гіпертензію</b>                                                                                                                                                     | 52 |
| В.Н. Середюк<br><b>Роль васкулоендотеліального фактора росту в декомпенсації хронічного легеневого серця: у фокусі – поєднане застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту та блокаторів рецепторів ангіотензину II</b>  | 13 | С.В. Валусьва<br><b>Український реєстр «STIMUL»: результати однорічного спостереження за пацієнтами, які перенесли Q-інфаркт міокарда</b>                                                                                                                                                   | 57 |
| І.І. Топчий, О.Б. Тверетінов, О.М. Щенявська, О.М. Кірієнко<br><b>Антиоксидантний потенціал та функціонально-морфологічні показники ендотелію у хворих на хронічний гломерулонефрит в процесі лікування</b>                                | 19 | О.В. Бондаренко<br><b>Дисфункція ендотелію у пацієнтів похилого віку з гіпертонічною хворобою та інсулінорезистентністю і участь пінеальної залози в розвитку цих порушень</b>                                                                                                              | 63 |
| О.М. Радченко, О.Я. Королюк<br><b>Діуретики та вуглеводний метаболізм: проспективне спостереження</b>                                                                                                                                      | 24 | Г.А. Ігнатенко, І.В. Мухін, О.В. Башкірцев<br><b>Динаміка клінічних проявів і циркадного профілю артеріального тиску у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та супутньою ішемічною хворобою серця</b>                                                                                      | 68 |
| І.А. Плеш, Л.І. Гайдич<br><b>Компресійно-декомпресійна проба у хворих з есенційною гіпертензією II стадії: діагностична оцінка</b>                                                                                                         | 27 | Г.М. Христофорова, Л.М. Єна<br><b>Вплив триметазидину у складі комбінованої гемодинамічної терапії на циркадні ритми артеріального тиску та ступінь пресорних реакцій під час фізичного стресу у хворих похилого віку з артеріальною гіпертензією та супутньою ішемічною хворобою серця</b> | 73 |
| О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, Ю.В. Гавалко, С.С. Наскалова, О.М. Гриб, Е.М. Бодак<br><b>Регіональні особливості шлункового кровотоку і агрегаційна активність тромбоцитів у здорових та хворих людей літнього віку з хронічним гастритом</b> | 31 | О.В. Коркушко, С.М. Кузнєцова, Ф.В. Юрченко, Є.Д. Осьмак<br><b>Вікові особливості церебральної гемодинаміки в умовах нормобаричної гіпоксії по даним реоенцефалографічного дослідження і ультразвукового дуплексного сканування</b>                                                         | 80 |
| О.С. Гавриш, В.А. Кричківч<br><b>Скоротливий міокард ішемізованої зони лівого шлуночка при хронічній коронарній недостатності</b>                                                                                                          | 37 | О.В. Сияченко, А.К. Павлюченко, Л.В. Лукашенко, П.О. Сияченко<br><b>Фізико-хімічні властивості крові при офтальмопатіях у хворих на артрит</b>                                                                                                                                              | 87 |
| Е.Н. Мініна, І.Б. Куцевол<br><b>Вікові особливості кардіогемодинамічних модифікацій у жінок при терміновій адаптації до фізичного навантаження</b>                                                                                         | 44 | М.Я. Доценко, С.С. Боєв, І.О. Шехунова, Л.В. Герасименко, В.О. Дєдова<br><b>Зміна якості життя хворих з артеріальною гіпертензією та ознаками недиференційованої дисплазії сполучної тканини в процесі лікування</b>                                                                        | 92 |
| Г.А. Ігнатенко, А.О. Фаєрман, М.К. Пола, О.А. Фаєрман<br><b>Корекція порушень дифузійної здатності легень у хворих із серцевою недостатністю ішемічної етіології</b>                                                                       | 49 | <b>До дня народження Г.А. Ігнатенка</b>                                                                                                                                                                                                                                                     | 97 |

# СОДЕРЖАНИЕ

|                                                                                                                                                                                                                                                      |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| В.Б. Шатило, И.А. Антонюк-Щеглова, Э.Н. Бодак, В.А. Ищук, Е.В. Бондаренко, С.С. Наскалова<br><b>Комплексное корректирующее влияние мелатонина на проявления метаболического синдрома у больных пожилого возраста</b>                                 | 5  | М.А. Орынчак, О.М. Шеремета<br><b>Неблагоприятные факторы тяжести течения сердечной недостаточности у больных с артериальной гипертензией</b>                                                                                                                                                                      | 52 |
| В.Н. Середюк<br><b>Роль васкулоэндотелиального фактора роста в декомпенсации хронического легочного сердца: в фокусе сочетанное применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II</b>                 | 13 | С.В. Валуева<br><b>Украинский регистр «STIMUL»: результаты однолетнего наблюдения за пациентами, перенесшими Q-инфаркт миокарда</b>                                                                                                                                                                                | 57 |
| И.И. Топчий, А.Б. Тверетинов, Е.Н. Щенявская, А.Н. Кириенко<br><b>Антиоксидантный потенциал и функционально-морфологические показатели эндотелия у больных с хроническим гломерулонефритом в процессе лечения</b>                                    | 19 | Е.В. Бондаренко<br><b>Дисфункция эндотелия у пациентов пожилого возраста с гипертонической болезнью и инсулинорезистентностью и участие пинеальной железы в развитии этих нарушений</b>                                                                                                                            | 63 |
| Е.М. Радченко, О.Я. Королюк<br><b>Диуретики и углеводный метаболизм: проспективное наблюдение</b>                                                                                                                                                    | 24 | Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, А.В. Башкирцев<br><b>Динамика клинических проявлений и циркадного профиля артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующей ишемической болезнью сердца</b>                                                                                               | 68 |
| И.А. Плеш, Л.И. Гайдич<br><b>Компрессионно-декомпрессионная проба у больных с эссенциальной гипертензией II стадии: диагностическая оценка</b>                                                                                                       | 27 | А.М. Христофорова, Л.М. Ена<br><b>Влияние триметазидина в составе комплексной гемодинамической терапии на циркадные ритмы артериального давления и степень прессорных реакций во время физического стресса у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией и сопутствующей ишемической болезнью сердца</b> | 73 |
| О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, Ю.В. Гавалко, С.С. Наскалова, О.Н. Гриб, Э.Н. Бодак<br><b>Региональные особенности желудочного кровотока и агрегационная активность тромбоцитов у здоровых и больных людей пожилого возраста с хроническим гастритом</b> | 31 | О.В. Коркушко, С.М. Кузнецова, Ф.В. Юрченко, Е.Д. Осьмак<br><b>Возрастные особенности церебральной гемодинамики в условиях нормобарической гипоксии по данным реоэнцефалографического исследования и ультразвукового дуплексного сканирования</b>                                                                  | 80 |
| А.С. Гавриш, В.А. Кричевич<br><b>Сократительный миокард ишемизированной зоны левого желудочка при хронической коронарной недостаточности</b>                                                                                                         | 37 | О.В. Синяченко, А.К. Павлюченко, Л.В. Лукашенко, П.О. Синяченко<br><b>Физико-химические свойства крови при офтальмопатиях у больных с артритом</b>                                                                                                                                                                 | 87 |
| Е.Н. Минина, И.Б. Куцевол<br><b>Возрастные особенности кардиогемодинамических модификаций у женщин при срочной адаптации к физической нагрузке</b>                                                                                                   | 44 | Н.Я. Доценко, С.С. Боев, И.А. Шехунова, Л.В. Герасименко, В.О. Дедова<br><b>Изменение качества жизни больных с артериальной гипертензией и признаками недифференцированной дисплазии соединительной ткани в процессе лечения</b>                                                                                   | 92 |
| Г.А. Игнатенко, А.А. Фаерман, М.К. Пола, А.А. Фаерман<br><b>Коррекция нарушений диффузионной способности легких у больных с сердечной недостаточностью ишемической этиологии</b>                                                                     | 49 | <b>Ко дню рождения Г.А. Игнатенко</b>                                                                                                                                                                                                                                                                              | 97 |

# CONTENTS

|                                                                                                                                                                                                                                  |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| V.B. Shatylo, I.A. Antoniuk-Shcheglova, E.M. Bodak, V.O. Ishchuk, O.V. Bondarenko, S.S. Nascalova<br><b>Complex corrective influence of melatonin on metabolic syndrome s in elderly people</b>                                  | 5  | M.A. Orynychak, A.M. Sheremeta<br><b>Unfavorable factors of heart failure in patients with hypertensive disease</b>                                                                                                                                                              | 52 |
| V.N. Seredyuk<br><b>Role of vascular-endothelial growth factor in decompensation of chronic pulmonary heart disease: combined use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers</b>           | 13 | S.V. Valueva<br><b>Ukrainian STIMUL Registry: Results of one-year follow-up after myocardial infarction with ST segment elevation</b>                                                                                                                                            | 57 |
| I.I. Topchii, A.B. Tveretinov, E.N. Schenyavskaya, A.N. Kirienko<br><b>Potential of antioxidants and functional-morphological indicators of the endothelium in the patients with chronic glomerulonephritis during treatment</b> | 19 | E.V. Bondarenko<br><b>Endothelial dysfunction in elderly patients with arterial hypertensive disease and insulin resistance: role of epiphysis function in the development of these factors</b>                                                                                  | 63 |
| O.M. Radchenko, O.Ya. Korolyuk<br><b>Diuretics and carbohydrate metabolism: prospective study</b>                                                                                                                                | 24 | G.A. Ignatenko, I.V. Mukhin, A.V. Bashkirtsev<br><b>Dynamics of clinical symptoms and circadian blood pressure in hypertensive patients with coronary heart disease</b>                                                                                                          | 68 |
| I.A. Plesh, L.I. Haydysh<br><b>Compression-decompression test in the patients with the second stage of essential hypertension: diagnostic evaluation</b>                                                                         | 27 | G.M. Khrystoforova, L.M. Yena<br><b>Effects of Trimetazidin as part of haemodynamic-metabolic therapy on circadian blood pressure rhythm and pressure reactions during exercise stress in elderly patients with arterial hypertension associated with ischemic heart disease</b> | 73 |
| O.V. Korkushko, V.B. Shatilo, Yu.V. Gavalko, S.S. Naskalova, O.M. Gryb, E.M. Bodak<br><b>Gastric blood flow and platelet aggregation in healthy elderly and patients with chronic gastritis: regional characteristics</b>        | 31 | O.V. Korkushko, S.M. Kuznetsova, F.V. Yurchenko, E.D. Osmak<br><b>Age-related characteristics of cerebral hemodynamics in normobaric hypoxia: rheoencephalography and duplex ultrasonography data</b>                                                                            | 80 |
| A.S. Gavrysh, V.A. Krichkevich<br><b>Contractile myocardium in ischemic changes zone of the left ventricle in patients with chronic coronary insufficiency</b>                                                                   | 37 | O.V. Syniachenko, A.K. Pavlyuchenko, L.V. Lukashenko, P.O. Syniachenko<br><b>Physico-chemical properties of the blood at oculopathy in patients with arthritis</b>                                                                                                               | 87 |
| E.N. Minina, I.B. Kutsevol<br><b>Cardiohemodynamic modifications in women with urgent adaptation to physical activity: age peculiarities</b>                                                                                     | 44 | N.Ya. Dotsenko, S.S. Boev, I.A. Shekhunova, L.V. Gerasimenko, V.O. Dedova<br><b>Change of life quality in patients with arterial hypertension and undifferentiated connective tissue dysplasia during treatment</b>                                                              | 92 |
| G.A. Ignatenko, A.O. Fayerman, M.K. Pola, O.A. Fayerman<br><b>Correction of lung diffusion capacity in patients with heart failure of ischemic etiology</b>                                                                      | 49 | <b>For birthday G.A. Ignatenko</b>                                                                                                                                                                                                                                               | 97 |

УДК 612.826.33.018.2:616.379-008.64:612.67

**В.Б. Шатило, І.А. Антонюк-Щеглова, Е.М. Бодак, В.О. Іщук, О.В. Бондаренко, С.С. Наскалова***Державна установа «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ*

# Комплексний коригувальний вплив мелатоніну на прояви метаболічного синдрому у хворих похилого віку

## АНОТАЦІЯ

Комплексний вплив мелатоніну щодо усунення метаболічних порушень вивчено у 22 хворих похилого віку ( $66,7 \pm 1,8$  року) з метаболічним синдромом (МС) без цукрового діабету 2-го типу. Визначено вплив мелатоніну на вуглеводний і ліпідний обмін, функціональний стан ендотелію та в'язкість крові. Застосування мелатоніну у хворих похилого віку з МС сприяло покращанню вуглеводного обміну: зниженню рівня глюкози натще і особливо через 2 год після глюкозотолерантного тесту, а також статистично достовірному зменшенню площі під кривою глюкози. Завдяки застосуванню мелатоніну у 53% хворих з порушеною толерантністю до глюкози нормалізувався стан вуглеводного обміну, достовірно знизився рівень загального холестерину і тригліцеридів, покращились показники функції ендотелію (достовірне збільшення об'ємної швидкості шкірного кровотоку на піку реактивної гіперемії) та реологічних властивостей крові (достовірне зменшення в'язкості крові на всіх швидкостях зсуву і зростання індексу деформованості еритроцитів).

Отже, мелатонін доцільно застосовувати для комплексної корекції різних проявів МС у хворих похилого віку.

## Ключові слова:

*метаболічний синдром, епіфіз, мелатонін, похилій вік.*

Метаболічні порушення, зокрема такі, як інсулінорезистентність (ІР), гіперінсулінемія, порушення толерантності до вуглеводів, абдомінальний тип ожиріння та дисліпідемія, значно частіше виявляють у людей похилого віку. Цьому сприяють зумовлені старінням зміни нейроендокринної регуляції, вуглеводного та ліпідного обміну. Наявність дисметаболічних чинників багатократно підвищує загальний ризик розвитку атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, атеросклерозу церебральних та периферичних артерій, гіпертонічної хвороби (ГХ) і цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, а за наявності цих захворювань зумовлює їхній несприятливий перебіг (інфаркт міокарда, інсульт тощо) або ж раптову смерть [11, 22]. Тому виявлення та усунення метаболічних порушень мають важливе клінічне значення.

Однією з причин метаболічного синдрому (МС) може бути дефіцит мелатоніну в організмі [1, 16]. В експериментах на тваринах встановлено, що відсутність або недостатність секреції мелатоніну епіфізом виступає передумовою розвитку таких станів, як ІР, гіперінсулінемія, порушення толерантності до глюкози (ПТГ), дисліпідемія, артеріальна гіпертензія (АГ), які є головними компонентами МС [6, 12, 21].

Для корекції основних проявів МС необхідно призначати декілька груп препаратів: гіпотензивні (інгібітори АПФ, блокатори рецепторів до ангіотензину II, блокатори кальцієвих каналів,  $\alpha$ -адреноблокатори, селективні  $\beta$ -адреноблокатори), ліпідознижувальні (статици, фібрати), лікарські засоби для усунення порушень вуглеводного обміну, зокрема метформін тощо. У хворих похилого віку з поліморбідністю одночасний і тривалий прийом великої кількості ліків призводить до поліпрагмазії. Це зумовлює розвиток побічних ефектів, негативно впливає на функцію печінки і нирок, знижує якість життя пацієнтів, а, окрім того, є високовартісним, внаслідок чого тривале комплексне лікування доступне не всім хворим з МС. Тому пошук лікарських засобів із комплексною дією має важливе значення.

Результати наших попередніх досліджень дали підставу для обґрунтованих рекомендацій пацієнтам з ГХ щодо застосування мелатоніну з метою лікування порушень сну, підвищення стійкості організму в умовах емоційного стресу, посилення ефективності антигіпертензивних препаратів [4].

З літературних джерел відомо про ефективне застосування мелатоніну для усунення порушень ліпідного і

вуглеводного обміну, АГ та інших проявів МС як у тварин, так і у людей [19, 20]. Однак питання щодо призначення мелатоніну для комплексної корекції проявів МС у віковому аспекті в літературі висвітлено недостатньо, що і обумовило проведення даного дослідження.

### Матеріали і методи дослідження

Комплексний вплив мелатоніну з метою усунення метаболічних порушень вивчено у 22 хворих похилого віку ( $66,7 \pm 1,8$  року) з МС без ЦД 2-го типу. Своє добровільне рішення на участь у дослідженні пацієнти підтверджували підписом у формі інформованої згоди, яка була розглянута і ухвалена на засіданні комітету з медичної етики ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України».

МС діагностували за наявності 3 або більше критеріїв, рекомендованих АТР ІІІ (2001 р.): 1) окружність тілії у чоловіків більше 102 см і у жінок – більше 88 см; 2) рівень тригліцеридів (ТГ)  $>1,7$  ммоль/л; 3) рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) у чоловіків нижче 1,03 ммоль/л і у жінок – нижче 1,29 ммоль/л; 4) артеріальний тиск (АТ)  $>130/85$  мм рт. ст. і 5) рівень глюкози в плазмі крові натще  $>6,1$  ммоль/л [3].

Для дослідження вуглеводного обміну в усіх пацієнтів визначали рівень глюкози і інсуліну в плазмі крові натще і за даними стандартного перорального глюкозотолерантного тесту (ГТТ). Концентрацію глюкози визначали за глюкозооксидазним методом, рівень інсуліну, кортизолу і лептину – за допомогою аналізатора Multiscan EX (Labsystems, Фінляндія) імуноферментним методом з використанням наборів ELISA (Німеччина) фірми DRG.

Відповідно до рекомендацій ВООЗ (1999 р.) толерантність до глюкози вважали нормальною, якщо рівень глюкози в плазмі венозної крові натще був нижче 6,1 ммоль/л, а через 2 год після стандартного ГТТ – нижче 7,8 ммоль/л. Якщо рівень глюкози через 2 год після ГТТ перебував у межах від 7,8 до 11,1 ммоль/л, то цей стан класифікували як ПТГ.

Для визначення ІР використовували індекс НОМА-ІР (Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance), який вираховували за формулою:

$$\text{НОМА-ІР} = (\text{глюкоза в плазмі крові натще, ммоль/л} \cdot \text{інсулін в плазмі крові натще, мкМО/мл}) / 22,5.$$

ІР констатували при значенні індексу НОМА  $>2,77$ .

В якості критерію сумарної відповіді на стандартний ГТТ розраховували показники площі під інсуліновою кривою та площі під кривою глюкози. Розрахунок цих показників проводили за формулами Н. Seltzer та співавт. [26]:

$$\text{ППКГ} = 1/2(\Gamma_0 - \Gamma_{60}) \cdot 60 + \Gamma_{60} \cdot 60 + 1/2(\Gamma_{60} - \Gamma_{120}) \cdot 60 + \Gamma_{120} \cdot 60 \text{ (ммоль/л за 1 хв)},$$

де ППКГ – площа під кривою глюкози,  $\Gamma_0$  – рівень глюкози натще,  $\Gamma_{60}$ ,  $\Gamma_{120}$  – рівні глюкози на 60-й та 120-й хвилині ГТТ;

$$\text{ППКІ} = 1/2(I_0 - I_{60}) \cdot 60 + I_{60} \cdot 60 + 1/2(I_{60} - I_{120}) \cdot 60 + I_{120} \cdot 60, \text{ мкОД/мл за 1 хв},$$

де ППКІ – площа під кривою інсуліну,  $I_0$  – рівень інсуліну натще,  $I_{60}$ ,  $I_{120}$  – рівні інсуліну на 60-й та 120-й хвилині ГТТ.

Визначення функціональної активності  $\beta$ -клітин (ФАБ) підшлункової залози проводили за формулою, запропонованою D.M. Matthews і співавт. [14]:

$$\text{ФАБ } 20\text{-ІРІ плазми крові (мкОД/мл)} \\ \text{глікемія натще (ммоль/л)} - 3,5.$$

Для оцінки стану ліпідного обміну визначали рівень загального ХС (ЗХС), ХС ЛПВЩ, холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) і ТГ у сироватці крові за стандартними біохімічними методиками.

Оскільки ІР, яка є пусковим механізмом формування МС, крім метаболічних порушень також призводить до дисфункції ендотелію, внутрішньосудинного запалення, гіперкоагуляції, підвищення симпатичної активності, АГ тощо [8, 13], вивчено вплив мелатоніну на стан судинорухової функції, АТ, в'язкість крові та агрегаційну здатність еритроцитів.

В'язкість крові визначали за допомогою ротаційного віскозиметра «АКР-2» (Росія) при швидкостях зсуву  $10\text{--}200 \text{ с}^{-1}$ . Агрегаційну здатність та деформованість еритроцитів вивчали за допомогою ротаційного віскозиметра «АКР-2» (Росія) при швидкостях зсуву  $10\text{--}200 \text{ с}^{-1}$  з розрахунком індексу деформування (ІДЕ) та індексу агрегації еритроцитів (ІАЕ). ІДЕ розраховували як співвідношення показника в'язкості крові при швидкості зсуву  $100 \text{ с}^{-1}$  та при швидкості зсуву  $200 \text{ с}^{-1}$ , ІАЕ – як співвідношення показника в'язкості крові при швидкості зсуву  $20 \text{ с}^{-1}$  та в'язкості крові при швидкості зсуву  $100 \text{ с}^{-1}$ .

Для оцінки показників функції ендотелію вивчали зміни об'ємної швидкості шкірного кровотоку (ОШШК) за даними проби з перетисканням плечової артерії (реактивна гіперемія). ОШШК визначали за допомогою двоканального лазерного доплерівського флоуметра BLF-21D (компанія «Transonic Systems Inc.», США). Вимірювання кровотоку проводили в ділянці середньої третини внутрішньої поверхні передпліччя.

Функціональний стан ендотелію мікросудин визначали за такою методикою: спочатку вимірювали ОШШК у вихідному стані (ОШШКвих) [5], потім проводили функціональну пробу із реактивною гіперемією, для створення якої протягом 3 хв перетискали судини плеча манжетом, у якій тиск перевищував рівень систолічного АТ (САТ) обстежуваного на 50 мм рт. ст. Після відновлення кровотоку (припинення перетискання) відзначали збільшення кровопостачання тканин внаслідок вазодилатації, зумовленої виділенням ендотелієм мікросудин азоту оксиду. В цей період вираховували показники максимальної ОШШК (ОШШКмакс) та тривалість періоду відновлення ОШШК до початкових значень (твідн). Чим вищі були обидва показники, тим кращий функціональний стан ендотелію мікросудин.

АТ вимірювали з використанням системи добового моніторингу АТ (ДМАТ) «АВРМ-04» (фірма «Meditech», Угорщина). Аналізуючи дані ДМАТ, оцінювали середні

значення, добовий профіль та варіабельність АТ. Вираховували середній САТ та середній діастолічний АТ (ДАТ) за добу, а також середній САТ та ДАТ окремо за денний та нічний періоди.

Після обстеження пацієнтам призначали мелатонін в дозі 3 мг увечері за 1 год до сну впродовж 1 міс.

За результатами попередньої обробки даних виявлено їхній нормальний розподіл, що дозволило використовувати параметричні методи. Розраховували середні арифметичні і похибку середнього. Статистичну значущість результатів оцінювали за критерієм Крамера–Уелча.

### Результати дослідження та їх обговорення

Серед критеріїв МС найчастіше виявляли такі (у міру спадання): 1) АТ >130/>85 мм рт. ст.; 2) рівень глюкози в плазмі крові натще >6,1 ммоль/л; 3) рівень ТГ >1,7 ммоль/л; 4) окружність талії у чоловіків більше 102 см і у жінок більше 88 см; 5) рівень ХС ЛПВЩ у чоловіків нижче 1,03 ммоль/л і у жінок нижче 1,29 ммоль/л (табл. 1).

Таблиця 1

#### Частота виявлення критеріїв МС в обстежених, %

| Критерій МС                                                                                                                                                            | Усі хворі (n=22) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Абдомінальний тип ожиріння (окружність талії більше 102 см у чоловіків або більше 88 см у жінок)                                                                       | 73               |
| Порушення вуглеводного обміну:<br>– рівень глюкози в плазмі крові натще >6,1 ммоль/л;<br>– рівень глюкози в плазмі крові через 2 год після ГТТ від 7,8 до 11,1 ммоль/л | 82<br>77         |
| Дисліпідемія:<br>– рівень ТГ понад 1,7 ммоль/л;<br>– вміст ХС ЛПВЩ нижче 1,03 ммоль/л у чоловіків або нижче 1,29 ммоль/л у жінок                                       | 77<br>55         |
| АТ >130/>85 мм рт. ст.                                                                                                                                                 | 91               |

Перед початком прийому мелатоніну у 19 (86,4%) хворих похилого віку з МС були діагновані порушення вуглеводного обміну, які проявлялись гіперглікемією натщесерце у 18 пацієнтів та рівнем глюкози в плазмі крові через 2 год після ГТТ від 7,8 до 11,1 ммоль/л – у 17. Тільки у 3 пацієнтів у вихідному стані не було порушень вуглеводного обміну.

В цілому в групі курсове застосування мелатоніну сприяло достовірному зниженню рівня глюкози натще і через 2 год після стандартного ГТТ (табл. 2). Це зумовило статистично значуще зменшення інтегрального показника глікемії – площі під кривою глюкози, а також тенденцію до зменшення індексу НОМА. В цілому в групі достовірних змін рівня інсуліну як натще, так і під час навантаження глюкозою під впливом мелатоніну не відзначено.

Для оцінки впливу мелатоніну на показники вуглеводного обміну хворих розділили на підгрупи: із нормальним (менше 2,77 ум. од.) та підвищеним індексом НОМА (понад 2,77 ум. од.), що свідчить про наявність резистентності периферичних тканин до інсуліну (табл. 3).

Таблиця 2

#### Показники вуглеводного обміну та їх зміни під впливом курсового прийому мелатоніну у хворих похилого віку з МС без ЦД 2-го типу

| Показник                               | До лікування | Зміни під впливом мелатоніну |
|----------------------------------------|--------------|------------------------------|
| Рівень глюкози в плазмі крові, ммоль/л |              |                              |
| натще                                  | 6,9±0,2      | -0,36±0,17*                  |
| 60-та хвилина після ГТТ                | 11,7±0,6     | -0,31±0,55                   |
| 120-та хвилина після ГТТ               | 8,7±0,3      | -1,01±0,33*                  |
| ППКГ, ммоль/л за 1 хв                  | 991±31       | -162±48*                     |
| Інсулін в плазмі крові, мкМО/мл        |              |                              |
| натще                                  | 8,7±1,2      | -2,23±1,72                   |
| 60-та хвилина після ГТТ                | 50,5±7,3     | -9,46±9,68                   |
| 120-та хвилина після ГТТ               | 42,5±10,1    | -7,29±15,36                  |
| ППКІ, мкОД/мл за 1 хв                  | 4063±887     | -861±1155                    |
| Індекс НОМА-IR, ум. од.                | 2,55±0,43    | -0,71±0,45                   |
| Індекс ФАБ                             | 50,6±6,4     | -1,7±10,4                    |

**Примітка.** Тут і в табл. 4–6: \* – вірогідність змін під впливом лікування ( $p < 0,05$ ).

Перед призначенням мелатоніну у хворих 2-ї підгрупи були статистично вищими рівень інсуліну в плазмі крові натще ( $12,75 \pm 1,9$  мкМО/мл проти  $5,46 \pm 0,8$  мкМО/мл в 1-й підгрупі) та індекс НОМА ( $4,22 \pm 0,72$  ум. од. проти  $1,61 \pm 0,24$  ум. од. відповідно). Рівень інсуліну в цій підгрупі свідчив про наявність гіперінсулінемії.

Під впливом мелатоніну у хворих 1-ї підгрупи без ІР не відбулось змін рівня інсуліну та глюкози в плазмі крові натще та індексу НОМА. У них спостерігали тільки статистично достовірне зниження рівня глюкози через 2 год після ГТТ, що призвело до вірогідного зменшення величини площі під кривою глюкози. В той же час у хворих 2-ї підгрупи спостерігали вірогідне зниження рівня глюкози як натще на ( $0,84 \pm 0,27$ ), так і через 2 год після ГТТ на ( $1,16 \pm 0,51$ ) ммоль/л, а також індексу НОМА на ( $1,65 \pm 0,29$  ум. од.). Індекс НОМА знизився у 6 (67%) з 9 хворих з ІР. Незважаючи на відсутність статистично значущих змін рівня інсуліну під впливом мелатоніну, спостерігалась тенденція до його зниження як натще, так і після ГТТ.

До лікування у пацієнтів з ІР індекс ФАБ був достовірно вищим, ніж у пацієнтів без ІР, що свідчить про їхнє напружене функціонування. Під впливом лікування мелатоніном цей показник достовірно знизився з  $68,17 \pm 10,52$  до  $38,23 \pm 6,57$  ( $p < 0,05$ ), що свідчить про модульовальний вплив мелатоніну на продукцію інсуліну бета-клітинами підшлункової залози.

Як зазначено вище, до початку застосування мелатоніну у 17 (77%) із 22 хворих з МС було діагновано порушену толерантність до вуглеводів, оскільки через 2 год після ГТТ рівень глюкози у них перевищував 7,8 ммоль/л. Після курсового застосування мелатоніну у

Таблиця 3

Зміни показників вуглеводного обміну під впливом мелатоніну у хворих похилого віку без/із ІР ( $M \pm m$ )

| Показник                               | Підгрупа з індексом НОМА менше 2,77 ум. од. (n=10) |                             | Підгрупа з індексом НОМА понад 2,77 ум. од. (n=9) |                             |
|----------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------|
|                                        | До лікування                                       | Зміни під впливом лікування | До лікування                                      | Зміни під впливом лікування |
| Рівень глюкози в плазмі крові, ммоль/л |                                                    |                             |                                                   |                             |
| натще                                  | 6,7 $\pm$ 0,2                                      | -0,25 $\pm$ 0,17            | 6,9 $\pm$ 0,3                                     | -0,84 $\pm$ 0,27*           |
| 60-та хвилина після ГТТ                | 12,0 $\pm$ 1,12                                    | -0,6 $\pm$ 1,03             | 12,2 $\pm$ 0,7                                    | -0,33 $\pm$ 1,01            |
| 120-та хвилина після ГТТ               | 9,2 $\pm$ 0,34                                     | -1,23 $\pm$ 0,6*            | 9,2 $\pm$ 0,4                                     | -1,16 $\pm$ 0,51*           |
| ППКГ, ммоль/л за 1 хв                  | 1026 $\pm$ 32                                      | -118 $\pm$ 55*              | 1052 $\pm$ 36                                     | -128 $\pm$ 68*              |
| Інсулін в плазмі крові, мкМО/мл        |                                                    |                             |                                                   |                             |
| натще                                  | 5,5 $\pm$ 0,8                                      | 0,89 $\pm$ 2,01             | 12,5 $\pm$ 1,9 <sup>#</sup>                       | -3,01 $\pm$ 3,95            |
| 60-та хвилина після ГТТ                | 37,4 $\pm$ 1,1                                     | -1,06 $\pm$ 7,3             | 72,1 $\pm$ 12,2 <sup>#</sup>                      | -14,27 $\pm$ 8,3            |
| 120-та хвилина після ГТТ               | 51,4 $\pm$ 19,8                                    | -18,4 $\pm$ 23,2            | 43,2 $\pm$ 10,3                                   | -7,2 $\pm$ 5,42             |
| ППКІ, мкОД/мл за 1 хв                  | 4790 $\pm$ 1792                                    | -1629 $\pm$ 2123            | 4281 $\pm$ 921                                    | -786 $\pm$ 470              |
| Індекс НОМА-ІР, ум.од.                 | 1,61 $\pm$ 0,24                                    | -0,22 $\pm$ 0,6             | 4,22 $\pm$ 0,72 <sup>#</sup>                      | -1,65 $\pm$ 0,29*           |
| Індекс ФАБ                             | 36,9 $\pm$ 8,6                                     | 7,5 $\pm$ 16,37             | 68,2 $\pm$ 10,5 <sup>#</sup>                      | -20,23 $\pm$ 9,54*          |

Примітки: \* – вірогідність змін під впливом лікування ( $p < 0,05$ ); # – вірогідність різниці між групами до лікування ( $p < 0,05$ ).

9 (53%) пацієнтів цієї групи толерантність до глюкози нормалізувалась.

Таким чином, у хворих похилого віку з МС застосування мелатоніну справляє нормалізуючий вплив на порушені показники вуглеводного обміну (зниження рівня інсуліну, глюкози та індексу НОМА).

Окрім впливу мелатоніну через власні рецептори на секрецію інсуліну підшлунковою залозою і чутливість периферійних тканин до інсуліну, в літературі є дані щодо опосередкованого впливу мелатоніну на ці процеси.

Загально визнаною є роль в регуляції чутливості периферійних тканин до інсуліну соматотропного гормону, інсуліноподібного фактору росту-1, андрогенів та кортикостероїдних гормонів [10, 24, 27]. Відомо, що надлишок глюкокортикоїдів часто призводить до ожиріння, ІР, ПТГ та АГ [24]. В основі механізму розвитку ІР за підвищеного рівня кортизолу лежить глюкокортикоїдозалежне зниження чутливості 11-бета-гідроксистероїддегідрогенази, яка здійснює внутрішньоклітинний синтез активного кортизолу з неактивного кортизону. В свою чергу внутрішньоклітинне зниження рівня кортизолу в тканинах-мішенях послаблює стимулювальний вплив інсуліну на транспорт глюкози в ці клітини.

Беручи до уваги, що надлишок кортизолу часто спричиняє ІР, можна припустити, що достовірне зниження рівня кортизолу після курсового застосування мелатоніну сприяє підвищенню чутливості тканин до інсуліну (рис. 1).

Підвищений рівень лептину в плазмі крові можна розглядати як додатковий маркер резистентності тканин до інсуліну, тому достовірне зниження рівня лептину під впливом лікування мелатоніном у хворих з МС ще раз підтверджує факт його позитивного впливу на чутливість

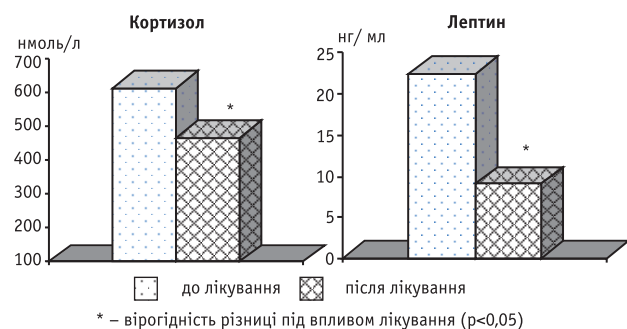


Рис. 1. Зміни рівня кортизолу і лептину в плазмі крові під впливом мелатоніну у хворих похилого віку з МС без ЦД 2-го типу

периферійних тканин до інсуліну [17]. Це узгоджується з даними експериментальних робіт, в яких також встановлено, що введення мелатоніну в низьких дозах самцям щурів зумовлює зменшення маси тіла, кількості жиру в абдомінальній області та зниження рівня лептину в плазмі крові [23].

Важливим діагностичним критерієм МС є дисліпідемія, яку вважають чинником підвищеного ризику розвитку атеросклерозу. Доведено, що в основі патогенезу дисліпідемії у хворих з МС лежить ІР [15]. ІР та стан гіперінсулінемії при МС спричиняють посилення ліполізу в жирових депо, підвищення концентрації вільних жирних кислот у крові та зниження активності ліпопротеїнази. Внаслідок цього посилюється синтез ТГ у печінці, підвищується вміст у крові ЛПДНЩ. З кількісних змін ліпопротеїдів найбільш характерними є підвищення рівня ТГ і ЛПДНЩ, які є основними носіями ТГ, а також зниження рівня ХС ЛПВЩ.

Крім позитивного впливу на показники вуглеводного обміну, застосування мелатоніну зумовило сприятливі

зміни ліпідного обміну у хворих похилого віку з МС. Зокрема, курсовий прийом мелатоніну сприяв статистично значущому зниженню рівня ЗХС і ТГ (табл. 4).

Таблиця 4

**Показники ліпідного спектра сироватки крові та їхні зміни під впливом курсового застосування мелатоніну у хворих похилого віку з МС без ЦД 2-го типу**

| Показник                      | До лікування | Зміни під впливом мелатоніну |
|-------------------------------|--------------|------------------------------|
| ЗХС, ммоль/л                  | 6,43±0,28    | -0,55±0,24*                  |
| ТГ, ммоль/л                   | 2,18±0,13    | -0,38±0,15*                  |
| ХС ЛПВГ, ммоль/л              | 1,26±0,04    | -0,06±0,06                   |
| ХС ЛПНГ, ммоль/л              | 4,21±0,25    | -0,33±0,23                   |
| Індекс атерогенності, ум. од. | 4,15±0,2     | 0,06±0,3                     |

При МС в результаті глікування білків і, зокрема, гемоглобіну, порушуються реологічні параметри крові: знижуються еластичність та рухливість еритроцитів, підвищуються агрегаційна активність тромбоцитів та в'язкість крові [8].

Під впливом курсового прийому мелатоніну у хворих похилого віку з МС покращились реологічні властивості крові (табл. 5), про що свідчить статистично значуще зниження в'язкості крові на всіх швидкостях зсуву і зростання індексу деформованості еритроцитів.

Таблиця 5

**В'язкість крові, індекс агрегації та індекс деформованості еритроцитів та їхні зміни під впливом курсового застосування мелатоніну у хворих похилого віку з МС без ЦД 2-го типу**

| Показник        |                     | До лікування         | Зміни під впливом мелатоніну |
|-----------------|---------------------|----------------------|------------------------------|
|                 |                     | В'язкість крові, сПЗ |                              |
| Швидкість зсуву | 200 с <sup>-1</sup> | 3,8±0,1              | -0,39±0,14*                  |
|                 | 100 с <sup>-1</sup> | 3,9±0,1              | -0,38±0,15*                  |
|                 | 50 с <sup>-1</sup>  | 4,3±0,1              | -0,44±0,16*                  |
|                 | 20 с <sup>-1</sup>  | 4,6±0,2              | -0,50±0,18*                  |
|                 | 10 с <sup>-1</sup>  | 4,8±0,2              | -0,51±0,18*                  |
| ІАЕ, ум. од.    |                     | 1,16±0,01            | -0,01±0,01                   |
| ІДЕ, ум. од.    |                     | 1,04±0,0             | 0,01±0,00*                   |

У багатьох дослідженнях доведено, що при ІР розвивається дисфункція ендотелію, яка є наслідком дії таких чинників, як гіперглікемія, АГ і дисліпідемія. При гіперглікемії в ендотеліальних клітинах активується фермент протеїнкіназа-С, яка збільшує проникність ендотеліоцитів для білків і порушує ендотелійзалежну релаксацію судин. Крім того, гіперглікемія активує процеси перекисного окиснення, продукти якого пригнічують вазодилатуючу функцію ендотелію. При АГ підвищений механічний тиск на стінки судин призводить до порушення

архітектури ендотеліальних клітин, підвищення їхньої проникності для альбумінів, посилення секреції судинозвужуючого ендотеліну-1, ремоделювання стінок судин. Дисліпідемія зумовлює зростання експресії адгезивних молекул на поверхні ендотеліальних клітин, що дає початок формуванню атеросклерозу [9, 25].

Дисфункція ендотелію є однією із основних патогенетичних ланок формування АГ, яка є одним із критеріїв МС. Це обґрунтовує необхідність корекції вказаних порушень при лікуванні хворих похилого віку з МС.

Як засвідчили попередні експериментальні дослідження, судинорозширюючий ефект мелатоніну значною мірою опосередкований його стимулювальним впливом на власні МТ-1 рецептори в ендотелії та продукцію азоту оксиду [18].

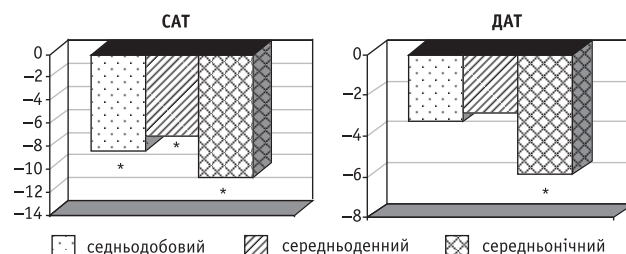
Результати нашого дослідження показали, що під впливом курсового застосування мелатоніну достовірно покращились показники функції ендотелію, зокрема збільшилась ОШШК в спокої та після проби з перетискуванням плечової артерії (реактивна гіперемія) (табл. 6).

Таблиця 6

**Показники ОШШК та їхні зміни під впливом курсового застосування мелатоніну у хворих похилого віку з МС без ЦД 2-го типу**

| Показник                                                          | До лікування | Зміни під впливом мелатоніну |
|-------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------|
| ОШШК у стані спокою, мл/хв на 100 г тканини                       | 0,95±0,06    | 0,19±0,1*                    |
| ОШШК <sub>макс</sub> на піку реактивної гіперемії, мл/хв на 100 г | 5,51±0,36    | 1,31±0,66*                   |
| Час відновлення ОШШК до початкового рівня, с                      | 102,4±9,2    | 8,98±19,38                   |

При застосуванні мелатоніну у цих хворих також знизилися середньодобовий (на 8,4±1,7 мм рт. ст.), середньоденний (на 7,1±1,9) мм рт. ст. і середньонічний (на 10,7±2,1 мм рт. ст.) САТ та середньонічний ДАТ (на 5,9±1,7 мм рт. ст.) (рис. 2).



**Рис. 2.** Зміни показників ДБАТ у хворих похилого віку з МС під впливом мелатоніну; \* – вірогідність різниці під впливом лікування ( $p < 0,05$ )

Отже, застосування мелатоніну у пацієнтів похилого віку з МС сприяло покращанню вуглеводного обміну, про що свідчить зниження рівня глюкози в крові натще і особливо через 2 год після ГТТ, а також статистично достовірно зменшення ППКГ. Застосування мелатоніну

нормалізувало толерантність до глюкози більше ніж у половини пацієнтів, у яких вона у вихідному стані була зниженою.

Л.О. Бондаренко і співавт. (2010) навели дані про нормалізуючий вплив мелатоніну на морфофункціональний стан  $\beta$ -клітин інсулярного апарату підшлункової залози [7]. Гістологічне вивчення структури підшлункової залози у кролів із МС після курсового введення мелатоніну показало суттєве поліпшення структури ендокринної частини підшлункової залози:  $\beta$ -клітини стали крупнішими, цитоплазма – прозорішою, а ядра – нормохромними. Через незначне збільшення розмірів щільність розташування клітин всередині острівців зросла.

Оскільки суттєвих змін у рівні інсуліну під впливом мелатоніну у хворих похилого віку з МС не виявлено, доцільно припустити, що зниження рівня глюкози в крові відбулося внаслідок підвищення чутливості периферичних тканин до інсуліну, а не за рахунок стимулювального впливу мелатоніну на секрецію інсуліну. Сприятливий вплив мелатоніну на функцію бета-клітин підшлункової залози відзначено у пацієнтів з ІР (індекс НОМА > 2,77), у яких застосування мелатоніну зменшило напруженість інсулярного апарату підшлункової залози, про що свідчить статистично значуще зменшення індексу ФАБ.

Наші результати щодо впливу мелатоніну на рівень кортизолу співпадають з даними інших авторів. Зокрема, Н.Д. Гончарова і співавт. (2007) встановили, що у старих приматів розвивається тенденція до гіперкортизолемії, яка може мати патогенетичне значення в розвитку при старінні відносної резистентності тканин до інсуліну і ПТГ [2]. Автори встановили, що мелатонін бере участь у регуляції продукції кортикостероїдів, що підтверджує непрямий вплив мелатоніну на функцію острівкового апарату підшлункової залози через його участь в регуляції продукції кортикостероїдів.

Застосування мелатоніну в якості комплексного препарату для усунення проявів МС було обґрунтовано результатами експериментального дослідження [7]. Автори встановили, що замісна терапія мелатоніном у кролів із індукованим МС одночасно суттєво зменшує прояви ожиріння, нормалізує АТ, покращує показники ліпідного спектра крові, знижує рівень глікемії натще, підвищує толерантність до глюкози, а також нормалізує морфофункціональний стан  $\beta$ -клітин інсулярного апарату підшлункової залози.

Результати клінічних досліджень також свідчать про доцільність застосування мелатоніну у хворих з МС. Так, М. Kozirog та співавт. (2010) визначили, що застосування мелатоніну в дозі 5 мг/добу протягом 2 міс у хворих з МС достовірно знижує САТ і ДАТ, рівень ХС ЛПНГ і значно покращує показники антиоксидантного захисту [20].

За нашими даними, застосування мелатоніну у хворих похилого віку з МС сприяло покращанню вуглеводного і ліпідного обміну, функції ендотелію, реологічних властивостей крові і зниженню АТ.

Отже, мелатонін доцільно застосовувати у хворих похилого віку для комплексного впливу на різні ланки МС.

### Список літератури

1. Баллюзек М.Ф. Роль мелатонина в развитии метаболического синдрома [Текст] / М.Ф. Баллюзек, Т.Н. Гриненко, Т.В. Кветная // Клини. медицина. – 2009. – № 6. – С. 26–30.
2. Гончарова Н.Д. Пинеальная железа и возрастная патология (механизмы и коррекция) / Н.Д. Гончарова, В.Х. Хавинсон, Б.А. Лапин. – СПб: Наука, 2007. – 168 с.
3. Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань: методичні рекомендації / Українська асоціація кардіологів і Українська асоціація ендокринологів; уклад.: О.І. Мітченко, В.В. Корпачев та ін. – К., 2009. – 29 с.
4. Застосування мелатоніну в гериатричній практиці / Коркушко О.В., Шатило В.Б., Антонюк-Щеглова І.А., Бондаренко О.В. // Метод. рекомендації МОЗ України. – К., 2010. – 23 с.
5. Коркушко О.В. Эндотелиальная дисфункция. Клинические аспекты проблемы / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневская // Кровообіг та гемостаз. – 2003. – № 2. – С. 4–15.
6. Кузьминова И.А. Динамика липидного спектра крови в условиях экспериментального гипопинеализма [Текст] / И.А. Кузьминова, Л.А. Бондаренко // Пробл. эндокрин. патологии. – 2006. – № 4. – С. 49–55.
7. Пат. 54869 UA, МПК (2009) А 61К 31/40, А 61Р 3/08 (2006.01). Спосіб корекції проявів метаболічного синдрому в експерименті / Л.О. Бондаренко, В.В. Полторак, Л.Ю. Сергієнко [та ін.] (UA); ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського» АМН України (UA). – № 2010 06583; заявл. 31.05.10; опубл. 25.11.10, Бюл. № 22. – 4 с.
8. Шилов А.М. Артериальная гипертония и реологические свойства крови // А.М. Шилов, М.В. Мельник. – М.: БАРС, 2005. – 206 с.
9. Association of oxidative stress, insulin resistance, and diabetes risk phenotypes: the Framingham Offspring Study / J.B. Meigs, M.G. Larson, C.X. Fox et al. // Diabetes Care. – 2007. – № 302. – P. 2529–2535.
10. Buffington C.K. Opposing actions of dehydroepiandrosterone and testosterone on insulin sensitivity in vivo and in vitro studies of hyperandrogenic females / C.K. Buffington, J.R. Givens, A.E. Kitabchi // Diabetes. – 1991. – Vol. 40. – P. 693–700.
11. Citrome L. Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease / L. Citrome // J. Psychopharmacol. – 2005. – Vol. 19, № 6. – P. 84–93.
12. Elevated blood pressure after pinealectomy in the rat / Vaughan G.M., Becker R., Allen J., Vaughan M. // J. Endocrinol. Invest. – 1979. – Vol. 2. – P. 281–286.
13. Endothelial dysfunction and diabetes: roles of hyperglycemia, impaired insulin signaling and obesity / W. Bakker, E.C. Eringa, P. Sipkema, V.W. van Hinsbergh // Cell Tissue Res. – 2009. – № 335. – P. 165–189.
14. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin

- concentrations in man / Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. [et al.] // *Diabetologia*. – 1985. – Vol. 28. – P. 412–419.
15. Hyperinsulinemia, hyperglycemia, and impaired hemostasis: the Framingham Offspring Study / Meigs J., Mittleman M. et al. // *JAMA*. – 2000. – Vol. 283. – P. 221–228.
  16. Impaired nocturnal synthesis of melatonin in patients with cardiac syndrome X [Text] / A. Altun, M. Yaprak [et al.] // *Neurosci. Lett.*. – 2002. – Vol. 327. – P. 143–145.
  17. Is fasting leptin associated with insulin resistance among nondiabetic individuals? The Miami Community Health Study / Donahue R.P., Prineas R.J., Donahue R.D. [et al.] // *Diabetes Care*. – 1999. – Vol. 22, N 7. – P. 1092–1096.
  18. Melatonin and nitric oxide: Two required antagonists for mitochondrial homeostasis / D. Acuna-Castroviejo, G. Escames, L.C. Lopez [et al.] // *Endocrine*. – 2005. – Vol. 27. – № 2. – P. 159–168.
  19. Melatonin effect on plasma adiponectin, leptin, insulin, glucose, triglycerides and cholesterol in normal and high fat-fed rats / Rios-Lugo M.J., Cano P., Jimenes-Ortega V. [et al.] // *J. Pineal Res.*. – 2010. Vol. 49 (4). – P. 342–348.
  20. Melatonin treatment improves blood pressure, lipid profile, and parameters of oxidative stress in patients with metabolic syndrome / Kozirog M., Poiwczak A.R., Duchnowicz P. [et al.] // *J. Pineal Res.*. – 2011. – Vol. 50 (3). – P. 261–266.
  21. Pinealectomy causes glucose intolerance and decreases adipose cell responsiveness to insulin in rats / Lima F.B., Machado U.F., Bartol I. [et al.] // *Am. J. Physiol.*. – 1998. – Vol. 275. – P. E934–E941.
  22. Proteinuria and metabolic syndrome as predictors of cardiovascular death in non-diabetic and type 2 diabetic men and women / Juutilainen A., Lehto S., Ronnema T. [et al.] // *Diabetologia*. – 2006. – Vol. 49. – P. 56–65.
  23. Puchalski S.S. Melatonin effects on metabolism independent of gonad function / S.S. Puchalski, J.N. Green, D.D. Rasmussen // *Endocrine*. – 2003. – Vol. 21, N 2. – P. 169–173.
  24. Regulation of glucocorticoid receptor alpha and beta isoforms and type I 11beta-hydroxy-steroiddehydrogenase expression in human skeletal muscle cells: a key role in the pathogenesis of insulin resistance? / Whorwood C.B., Donovan S.J., Wood P.J., Phillips D.I. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*. – 2001. – Vol. 86, N 5. – P. 2296–2308.
  25. Tong X. Targeting the redox regulation of SERCA in vascular physiology and disease / X. Tong, A. Evangelista, R.A. Cohen // *Curr Opin Pharmacol.*. – 2010. – Vol. 10, N 2. – P. 133–138.
  26. Tschritter O. Assessing the shape of the glucose curve during an oral glucose tolerance test / O. Tschritter, A. Fritsche, F. Shirkavand // *Diabetes Care*. – 2003. – Vol. 26. – P. 1026–1033.
  27. Yuen K.C.J. Impact of treatment with recombinant human GH and IGF-1 on visceral adipose tissue and glucose homeostasis in adults / K.C.J. Yuen, D.B. Dunger // *Growth hormone and IGF research*. – 2006. – Vol. 16. – P. 55–61.

### **Комплексное корригирующее влияние мелатонина на проявления метаболического синдрома у больных пожилого возраста**

В.Б. Шатило, И.А. Антонюк-Щеглова, Э.Н. Бодак, В.А. Ищук, Е.В. Бондаренко, С.С. Наскалова

**РЕЗЮМЕ.** Комплексное влияние мелатонина для устранения метаболических нарушений изучено у 22 больных пожилого возраста (66,7±1,8 года) с метаболическим синдромом (МС) без сахарного диабета 2-го типа. Определено влияние мелатонина на углеводный и липидный обмен, функциональное состояние эндотелия и вязкость крови.

Применение мелатонина у больных пожилого возраста с МС способствовало улучшению углеводного обмена: снижению уровня глюкозы в крови натощак и особенно через 2 ч после глюкозотолерантного теста, а также статистически достоверному уменьшению площади под кривой глюкозы. Благодаря применению мелатонина у 53% больных с нарушенной толерантностью к глюкозе нормализовалось состояние углеводного обмена, достоверно снизился уровень общего холестерина и триглицеридов, улучшились показатели функции эндотелия (достоверное увеличение объемной скорости кожного кровотока на пике реактивной гиперемии) и реологические свойства крови (достоверное уменьшение вязкости крови на всех скоростях сдвига и увеличение индекса деформированности эритроцитов).

Таким образом, мелатонин целесообразно применять для комплексной коррекции различных проявлений МС у больных пожилого возраста.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, эпифиз, мелатонин, пожилой возраст.

**Complex corrective influence of melatonin on metabolic syndrome s in elderly people**

V.B. Shatylo, I.A. Antoniuk-Shcheglova, E.M. Bodak, V.O. Ishchuk, O.V. Bondarenko, S.S. Nascalova

**SUMMARY.** Complex effects of melatonin for eliminating metabolic disorders were studied in 22 elderly people, aged 66.7±1.8 years, with metabolic syndrome (MS) without type II diabetes melitus. Melatonin effects on carbohydrate and lipid metabolism, endothelium functioning and blood viscosity were determined.

Melatonin usage in elderly people with MS lead to carbohydrates promoted metabolism improvement, namely: decrease of blood fasting glucose level, being especially marked 2 hours after glucose tolerance test, and statistically significant reduction of the area under the glucose curve line. Furthermore, 53% patients with glucose tolerance disorders displayed normalization of carbohydrate metabolism, total cholesterol and triglycerides (TG) levels, improvement of endothelium function (statistic increase of skin blood flow volume speed on the peak reactive hyperemia) and the rheological properties of the blood (statistic decrease of blood viscosity and increase of the red blood cells deformation index).

Thus melatonin is appropriate for complex correction of MS in elderly people.

**Key words:** metabolic syndrome, epiphysis, melatonin, elderly people.

**Адреса для листування:**

Іванна Анатоліївна Антонюк-Щеглова

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

04114, Київ, вул. Вишгородська, 67

## НОВИНИ

### Переливание крови повышает смертность при инфаркте миокарда

Как известно, анемия при инфаркте миокарда с элевацией сегмента ST (ST-segment-elevation MI – STEMI) повышает риск кровотечения и смерти после проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). По результатам исследования HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction), опубликованным в 2010 г., у пациентов с анемией независимо от пола риск развития серьезного кровотечения выше примерно в 2 раза как в течение 30 дней (13,5% против 6,7%;  $p<0,0001$ ), так и в течение 1 года после ЧКВ (14,8% против 7,2%;  $p<0,0001$ ). Смертность среди таких пациентов мужского пола примерно в 3 раза выше при наличии у них анемии (в течение 30 дней 4,6% против 1,8%;  $p=0,003$ ; в течение 1 года 8,9% против 3,0%;  $p<0,0001$ ).

Существующие антикоагуляционные и антитромбоцитарные препараты способствуют улучшению исхода при инфаркте миокарда и снижению частоты и выраженности осложнений, однако при этом некоторые из

них повышают риск развития кровотечений, что может приводить к развитию анемии. И хотя возможности применения гемотрансфузии при STEMI существенно ограничены, в некоторых ситуациях возникает жизненная необходимость в переливании крови.

Однако, согласно результатам метаанализа 10 наблюдательных исследований ( $n=203\,665$ ) с участием пациентов с инфарктом миокарда и анемией, проведенного Сауравом Чаттерджи и его коллегами из Брауновского университета в Род-Айленде, США (Brown University, Rhode Island), переливание крови повышает риск смерти от всех причин и риск повторного инфаркта миокарда. Это происходит в том числе из-за быстрого увеличения объема циркулирующей крови и повышения нагрузки на органы системы кровообращения.

Из 10 исследований, результаты которых вошли в метаанализ, 9 были наблюдательными и лишь одно небольшое – рандомизированным контролируемым.

Анализ продемонстрировал рост смертности от всех причин у пациентов со STEMI, которым было прове-

дено переливание крови, по сравнению с теми, кто не подвергался этой процедуре (18,2% против 10,2%; относительный риск (ОР) 2,91; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,46–3,44;  $p<0,001$ ). При этом число пациентов, которым следует провести вмешательство, чтобы получить 1 неблагоприятный исход (number needed to harm), составило 8 (95% ДИ 6–17). Мультивариантный анализ методом метарегрессии показал, что переливание крови ассоциируется с повышением риска смерти независимо от базового уровня гемоглобина, самого низкого его уровня и динамики за время пребывания в стационаре. Переливание крови также оказалось значимо связано с более высоким риском повторного инфаркта миокарда (ОР 2,04; 95% ДИ 1,06–3,93;  $p=0,03$ ).

Авторы метаанализа признают, что необходимы более крупные исследования, которые учитывали бы также и тяжесть состояния больных. Они просто предостерегают врачей от рутинных переливаний крови при анемии у пациентов со STEMI.

Chatterjee S. et al. (2012), Arch. Intern. Med.

УДК 616.124.3-007.6-002.2+616-007.26-616.123-616.124+616-08-039.73

**В.Н. Середюк**

Державний вищий навчальний заклад «Івано-Франківський національний медичний університет»

# Роль васкулоендотеліального фактора росту в декомпенсації хронічного легеневого серця: у фокусі – поєднане застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту та блокаторів рецепторів ангіотензину II

## АНОТАЦІЯ

Наведено результати оцінки ролі васкулоендотеліального фактора росту (ВЕФР) в декомпенсації хронічного легеневого серця (ХЛС) і можливість підвищення ефективності лікування таких пацієнтів шляхом поєднаного застосування інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) еналаприлу та блокатора рецепторів ангіотензину II (БРА II) кандесартану. За результатами обстеження 282 хворих із ХЛС встановлено, що зростання рівня ВЕФР в крові призводить до прискорення декомпенсації ХЛС. Поєднане застосування інгібітора АПФ еналаприлу та БРА II кандесартану впродовж 6 міс у хворих з декомпенсованим ХЛС посилює терапевтичний ефект базової терапії і зменшує надмірну продукцію ВЕФР.

## Ключові слова:

*хронічне легеневе серце, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, блокатори рецепторів ангіотензину II, васкулоендотеліальний фактор росту.*

Однією з важливих проблем охорони здоров'я у медико-соціальному та економічному плані залишається хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ). У всьому світі спостерігається прискорений ріст частоти ХОЗЛ внаслідок тривалого впливу чинників ризику та старіння населення. В середньому від 8 до 22% дорослих у віці 40 років і старше страждають на ХОЗЛ. Частка ХОЗЛ як однієї з основних причин смерті постійно збільшується. Так, якщо в 1990 р. це захворювання займало 6-те місце серед причин смертності, то до 2030 р. воно, за даними останніх прогнозів, буде четвертою основною причиною смерті в світі [5].

Основною причиною смертності від ХОЗЛ є хронічна легенево-серцева недостатність внаслідок розвитку хронічного легеневого серця (ХЛС). Поряд із класичними уявленнями про патогенез ХЛС внаслідок легеневої гіпертензії останніми роками розглядають також активацію нейрогуморальних систем та ендотеліальну дисфункцію [4].

Існує достатня доказова база того, що васкулоендотеліальний фактор росту (ВЕФР) стимулює неоангіогенез та індукує експресію ендотеліну-1 (ЕТ-1) – одного з найпотужніших чинників ендотеліальної дисфункції, яка є патогенетичною детермінантою важкості перебігу і несприятливого прогнозу серцево-судинних захворювань [1, 10]. Доведено також, що продукцію ВЕФР стимулює ангіотензин II [7]. Внаслідок цього формується хибне коло між експресією ВЕФР, ЕТ-1 та синтезом ангіотензину II. У той же час встановлено значення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) в патогенезі ХЛС і процесах кардіоваскулярного ремоделювання та синтезу ендотелінів [9].

З цих позицій для лікування таких хворих обґрунтованим є застосування блокаторів системи РААС – інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) та блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА II). Проте недостатньо вивченим залишається питання впливу

експресії ВЕФР на перебіг ХЛС і можливості медикаментозної корекції його рівня за допомогою інгібіторів АПФ та БРА II.

Мета роботи – оцінити роль ВЕФР у декомпенсації ХЛС і можливість підвищення ефективності лікування таких пацієнтів шляхом поєднаного застосування інгібітора АПФ еналаприлу та БРА II кандесартану.

### Матеріали і методи дослідження

Обстежено 282 хворих із ХЛС (214 (75,9%) чоловіків та 68 (24,1%) жінок). Середній вік чоловіків становив  $59,2 \pm 10,8$  року, жінок –  $63,7 \pm 4,5$  року. Діагноз ХЛС внаслідок ХОЗЛ встановлювали на підставі ознак та критеріїв згідно з протоколом надання медичної допомоги пацієнтам із ХОЗЛ (наказ МОЗ України № 128 від 19 березня 2007 р.) і рекомендацій Міжнародного консенсусу «Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease» (Updated 2013) [8].

За стадією хронічної серцевої недостатності (ХСН) згідно з Рекомендаціями з діагностики та лікування гострої і хронічної серцевої недостатності (2012 р.) Європейського товариства кардіологів [6] та Рекомендаціями з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2012 р.) Асоціації кардіологів України і Української Асоціації фахівців з серцевої недостатності [3], а також відповідно до протоколу надання медичної допомоги хворим із хронічною серцевою недостатністю (наказ МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р.) і недостатності кровообігу (НК) згідно з класифікацією Асоціації фтизіатрів і пульмонологів України (2003 р.) та наказу МОЗ України № 499 від 28.10.03 р. [4] всіх учасників дослідження розділили на 4 групи: 1-шу склали 55 хворих з компенсованим ХЛС; 2-гу – 69 хворих з декомпенованим ХЛС із ХСН I стадії (НК I); 3-тю – 74 хворих з декомпенованим ХЛС із ХСН II A стадії (НК II) та 4-ту – 84 хворих з декомпенованим ХЛС із ХСН II B стадії (НК III).

Згідно з класифікацією Асоціації фтизіатрів і пульмонологів України (2003 р.), затвердженою III з'їздом фтизіатрів і пульмонологів України (2003 р.) [4], використовували таку класифікацію застійної недостатності кровообігу:

I стадія – наявність незначно виражених ознак застою у великому колі кровообігу (периферійні набряки, гепатомегалія), які зникають під впливом терапії лише основного захворювання або в комбінації з діуретиками.

II стадія – наявність різко виражених ознак застою у великому колі кровообігу (периферійні набряки, гепатомегалія), які потребують інтенсивного лікування діуретиками. На цій стадії, як правило, спостерігаються порушення інотропної функції міокарда, в зв'язку з чим є потреба в комплексному лікуванні з використанням засобів корекції судинного тону, інотропних препаратів і дезагрегантів.

III стадія – термінальна, яка характеризується ураженням інших внутрішніх органів і систем організму. Єдиним засобом подовження життя хворих є постійна оксигенотерапія.

Критеріями включення в дослідження були наявність ХЛС бронхопульмонального генезу внаслідок ХОЗЛ в стадії компенсації та декомпенсації з ХСН I–II B стадії (НК I–III).

Усім пацієнтам проводили базову терапію ХЛС відповідно до рекомендацій Міжнародного консенсусу «Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease» (Updated 2013) [8] і стандартну терапію ХСН згідно з Рекомендаціями з діагностики та лікування гострої і хронічної серцевої недостатності (2012 р.) Європейського товариства кардіологів [6] та Рекомендацій з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2012 р.) Асоціації кардіологів України і Української Асоціації фахівців із серцевої недостатності [3].

Рандомізацію хворих здійснювали за характером фармакотерапії (монотерапія та поєднання БРА II з інгібітором АПФ), ступенем компенсації ХЛС і стадією ХСН. Між хворими основної та контрольної груп не було суттєвих відмінностей за віковими, гендерними, нозологічними критеріями, функцією нирок та базовою терапією.

Основну групу склали 147 хворих з ХЛС, яких поділили на підгрупи: до першої (O1) були включені 29 хворих із компенсованим ХЛС, яким проводили лікування за схемою базова терапія+кандесартан (БТ+К); до другої (O2) – 36 хворих з декомпенованим ХЛС і ХСН I стадії, яким окрім базової терапії призначали кандесартан (БТ+К); до третьої (O3) – 39 хворих з декомпенованим ХЛС і ХСН II A стадії, в яких на фоні базової терапії застосовували інгібітор АПФ еналаприл та БРА II кандесартан (БТ+Е+К); до четвертої (O4) – 43 хворих з декомпенованим ХЛС і ХСН II B стадії, які отримували базову терапію та інгібітор АПФ еналаприл і БРА II кандесартан (БТ+Е+К). Отримані результати порівнювали з такими в контрольній групі (135 пацієнтів), яких розділили на підгрупи: перша (K1) – 26 хворих з компенсованим ХЛС, які отримували лише базову терапію (БТ); друга (K2) – 33 хворих з декомпенованим ХЛС і ХСН I стадії, лікованих БТ з інгібітором АПФ еналаприлом (БТ+Е); третю (K3) – 35 хворих з декомпенованим ХЛС і ХСН II A стадії, в яких на фоні базової терапії застосовували інгібітор АПФ еналаприл (БТ+Е); четверту (K4) – 41 пацієнт з декомпенованим ХЛС і ХСН II B стадії, яким призначали базову терапію та інгібітор АПФ еналаприл (БТ+Е).

Досліджувані препарати – інгібітор АПФ еналаприл (Енап, «KRKA», Словенія) та БРА II кандесартан (Кандесар, «Ranbaxy», Індія – США – Канада) – призначали методом титрування відповідно від 2,5 мг/добу та від 4 мг/добу до досягнення максимально переносимої дози, оптимізувавши підбір дози для кожного пацієнта під контролем гемодинамічних показників. Спочатку виконували титрування інгібітора АПФ еналаприлу, а згодом, за умови стабільної гемодинаміки, – титрування БРА II кандесартану. Доза еналаприлу у контрольній групі складала в середньому  $18,5 \pm 6,3$  мг/добу, в основній –  $10,8 \pm 4,1$  мг/добу, а кандесартану в основній групі –  $15,7 \pm 5,4$  мг/добу.

Рівень ВЕФР у крові визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою діагностичного набору

виробництва компанії Cytimmune (США) на початку дослідження та через 6 міс лікування. Критеріями норми слугували значення ВЕФР у 27 здорових людей віком  $28,4 \pm 2,9$  року.

Аналізували динаміку клінічних ознак ХЛС (задишка, тахікардія, набряковий синдром, розміри печінки, симптоми легеневої гіпертензії, правошлуночкова недостатність тощо), а також безпеку тривалого застосування інгібітора АПФ еналаприлу та БРА II кандесартану.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням персонального комп'ютера і пакетів програм Statistica v 8.0 («Stat Soft», USA) та Clin Tools v4.1 («Psytek Ltd», Australia).

Обчислювали такі показники: середню арифметичну величину –  $M$ ; стандартне відхилення від середньої арифметичної величини –  $m$ ;  $t$ -критерій Стюдента для залежних і незалежних варіант; коефіцієнт достовірності відмінностей –  $p$  (відмінність вважали достовірною при  $p < 0,05$ ); відношення шансів неефективного/ефективного лікування (Odds Ratio – OR); 95% довірчий інтервал (95% Confidence Intervals – 95% CI); критерій відповідності Пірсона ( $\chi^2$ ); точний критерій Фішера ( $p$ ).

### Результати дослідження та їх обговорення

Встановлено, що в порівнянні з референтним значенням ( $7,95 \pm 1,38$  пг/мл) при компенсованому ХЛС експресія ВЕФР у хворих основної підгрупи зростала до  $21,47 \pm 3,26$  пг/мл, тобто у 2,7 разу ( $p < 0,05$ ). У хворих контрольної підгрупи динаміка була аналогічною, хоч і менш вираженою (зростання експресії ВЕФР у 2,3 разу;  $p < 0,05$ ).

У хворих основної підгрупи з декомпенсованим ХЛС з ХСН I стадії (НК I) рівень ВЕФР досягав  $22,58 \pm 2,61$  пг/мл, тобто підвищився у 2,8 разу ( $p < 0,05$ ). В такому самому

напрямку змінювався рівень ВЕФР у хворих контрольної підгрупи.

Ще більш виражені зміни продукції ВЕФР спостерігали у хворих основної і контрольної підгруп із ХСН II А стадії (НК II). Так, у хворих основної підгрупи із декомпенсованим ХЛС і ХСН II А стадії (НК II) рівень ВЕФР зріс із  $7,95 \pm 1,38$  до  $33,40 \pm 2,59$  пг/мл, тобто у 4,2 разу ( $p < 0,001$ ), а у пацієнтів контрольної – до  $31,23 \pm 3,14$  пг/мл, тобто в 3,9 разу ( $p < 0,001$ ).

За наявності ХЛС і ХСН II Б стадії (НК III) синтез ВЕФР посилювався в 3,1 разу в хворих основної підгрупи ( $p < 0,01$ ) і у 2,7 разу – контрольної ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, приєднання до ХЛС серцевої недостатності суттєво впливає на зростання експресії ВЕФР. Така динаміка менше виражена за наявності компенсованого ХЛС без ознак ХСН.

Подібну експресію чинника розвитку і прогресування ендотеліальної дисфункції ВЕФР у пацієнтів із ХОЗЛ і ХЛС відзначено в інших дослідженнях [11].

В таблиці представлені результати лікування хворих із компенсованим і декомпенсованим ХЛС і ХСН I–II Б стадій (НК I–III). У разі компенсованого ХЛС у хворих, які на фоні базової терапії отримували БРА II кандесартан, експресія ВЕФР зменшилась з  $21,47 \pm 3,26$  до  $13,54 \pm 1,98$  пг/мл, тобто в середньому на 36,94% ( $p < 0,05$ ). У той же час в контрольній підгрупі така динаміка виявилася недостовірною ( $p > 0,1$ ).

При декомпенсованому ХЛС і ХСН I стадії (НК I) вміст ВЕФР в крові знизився з  $22,58 \pm 2,61$  до  $15,86 \pm 3,13$  пг/мл, тобто в середньому на 29,76% в основній підгрупі ( $p < 0,05$ ), тоді як у контрольній – виявлено лише тенденцію до зниження – з  $20,97 \pm 3,45$  до  $17,14 \pm 2,86$  пг/мл, тобто в середньому на 18,26% ( $p > 0,05$ ).

Таблиця

**Вплив еналаприлу, кандесартану та їхнього поєднаного застосування на ефективність лікування хворих з ХЛС за динамікою ВЕФР, пг/мл**

| Показник                                                                      | Основна група    |                  |                   |             | Контрольна група |                  |                   |            |
|-------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|-------------------|-------------|------------------|------------------|-------------------|------------|
|                                                                               | До лікування     | Після лікування  | $\Delta$ , %      | $p$         | До лікування     | Після лікування  | $\Delta$ , %      | $p$        |
| Компенсоване ХЛС ( $O_1 - n=29$ vs $K_1 - n=26$ )                             | $21,47 \pm 3,26$ | $13,54 \pm 1,98$ | $-36,94 \pm 8,93$ | $p < 0,05$  | $18,52 \pm 2,81$ | $16,75 \pm 1,63$ | $-9,55 \pm 7,18$  | $p > 0,1$  |
| Декомпенсоване ХЛС і ХСН I стадії [НК I] ( $O_2 - n=36$ vs $K_2 - n=33$ )     | $22,58 \pm 2,61$ | $15,86 \pm 3,13$ | $-29,76 \pm 7,85$ | $p < 0,05$  | $20,97 \pm 3,45$ | $17,14 \pm 2,86$ | $-18,26 \pm 6,43$ | $p > 0,05$ |
| Декомпенсоване ХЛС і ХСН II А стадії [НК II] ( $O_3 - n=39$ vs $K_3 - n=35$ ) | $33,40 \pm 2,59$ | $22,97 \pm 2,83$ | $-31,22 \pm 9,26$ | $p < 0,01$  | $31,23 \pm 3,14$ | $24,52 \pm 2,65$ | $-21,48 \pm 8,17$ | $p < 0,05$ |
| Декомпенсоване ХЛС і ХСН III стадії [НК III] ( $O_4 - n=43$ vs $K_4 - n=41$ ) | $24,63 \pm 3,18$ | $16,39 \pm 2,76$ | $-33,45 \pm 8,62$ | $p < 0,001$ | $21,82 \pm 2,27$ | $15,35 \pm 2,69$ | $-29,65 \pm 7,35$ | $p < 0,01$ |

**Примітки:** 1.  $O_{1-4}$  – підгрупи основної групи. 2.  $K_{1-4}$  – підгрупи контрольної групи; 3.  $\Delta$ , % – відношення кінцевого до початкового значення показника в процентах; 4.  $p$  – коефіцієнт достовірності відмінності відносно вихідного значення показника.

У випадках декомпенсованого ХЛС і ХСН II А стадії (НК II) в основній підгрупі рівень ВЕФР в крові знижується з  $33,40 \pm 2,59$  до  $22,97 \pm 2,83$  пг/мл, тобто в середньому на 31,22% ( $p < 0,01$ ), а в контрольній – з  $31,23 \pm 3,14$  до  $24,52 \pm 2,65$  пг/мл, тобто в середньому на 21,48% ( $p < 0,05$ ).

Таку саму динаміку виявили й при декомпенсованому ХЛС і ХСН II Б стадії (НК III) – в основній підгрупі спостерігали достовірне зниження рівня ВЕФР з  $24,63 \pm 3,18$  до  $16,39 \pm 2,76$  пг/мл, тобто в середньому на 33,45% ( $p < 0,001$ ); в контрольній – з  $21,82 \pm 2,27$  до  $15,35 \pm 2,69$  пг/мл (в середньому на 29,65%;  $p < 0,01$ ).

Отже, поєднане застосування інгібітора АПФ еналаприлу та БРА II кандесартану суттєво інгібує утворення ВЕФР.

Статистичний аналіз показав, що у більшості хворих основної (74,82%) та контрольної (67,40%) груп під впливом лікування було досягнуто референтне значення ВЕФР. Разом з тим встановлено, що така динаміка була найбільш вираженою в основній підгрупі у хворих з декомпенсованим ХЛС і ХСН II А (НК II) та II Б (НК III) стадій ( $p < 0,05$ ).

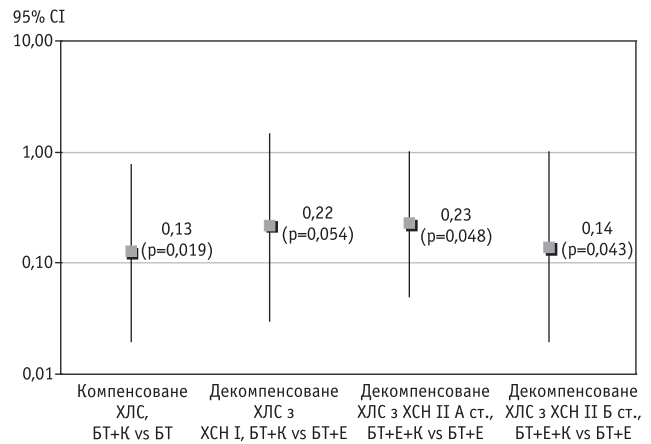
Отримані результати підтверджують дані окремих досліджень, в яких під впливом БРА II телмісартану виявлено зниження рівня ВЕФР в крові як фактора росту судин у пацієнтів з гіпертонічною хворобою [2].

При аналізі ефективності лікування за допомогою непараметричних статистичних методів виявлено позитивний вплив поєданого застосування інгібітора АПФ еналаприлу та БРА II кандесартану (рисунок). Так, в основних підгрупах відносно контролю за динамікою рівня ВЕФР в крові при компенсованому ХЛС прогностично сприятливі шанси OR склали 0,13 (95% CI 0,02–0,79), критерій Пірсона  $\chi^2 = 5,41$  ( $p = 0,019$ ), точний критерій Фішера –  $p = 0,026$ ; при декомпенсованому ХЛС із ХСН I стадії (НК I): OR 0,22 (95% CI 0,03–1,49), критерій Пірсона  $\chi^2 = 2,56$  ( $p = 0,054$ ), точний критерій Фішера –  $p = 0,064$ ; при декомпенсованому ХЛС із ХСН II А стадії (НК II): OR 0,23 (95% CI 0,05–1,03), критерій Пірсона  $\chi^2 = 3,88$  ( $p = 0,048$ ), точний критерій Фішера –  $p = 0,042$ ; при декомпенсованому ХЛС із ХСН II Б стадії (НК III): OR 0,14 (95% CI 0,02–1,03), критерій Пірсона  $\chi^2 = 4,07$  ( $p = 0,043$ ), точний критерій Фішера –  $p = 0,045$ .

Отже, за результатами такого аналізу поєднане застосування інгібітора АПФ еналаприлу з БРА II кандесартаном на фоні базової терапії є ефективнішим щодо зниження рівня ВЕФР в крові, ніж аналогічне лікування з інгібітором АПФ еналаприлом.

Застосування кандесартану і особливо його поєднання з еналаприлом сприяло покращанню клінічного стану хворих та редукції функціонального класу ХСН.

Зокрема, через 6 міс лікування у 35 (97,2%) хворих основної підгрупи констатовано зменшення ФК за NYHA з II до I, при цьому аналогічну динаміку відзначено у 32 (96,9%) пацієнтів контрольної підгрупи. За більш важкого перебігу ХСН II А стадії (НК II) після лікування також констатовано позитивну динаміку: у 34 (87,2%) хворих основної підгрупи відбувалась редукція ФК з III до II, а у 5 (12,8%) – вдалось досягти ФК I за NYHA. В контрольній



**Рисунок.** Відношення шансів неефективного/ефективного результату лікування хворих з ХЛС із використанням інгібітора АПФ еналаприлу та БРА II кандесартану за динамікою ВЕФР

**Примітки:** 1. OR – відношення шансів неефективного/ефективного результату лікування; 2. 95% CI – 95% довірчий інтервал; 3. p – коефіцієнт достовірності відмінностей; 4. БТ – базова терапія; 5. E – еналаприл; 6. К – кандесартан.

підгрупі у 31 (88,6%) пацієнта зменшилась вираженість симптомів ХСН з ФК із III до II, причому у 3 (8,5%) – констатовано I ФК за NYHA. У випадку дуже важкого перебігу ХСН II Б стадії (НК III) було виявлено позитивну динаміку, проте ФК нижче III за NYHA не було досягнуто в жодному випадку. Зокрема, після лікування ФК знизився з IV до III у 42 (97,7%) хворих основної підгрупи і у 39 (95,1%) – в контрольній.

Разом з тим 1 (2,3%) хворого основної підгрупи з ХСН II Б стадії (НК III) та 3 – контрольних підгруп (1 (2,8%) пацієнта із ХСН II А стадії [НК II] та 2 (4,9%) – з ХСН II Б стадії [НК III]) було госпіталізовано з приводу появи ознак декомпенсації серцевої недостатності протягом періоду спостереження.

Крім зменшення суб'єктивних ознак ХСН (задишка, серцебиття) на фоні базової терапії як в основній, так і контрольній підгрупі відзначено зниження частоти серцевих скорочень та помірне зниження артеріального тиску, особливо за умови поєданого застосування еналаприлу і кандесартану, проте це не супроводжувалось погіршенням клінічного стану хворих.

На підставі отриманих результатів можна зробити висновок, що подвійна блокада РААС інгібіторами АПФ (еналаприл) та БРА II (кандесартан) справляє модулювальний вплив, що слід враховувати у лікарській практиці.

В жодному із наших спостережень не зафіксовано будь-яких серйозних побічних ефектів. Обидва препарати добре поєднувались із стандартною базовою терапією при ХЛС і ХСН.

## Висновки

1. ВЕФР має велике патогенетичне значення у формуванні синдрому ХЛС. При зростанні рівня в крові ВЕФР прискорюється декомпенсація ХЛС та прогресує серцева недостатність.

2. Поєднане застосування інгібітора АПФ еналаприлу та БРА II кандесартану впродовж 6 міс у хворих з деком-

пенсованам ХЛС і ХСН II А (НК II) – II Б (НК III) стадії посилює терапевтичний ефект базової терапії та зменшує надмірну продукцію ВЕФР.

3. Клінічна ефективність тривалого поєднаного застосування інгібітора АПФ еналаприлу та БРА II кандесартану на фоні базової терапії у хворих з ХЛС за динамікою рівня в крові ВЕФР є вищою, ніж у разі проведення аналогічного лікування без БРА II.

Перспективи подальших досліджень у даному напрямку полягають у з'ясуванні взаємозв'язку рівня в крові ВЕФР з іншими патогенетичними чинниками розвитку ХЛС, зокрема, з рівнем Е-1, фактора росту фібробластів, альдостерону, N-термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду, фактора некрозу пухлини альфа та індуктора апоптозу Fas-Ligand. Це відкриває новий напрямок в проблемі діагностики і лікування хворих із синдромом ХЛС.

#### Список літератури

1. Денисюк В.І. Дисфункція ендотелію як предиктор виникнення хвороб серцево-судинної системи / В.І. Денисюк, С.В. Валуєва // Серце і судини. – 2006. – № 3 (15). – С. 104–107.
2. Полівода С.М. Вплив телмісартану на метаболізм факторів росту судин у пацієнтів з гіпертонічною хворобою / С.М. Полівода, О.О. Черепок, Д.Г. Рекалов // Укр. терапевт. журн. – 2004. – № 6. – С. 38–41.
3. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2012) Асоціації кардіологів України і Української Асоціації фахівців з серцевої недостатності / Л.Г. Воронков, К.М. Амосова, А.Е. Багрій [та ін.] // Серцева недостатність. – 2012. – № 3. – С. 60–96.
4. Середюк Н.М. Синдром хронічного легеневого серця – це кардіологічна, пульмонологічна проблема чи проблема лікаря-інтерна? / Н.М. Середюк, В.Н. Середюк // Внутрішня медицина. – 2007. – № 1. – С. 20–27.
5. Фещенко Ю.І. Новая редакция глобальной инициативы по ХОЗЛ. Материалы II научно-практической конференции «Актуальные проблемы лечения больных на хроническое обструктивное заболевание легких», м. Київ, 12 квітня 2012 р. / Ю.І. Фещенко // Укр. пульмонол. журн. – 2012. – № 2. – С. 6–8.
6. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 / J.J.V. McMurray, S. Adamopoulos, S.D. Anker [et al.] // European Heart Journal. – 2012. – Vol. 33. – P. 1787–1847.
7. Gibbons G.N. The emerging concept of vascular remodeling / G.N. Gibbons, V.J. Dzau // New Engl. J. Med. – 1994. – Vol. 330. – P. 1431–1438.
8. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease: (Updated 2013) [Електронний ресурс] – Режим доступу: <http://www.goldcopd.org>
9. Paul M. Physiology of local Renin-Angiotensin systems / M. Paul, A.M. Mehr, R. Kreutz // Physiol Rev. – 2006. – Vol. 86 (3). – P. 747–803.
10. Taddei S. Endothelial dysfunction in essential hypertension: clinical implications / S. Taddei, A. Salvetti A // J. Hypertens. – 2002. – Vol. 20. – P. 1671–1674.
11. Wright J.L. What is new in chronic obstructive pulmonary disease? / J.L. Wright, H.A. Kerstjens, W.P. Timens // Eur. Resp. Mon. – 2007. – Vol. 39. – P. 153–169.

#### **Роль васкулоэндотелиального фактора роста в декомпенсации хронического легочного сердца: в фокусе – сочетанное применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II**

В.Н. Середюк

**РЕЗЮМЕ.** Приведены результаты оценки роли васкулоэндотелиального фактора роста (ВЕФР) в декомпенсации хронического легочного сердца (ХЛС). Обсуждена возможность повышения эффективности лечения таких пациентов путем сочетанного применения ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) эналаприла и блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА II) кандесартана. По результатам обследования 282 больных с ХЛС установлено, что при повышении уровня ВЕФР в крови ускоряется декомпенсация ХЛС. Сочетанное применение ингибитора АПФ эналаприла и БРА II кандесартана в течение 6 мес у больных с декомпенсированным ХЛС усиливает терапевтический эффект базисной терапии и уменьшает избыточную продукцию ВЕФР.

**Ключевые слова:** хроническое легочное сердце, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, васкулоэндотелиальный фактор роста.

**Role of vascular-endothelial growth factor in decompensation of chronic pulmonary heart disease: combined use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers**

V.N. Seredyuk

**SUMMARY.** The role of vascular endothelial growth factor in decompensation of chronic pulmonary heart disease (CPHD) and possibilities for increasing efficacy of treatment with angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor, Enalapril, in combination with angiotensin II receptor blocker, Candesartan, has been studied. Total 282 patients with CPHD took part in this study. According to the results obtained, increase of the level of blood vascular endothelial growth factor accelerates chronic pulmonary heart decompensation. The combined use of ACE inhibitor, Enalapril, and angiotensin II receptor blocker, Candesartan, during 6 months enhanced therapeutic effect of basic therapy and reduced excessive production of vascular endothelial growth factor.

**Key words:** chronic pulmonary heart disease, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, vascular endothelial growth factor.

**Адреса для листування:**

Віталій Несторович Середюк

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

76018, Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2

## НОВИНИ

### Прием полиненасыщенных жирных кислот не снижает вероятности возникновения фибрилляции предсердий

В ходе двойного слепого плацебо-контролируемого исследования ученые из Аргентины доказали, что прием диетических добавок, содержащих омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (омега-3-ПНЖК), не предотвращает возникновения эпизодов фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов с синусовым ритмом. Результаты исследования представлены на встрече Американской ассоциации сердца (American Heart Association – АНА) и опубликованы в «Journal of the American College of Cardiology».

ФП – наиболее распространенный тип аритмии, на его долю приходится 1/3 всех нарушений ритма сердца среди взрослого населения. В предыдущих исследованиях доказано, что прием диетических добавок, содержащих омега-3-ПНЖК, снижает смертность среди пациентов с желудочковой аритмией, однако данные об их влиянии на состояние здоровья больных с ФП были противоречивы. Поэтому целью этой работы стало изучение влияния омега-3-ПНЖК на рецидивирование эпизодов пароксизмальной ФП у больных с синусовым ритмом.

Участниками исследования стали 586 амбулаторных пациентов с признаками пароксизмальной ФП. Для 428 из них требовалось проведение кардиоверсии, у 55 было  $\geq 2$  эпизодов ФП за 6 мес до начала исследования, 108 – отвечали обоим условиям. Все участники случайным образом были распределены на две группы. Участники 1-й группы получали ежедневно в течение 12 мес 1 г омега-3-ПНЖК, 2-й – плацебо. Через 1 год после начала исследования ученые не выявили статистически значимых различий между показателями здоровья пациентов 1-й и 2-й групп. Так, среди 297 пациентов, получавших плацебо в течение 1 года, зарегистрировано 56 (18,9%) эпизодов пароксизмальной ФП, а среди 289 участников, принимавших омега-3-ПНЖК, – 69 (24,0%) эпизодов (относительный риск (ОР) 1,28; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,90-1,83;  $p=0,17$ ). Не было различий и между показателями смертности, частоты инсульта, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности или тяжелых кровотечений между участниками обеих групп (16 (5,5%) случаев в 1-й группе против 20 (6,7%) – во 2-й (ОР 0,86; 95% ДИ 0,44–1,66;  $p=0,65$ ). Кроме того, ученые не выявили различий

между показателями здоровья пациентов, предварительно получавших (ОР 1,22; 95% ДИ 0,78–1,91) и не получавших (ОР 1,41; 95% ДИ 0,79–2,52) антиаритмические препараты. Среди пациентов, состояние которых в прошлом требовало проведения кардиоверсии, частота рецидивов ФП составила 20,6% (у 88 из 428 пациентов), а у оставшихся 158 пациентов – 23,4%. Различия в показателях также были статистически недостоверны ( $p=0,496$ ).

Небольшую частоту рецидивов ФП среди участников исследования ученые объясняют действием нескольких факторов. Во-первых, в основном пациенты имели низкий риск повторных эпизодов ФП, у большинства (73%) из них в анамнезе был только 1 случай, требовавший кардиоверсии. Во-вторых, 63% пациентов до начала исследования профилактически получали амиодарон, что также могло снизить частоту случаев ФП. Кроме того, эпизоды рецидивов ФП устанавливали, исходя из клинических критериев, а не с помощью круглосуточного мониторинга, что также могло сказаться на объективности первичных данных.

Macchia A. et al. (2012),  
J. Am. Coll. Cardiol.

УДК 616.61-036.12-085:611-018.74:616.155

І.І. Топчій, О.Б. Тверетінов, О.М. Щенявська, О.М. Кірієнко

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

# Антиоксидантний потенціал та функціонально-морфологічні показники ендотелію у хворих на хронічний гломерулонефрит в процесі лікування

## АНОТАЦІЯ

Представлено результати впливу комбінованого препарату омега-3-ПНЖК з вітаміном Е на показники антиоксидантної системи і функціонально-морфологічні властивості ендотелію у пацієнтів з хронічною хворобою нирок (91 з хронічним гломерулонефритом) та у 86 – з гіпертонічною хворобою (група порівняння). Встановлено, що зниження активності параоксонази-1 пов'язано з підвищенням вмісту в крові розчинного VE-кадгерину і асоційованого з вагітністю протеїну А (PAPP-A), а застосування комбінованого препарату сприяє зменшенню вираженості оксидантного стресу та усуненню функціонально-морфологічних порушень ендотелію.

## Ключові слова:

*ендотелій, антиоксидантний потенціал, омега-3-ПНЖК з вітаміном Е.*

Підвищення активності локального запального процесу в нирках можуть зумовлювати чи спонтанно потенціювати зовнішні фактори – системний запальний процес з інфекційним, імунним чи аутоімунним компонентом [3, 5, 13]. При цьому у хворих на хронічний гломерулонефрит (ХГН) частіше порівняно із загальною популяцією виявляють дисліпідемію зі зниженням рівня холестерину (ХС) ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) та оксидантний стрес [2, 7]. Внаслідок дії стресових агентів у таких хворих знижується активність параоксонази-1, рівновага між прооксидантними і антиоксидантними чинниками зміщується у бік накопичення продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). Радикали кисню, що утворюються, можуть впливати як на ниркові клітини, так і на формені елементи крові – цитокіни і хемокіни, які у хворих на ХГН синтезуються мезангіальними клітинами, модулюють експресію протеолітичних ферментів та адгезивних молекул, що беруть участь в активації лейкоцитів та їхньому проходженні крізь ендотелій капілярів клубочків нирок [6, 8, 12]. Одним з прогностично значущих маркерів ураження судинної системи є асоційований з вагітністю протеїн А (PAPP-A) та VE-кадгерин (CD-144), які синтезуються в ендотеліальних клітинах і виділяються в кров у разі пошкодження судинної стінки [10, 15].

Потужність антиоксидантної системи (АОС) є важливим чинником стійкості організму до стресу, а застосування антиоксидантів – ефективний засіб профілактики і раннього лікування стресових пошкоджень [7, 14]. Результати експериментальних та клінічних досліджень показали, що включення у комбіновану терапію препаратів омега-3-поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) дозволяє загальмувати прогресування пошкодження нирок (особливо при IgA-нефропатіях) завдяки здатності пригнічувати продукцію прозапальних цитокінів. Доведено також позитивний вплив препаратів омега-3-ПНЖК на обмін ліпідів і рівень артеріального тиску, які є одними з основних чинників ураження нирок [11]. Разом з тим вплив антиоксидантної терапії на структуру ендотелію у хворих на ХГН вивчено недостатньо. Враховуючи це, метою роботи було визначення зв'язку показників пошкодження ендотелію, прооксидантних і антиоксидантних чинників у пацієнтів з ХГН і гіпертонічною хворобою (ГХ) та ефективності терапії з використанням інгібіторів АПФ, антагоністів кальцію і комбінованого препарату омега-3-ПНЖК та вітаміну Е.

## Матеріали і методи дослідження

Обстежено 91 хворого на ХГН (43 чоловіка і 48 жінок) та 86 пацієнтів з ГХ (47 чоловіків і 39 жінок), які склали

групу порівняння. Вік хворих – від 36 до 68 років (середній вік –  $49,5 \pm 2,3$  року). Контрольну групу склали 20 здорових донорів. Діагноз ХГН встановлювали згідно з класифікацією, прийнятою на II Національному з'їзді нефрологів України у 2005 р. Стадію захворювання визначали з урахуванням показників функції нирок за формулою Кокрофта. Стадію артеріальної гіпертензії (АГ) встановлювали відповідно до класифікації ураження органів-мішеней, рекомендованої Українським науковим товариством кардіологів (2008 р.). Верифікацію діагнозу проводили на підставі даних клінічних, лабораторних та інструментальних обстежень. Обстеження здійснювали двічі – у 1-й день перебування в лікарні та по закінченні курсу лікування. Збір проб крові проводили з ліктьової вени зранку в період між 7-ю та 9-ю годиною натще після нічного сну на початку та наприкінці терапії.

План обстеження хворих включав клінічний та біохімічний аналізи крові з визначенням показників вуглеводного і ліпідного обміну (рівня загального ХС, тригліцеридів, ХС ліпопротеїнів низької (ЛПНЩ), дуже низької (ЛПДНЩ) та ЛПВЩ. Вміст маломовного діальдегіду (МДА) визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою [1], кількість сульфгідрильних груп (SH-груп) – з використанням специфічного тіолового реагента – 5,5 дітіобіснітробензойної кислоти (ДТНБ – реактив Елмана) за реакцією тіолдисульфідного обміну [4]. Активність параоксонази-1 (PON-1) вивчали методом, що ґрунтується на використанні параоксону для утворення р-нітрофенолу, концентрацію якого в пробі визначали спектрофотометрично за оптичною щільністю розчину з рН 10,5 за температури 25 °С, визначеною при 405 нм [8]. Концентрацію альбуміну в сечі визначали імуноферментним методом з використанням тест-системи «Альбумін-ІФА» (ТОВ НВЛ «Гранум», Україна). Для вивчення показників морфофункціонального стану ендотелію у пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН) та ГХ в збагаченій тромбоцитами плазмі крові визначали: 1) концентрацію розчинного VE-кадгерину в сироватці крові імуноферментним методом за допомогою тест-систем виробництва Bender MedSystems (Австрія); 2) концентрацію PAPP-A – імуноферментним методом з використанням тест-системи фірми DRG (Німеччина).

Пацієнтів розділили на три групи. Хворі 1-ї (з ХГН) та 3-ї (з ГХ) груп отримували базову гіпотензивну терапію

з використанням інгібітора АПФ (периндоприл по 10 мг один раз на добу) в комбінації з лерканідіпіном по 10 мг на добу). Пацієнти 2-ї групи (з ХГН) у складі базової терапії приймали комбінований препарат омега-3-ПНЖК (1000 мг ейкозапентаєнової ЕРА і докозагексаєнової ДНА) з природним джерелом вітаміну Е (100 мг) по 1 капсулі один раз на день. Після лікування в стаціонарі пацієнти отримували препарат амбулаторно протягом 4 тиж.

Математичний аналіз метричних даних проводили з використанням варіаційної статистики за стандартними ліцензійними комп'ютерними програмами. Відмінності між групами середніх величин та їхні погрішності ( $M \pm m$ ) оцінювали за допомогою критерію Стюдента–Фішера. Достовірною вважали ймовірну погрішність менше 5% ( $p < 0,05$ ).

### Результати дослідження та їх обговорення

Після проведеної комплексної терапії, що включала препарат, поліпшення загального самопочуття відзначено у 92,9% хворих. Зменшення вираженості констатовано у 72% пацієнтів, підвищення толерантності до фізичного навантаження – у 93%, зменшення набряків – у 92,4%. Проведення базової терапії також сприяло покращенню самопочуття хворих, але ці зміни були менш вираженими. Вивчення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) не виявило суттєвих змін показника після проведення базової терапії. Додаткове призначення препарату призвело до помірного підвищення ШКФ, втім ці зміни не були вірогідними. Не виявлено достовірних змін концентрації креатиніну в плазмі крові хворих під час лікування (табл. 1).

Проведене дослідження показало, що у пацієнтів з ХГН додаткове застосування препарату у складі базової терапії позитивно впливає на основні фактори його прогресування – АГ та протеїнурію. В процесі лікування відзначено також вірогідне зниження вмісту загального ХС, тригліцеридів та ХС ЛПДНЩ як при застосуванні базової терапії, так і при комплексному лікуванні з використанням препарату (табл. 2).

Слід зазначити, що показники ліпідного спектра крові є досить консервативним параметром і для оцінки змін рівня ліпідів під впливом лікування потрібна тривала

Таблиця 1

Динаміка клініко-лабораторних показників в процесі лікування у пацієнтів з ХГН

| Показник                            |                 | Лікування      |                         |
|-------------------------------------|-----------------|----------------|-------------------------|
|                                     |                 | Базова терапія | Базова терапія+препарат |
| ШКФ, мл/хв·1,73 м <sup>2</sup>      | До лікування    | 46,4±4,1       | 48,2±3,9                |
|                                     | Після лікування | 48,1±5,2       | 52,3±3,8                |
| Рівень креатиніну в крові, мкмоль/л | До лікування    | 167,4±14,4     | 169,9±13,4              |
|                                     | Після лікування | 159,6±11,5     | 158,4±12,8              |
| Протеїнурія, г/добу                 | До лікування    | 0,98±0,2       | 1,02±0,19               |
|                                     | Після лікування | 0,74±0,09*     | 0,62±0,08*#             |

**Примітка.** \* – порівняно з показниками до лікування ( $p > 0,05$ ); # – порівняно з базовою терапією ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 2

Вплив терапії на вміст ліпідів у сироватці крові у пацієнтів з ХХН ( $M \pm m$ )

| Показник ліпідного обміну     | Базова терапія |                 | Базова терапія+препарат |                 |
|-------------------------------|----------------|-----------------|-------------------------|-----------------|
|                               | До лікування   | Після лікування | До лікування            | Після лікування |
| Рівень загального ХС, ммоль/л | 6,64±0,37      | 5,16±0,29*      | 6,38±0,24               | 5,19±0,31*      |
| Рівень тригліцеридів, ммоль/л | 1,92±0,24      | 1,33±0,25*      | 1,94±0,37               | 1,02±0,21*      |
| Вміст ХС ЛПВЩ, ммоль/л        | 0,88±0,14      | 0,92±0,12       | 0,90±0,16               | 0,95±0,11       |
| Вміст ХС ЛПДНЩ, ммоль/л       | 0,91±0,08      | 0,52±0,04*      | 0,87±0,07               | 0,46±0,04*      |
| Коефіцієнт атерогенності      | 5,22±0,46      | 3,59±0,72*      | 5,03±0,54               | 3,35±0,66*      |

Примітка: \* – вірогідно порівняно з показниками до лікування ( $p > 0,05$ ).

терапія. За даними аналізу результатів дослідження АОС встановлено, що розвиток та прогресування ХНН відбуваються на тлі активації процесів ПОЛ за тенденції до виснаження системи антиоксидантного захисту. Лікування нефропротекторними препаратами дещо покращувало показники МДА та SH-груп у пацієнтів з ХХН і ГХ (табл. 3). У процесі лікування рівень МДА в плазмі крові у пацієнтів як з ХГН, так і з ГХ вірогідно знижувався.

Разом з тим у пацієнтів з ХГН вміст SH-груп змінювався невірогідно, що свідчить, з одного боку, про більш сприятливий перебіг захворювання у пацієнтів з ГХ та підкреслює можливість досягнення оборотних змін в системі ПОЛ/АОС у пацієнтів з неускладненою ГХ, а з іншого – про те, що усунення дисфункції в системі АО захисту при ХГН потребує більш активного втручання (табл. 4).

У пацієнтів з ХГН гіперхолестеринемія та оксидантний стрес є чинниками поглиблення порушень не тільки в системі регуляції функції нирок, а й змін морфології судинної стінки [2, 3, 9]. Одним з прогностично значущих маркерів запалення та пошкодження ендотелію, специфічність якого підтверджена як вітчизняними, так і зарубіжними

авторами, є RAPP-A – цинквмісна металопротеїназа, яка синтезується в ендотеліальних клітинах у відповідь на пошкодження і може брати участь у деградації структури позаклітинного матриксу. Відомо, що при серцево-судинних захворюваннях RAPP-A може виступати в ролі більш чутливого маркера пошкодження вільцевих артерій, аніж тропонін або креатинфосфокіназа (КФК) [10]. В обстежених з ХГН виявлено тенденцію ( $p < 0,1$ ) до підвищення концентрації RAPP-A ( $0,69 \pm 0,08$  мкг/мл) порівняно з показником у пацієнтів з ГХ ( $0,47 \pm 0,10$  мкг/мл), що може свідчити про пошкодження у них капілярів клубочків нирок.

В процесах диференціювання клітин ендотелію та їх апоптозу велику роль відіграють також специфічні молекули клітинної адгезії – VE-кадгерин, який забезпечує міжклітинні сполучення. Вони також контролюють міжклітинну проникність для молекул з високою молекулярною масою та ступень міграції клітин через ушкоджену ділянку [15]. В обстежених з ГХ виявлено значне підвищення концентрації VE-кадгерину порівняно з показником в осіб контрольної групи ( $0,81 \pm 0,12$  нг/мл проти  $0,48 \pm 0,07$  нг/мл;  $p < 0,05$ ). Даний факт свідчить про порушення цілості ендотелію в умовах навантаження судин-

Таблиця 3

Рівень МДА та SH-груп у плазмі крові у пацієнтів з ХГН, ХПН та ГХ в динаміці лікування інгібіторами АПФ та антагоністами кальцію ( $M \pm m$ )

| Показник       | МДА, мкмоль/л |                 | SH-групи, ммоль/л |                 | Параоксоназа-1 |                 |
|----------------|---------------|-----------------|-------------------|-----------------|----------------|-----------------|
|                | До лікування  | Після лікування | До лікування      | Після лікування | До лікування   | Після лікування |
| Пацієнти з ХГН | 8,12±0,55*    | 6,02±0,79**     | 1,18±0,16         | 1,24±0,22       | 86,52±9,04     | 110,57±7,76     |
| Пацієнти з ГХ  | 6,35±0,31     | 5,29±0,57**     | 1,35±0,15         | 1,54±0,21**     | 98,71±7,01     | 124,12±10,61    |

Примітки: \* – достовірність різниці показників порівняно з таким в групі хворих на ГХ ( $p < 0,05$ ); \*\* – достовірність різниці показників порівняно з показниками до лікування ( $p_1 < 0,05$ ).

Таблиця 4

Рівень МДА та SH-груп у пацієнтів з ХГН, ХПН та ГХ в динаміці лікування із застосуванням препарату ( $M \pm m$ )

| Показник       | МДА, мкмоль/л |                 | SH-групи, ммоль/л |                 | Параоксоназа-1 |                 |
|----------------|---------------|-----------------|-------------------|-----------------|----------------|-----------------|
|                | До лікування  | Після лікування | До лікування      | Після лікування | До лікування   | Після лікування |
| Пацієнти з ХГН | 8,52±0,98*    | 6,31±0,84**     | 1,16±0,03         | 0,24±0,05       | 97,43±10,25    | 128,69±11,81    |
| Пацієнти з ГХ  | 7,55±0,41     | 5,29±0,37**     | 1,57±0,08         | 0,87±0,09**     | 116,82±9,93    | 149,53±12,91    |

Примітки: \* – достовірність різниці показників порівняно з такою в групі хворих на ГХ ( $p < 0,05$ ); \*\* – достовірність різниці показників порівняно з такими до лікування ( $p_1 < 0,05$ ).

ної стінки підвищеним артеріальним тиском. У хворих з ХГН вміст VE-кадгерину становив  $1,21 \pm 0,24$  нг/мл, що було достовірно вищим, ніж у пацієнтів з ГХ ( $p < 0,05$ ) та в осіб контрольної групи ( $p < 0,001$ ). Підвищення вмісту розчинного VE-кадгерину свідчить про суттєві порушення структурної цілості ендотеліального моношару у пацієнтів з ХХН. Аналіз отриманих результатів показав, що плазмова концентрація PAPP-A та VE-кадгерину у хворих з ХГН з наявністю білка в сечі була достовірно вище, ніж у пацієнтів з ГХ. Це свідчить про те, що їхній вміст змінюються синхронно з порушенням цілості ендотелію в судинах. Виявлені порушення мають прогностичне значення, можуть бути критерієм ефективності терапії та обумовлюють більш активне застосування антиоксидантів у пацієнтів з ХХН.

### Висновки

1. У хворих на ХГН значно підвищений рівень продуктів ПОЛ і знижена активність АОС. Завдяки застосуванню препарату в складі стандартної нефропротекторної терапії ігібіторами АПФ та антагоністами кальцію співвідношення прооксиданти/антиоксиданти зміщується в більш позитивний бік.

2. У хворих на ХГН підвищується вміст VE-кадгерину та PAPP-A, що може бути наслідком порушень міжклітинної взаємодії в ендотелії судин і маркером пошкодження капілярів клубочків нирок.

3. Застосування в комплексній терапії хворих на ХГН препарату сприяє зниженню вмісту VE-кадгерину і PAPP-A в плазмі крові, що супроводжується зменшенням вираженості протеїнуриї.

### Список літератури

- Федорова Т.К. Реакция с ТБК для определения МДА крови методом флюориметрии / Т.К. Федорова, Т.С. Коршунова, Э.Т. Ларская // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 25–28.
- Оксидативный стресс у больных ХБП V стадии с анемией, находящихся на заместительной терапии гемодиализом / Крутиков Е.С., Полищук Т.Ф., Польская Л.В., Шахназаров А.А. // Укр. журн. нефрології та діалізу. – 2013. – № 1 (37). – С. 21–25.
- Роль клітинної гіпоксії в прогресуванні хронічного гломерулонефриту у дітей / В.Г. Майданник, Є.А. Бурлака, І.В. Багдасарова, С.П. Фоміна // Укр. журн. нефрології та діалізу. – 2012. – № 1 (33). – С. 52–58.
- Северина С.Е. Практикум по биохимии / С.Е. Северина, Т.А. Соловьев. – М.: Изд-во МГУ, 1989. – С. 160–161.
- Синяченко О.В. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе мезангиальных гломерулонефритов / О.В. Синяченко, С.В. Зяблицев, П.А. Чернобровцев // Укр. журн. нефрології та діалізу. – 2007. – № 2 (14). – С. 36–38.
- Anders HJ. Renal microenvironments and macrophage phenotypes determine progression or resolution of renal inflammation and fibrosis / H.J. Anders, M. Ryu // Kidney Int. – 2011. – Vol. 80. – P. 915–925.
- Prevention of renal injury and endothelial dysfunction by chronic L-arginine and antioxidant treatment / Arellano-Mendoza M.G., Vargas-Robles H., Del Valle-Mondragon L. et al. // Ren Fail. – 2011. – Vol. 33 (1). – P. 47–53.
- Relationship of paraoxonase 1 (PON1) gene polymorphisms and functional activity with systemic oxidative stress and cardiovascular risk / Bhattacharyya T., Nicholls S.J., Topol E.J. et al. // JAMA. – 2008. – Vol. 299. – P. 1265–1276.
- Beuck S. Hypoxia-inducible factor stabilizers and other small-molecule erythropoiesis-stimulating agents in current and preventive doping analysis / S. Beuck, W. Schänzer, M. Thevis // Drug Test Anal. – 2012. – Vol. 4. – P. 830–845.
- Consuegra-Sanchez L. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) and cardiovascular risk / L. Consuegra-Sanchez, S. Fredericks, J.C. Kaski // Atherosclerosis. – 2009. – Vol. 203 (2). – P. 346–52.
- Maki K.C. Low-dose eicosapentaenoic acid and/or docosahexaenoic acid and triglyceride lowering / K.C. Maki, T.M. Rains // Nutr Rev. – 2010. – Vol. 68. – P. 567–568.
- Hypoxia. Intracellular sensors for oxygen and oxidative stress: novel therapeutic targets / Miyata T., Takizawa S., van Ypersele de Strihou C. // Am. J. Physiol. Cell. Physiol. – 2011. – Vol. 300. – P. 226–231.
- Righetti M. Cardio-renal-anemia syndrome: a link between erythropoietin, dimethylarginine and homocysteine / Righetti M. // Curr. Med. Chem. – 2012. – Vol. 19. – P. 3502–3507.
- Tanaka T. Recent advances and clinical application of erythropoietin and erythropoiesis-stimulating agents / T. Tanaka, M. Nangaku // Exp. Cell. Res. – 2012. – Vol. 318. – P. 1068–1073.
- Vestweber D. Cell adhesion dynamics at endothelial junctions: VE-cadherin as a major player / D. Vestweber, M. Winderlich, G. Cagna // Trends Cell. Biol. – 2008. – Vol. 19 (1). – P. 8–15.

**Антиоксидантный потенциал и функционально-морфологические показатели эндотелия у больных с хроническим гломерулонефритом в процессе лечения**

И.И. Топчий, А.Б. Тверетинов, Е.Н. Щенявская, А.Н. Кириенко

**РЕЗЮМЕ.** Представлены результаты влияния комбинированного препарата омега-3-ПНЖК с витамином Е на показатели антиоксидантной системы и функционально-морфологические нарушения эндотелия у пациентов с хронической болезнью почек (91 с хроническим гломерулонефритом) и у 86 – с гипертонической болезнью (группа сравнения). Установлено, что снижение активности параоксоназы-1 связано с повышением содержания в крови растворимого Ve-кадгерина и ассоциированного с беременностью протеина А (РАРР-А), а применение комбинированного препарата способствует уменьшению выраженности оксидантного стресса и устранению функционально-морфологических нарушений эндотелия.

**Ключевые слова:** эндотелий, антиоксидантный потенциал, омега-3-ПНЖК с витамином Е.

**Potential of antioxidants and functional-morphological indicators of the endothelium in the patients with chronic glomerulonephritis during treatment**

I.I. Topchii, A.B. Tveretinov, E.N. Schenyavskaya, A.N. Kirienko

**SUMMARY.** In chronic kidney disease (CKD), the activation of lipid peroxidation and reduced antioxidant capacity contribute to the expression of cytokines that are involved in the penetration, activation and differentiation of white blood cells in the glomeruli of the kidneys. The results of effects of the combined drug, omega-3 polyunsaturated fatty acids with vitamin E, on the antioxidant system and functional-morphological disturbances of the endothelium in the patients with chronic renal disease (CRD): 91 subjects with chronic glomerulonephritis and 86 patients with hypertensive disease (control) are presented. Decrease of the paraoxonase-1 activity was found to be associated with the increase of soluble VE-cadherin and PAPP-A. Use of the drug promoted decrease of the oxidative stress pronouncement and eliminate functional-morphological disturbances of the endothelium.

**Key words:** endothelium, antioxidant potential, omega-3 polyunsaturated fatty acids with vitamin E.

**Адреса для листування:**

Іван Іванович Топчий

ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України»

61039, Харків, пр. Постишева, 2-а

УДК 615.254.1+612.015.32):616-037

**О.М. Радченко, О.Я. Корольок**

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

# Діуретики та вуглеводний метаболізм: проспективне спостереження

## АНОТАЦІЯ

У проспективному спостереженні тривалістю 40 міс, в якому брали участь 92 пацієнти з ішемічною хворобою серця, оцінювали вплив діуретиків на стан регуляції обміну глюкози та виникнення цукрового діабету (ЦД). Встановлено, що у 88 пацієнтів, які приймали сечогінні препарати, частіше відзначали погіршення стану регуляції обміну глюкози та виникнення ЦД. Найкращі результати лікування досягнуті в групі хворих, які приймали індапамід, проте різниця була неістотною порівняно з такою в групах пацієнтів, яким призначали фуросемід та гідрохлоротіазид. Застосування 2–3 діуретиків було найнесприятливішим для вуглеводного метаболізму, що проявлялось мінімальною кумулятивною частотою виживаності та найвищим ризиком трансформації у ЦД.

## Ключові слова:

*ішемічна хвороба серця, діуретики, проспективне спостереження, цукровий діабет, регуляція обміну глюкози.*

До груп препаратів, які найчастіше призначають, належать діуретики, що збільшують об'єм виділеної сечі та екскрецію натрію. За даними доказової медицини вони рекомендовані для регулярного застосування у пацієнтів з цілою низкою захворювань та їх ускладнень, передовсім у кардіології. Призначаючи ці препарати, слід враховувати, що діуретики не є однорідною групою та мають певні особливості, які зумовлюють практичні аспекти їх використання. Незважаючи на те, що сімейні лікарі, терапевти та кардіологи призначають діуретики практично щоденно, залишається актуальним обговорення низки питань щодо їхнього раціонального застосування [1]. Впливаючи на водно-електролітний, кислотно-лужний стан та змінюючи концентрацію багатьох інших речовин, діуретики беруть активну участь у більшості метаболічних процесів, насамперед в обміні вуглеводів, зумовлюючи виникнення чи прогресування цукрового діабету (ЦД), маніфестації його латентних форм та підвищуючи потребу в інсуліні в пацієнтів з інсулінозалежністю. Негативна дія на вуглеводний метаболізм зумовлена передусім гіпокаліємією, оскільки внутрішньоклітинний калій необхідний для утворення інсуліну. Особливої гостроти проблема набуває за тривалого застосування діуретиків.

Підвищений ризик виникнення ЦД доведено для тіазидів, що найчастіше призначають, – гідрохлоротіазиду [3] та хлорталідону [5]. За даними дослідження ALLHAT (2000) за участю 40 000 хворих, після чотирирічної терапії хлорталідом відзначено випадки виникнення ЦД 2-го типу в 11,8% випадків порівняно з 8,1% у групі

лізіноприлу та 9,6% у групі амлодипіну [2, 5]. Оскільки несприятливий вплив діуретиків на гомеостаз глюкози пояснюють гіпокаліємією, то при комбінації з інгібіторами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи цей ефект менш виражений. За даними R. Cooper-Dehoff et al. (2006), у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) і артеріальною гіпертензією (АГ) трандолаприл справляв захисний ефект під час використання разом з верапамілом і гідрохлоротіазидом, але не виявляв такої протекторної дії у разі застосування з ателололом і гідрохлоротіазидом [6].

Зміни вуглеводного балансу на фоні застосування діуретиків можуть погіршувати контроль за артеріальним тиском [4], значно підвищувати серцево-судинний ризик, спричиняти розвиток серцевої недостатності та фібриляції передсердь [5, 7]. Проте дані щодо впливу діуретиків на серцево-судинний ризик, ускладнення та метаболічний фон залишаються фрагментарними, що і стало підставою для проведення нашого дослідження.

Мета роботи – у тривалому проспективному дослідженні оцінити вплив діуретиків на стан регуляції обміну глюкози та виникнення ЦД у пацієнтів з ІХС.

## Матеріали і методи дослідження

Під спостереженням упродовж 40 міс після стаціонарного лікування з приводу стабільної чи нестабільної стенокардії та гострого інфаркту міокарда перебували 92 пацієнти (39 жінок та 53 чоловіки) віком від 37 до 84 років (медіана – 63 роки) з ІХС, діагноз якої встановлювали відповідно до наказу МОЗ України № 436 від 03.07.2006.

В усіх пацієнтів діагностовано АГ, причому у 66,4% з них – 3-го ступеня. Діагноз хронічної серцевої недостатності встановлювали за класифікацією М.Д. Стражеска і В.Х. Василенка: І стадію – у 12 (10,3%) хворих, ІА – у 70 (60,3%), ІБ – у 34 (29,3%). Стан вуглеводного обміну оцінювали за результатами стандартного перорального глюкозотолерантного тесту за критеріями ВООЗ (1999). Порушення виявлено у 73,9% пацієнтів: у 23 – ізольоване порушення глікемії натще (ПГН), у 21 – ізольоване порушення толерантності до глюкози (ПТГ), у 24 – поєднання ПГН і ПТГ.

Усім хворим проводили стандартну терапію, яка включала нітрати, ацетилсаліцилову кислоту та інгібітор АПФ, 61,2% пацієнтів додатково призначали метаболічно нейтральний бета-блокатор (небіволлол, бісопролол чи карведилол), 28,4% – амлодіпін, 51,7% – аторвастатин. Для досягнення цільових рівнів артеріального тиску та компенсації серцевої недостатності 88 (75,9%) пацієнтів постійно приймали діуретики. Залежно від застосовуваного діуретика хворих поділили на 4 групи. До 1-ї групи увійшли 22 пацієнти, які не приймали діуретики, до 2-ї – 27 хворих, які приймали індапамід (1,25–2,5 мг на добу), до 3-ї – 30 пацієнтів, які приймали інший діуретик (фуросемід 40 мг або гідрохлоротіазид 12,5–25 мг), до 4-ї – 13 пацієнтів, які приймали одночасно 2–3 сечогінних препарати. Кінцевими точками були погіршення стану регуляції глюкози (перехід ПГН у ПТГ чи ізольованого порушення у комбіноване) та виникнення ЦД. Аналіз виживаності проводили за методом Каплана–Мейєра, оцінюючи кумулятивну частоту виживаності пацієнтів у різні терміни спостереження; різницю між групами визначали за критеріями Кокса (F) та Гехана–Вілкоксона.

### Результати дослідження та їх обговорення

Частота погіршення стану регуляції обміну глюкози виявилась мінімальною серед пацієнтів, які взагалі не приймали сечогінних препаратів. Погіршення виникло у 9 (40,9%) пацієнтів 1-ї групи, у 9 (33,3%) – 2-ї, у 14 (46,7%) – 3-ї та у 9 (69,2%) – 4-ї. Кумулятивна частота виживаності склала відповідно 48,2; 43,5; 39,9 та 25,6% (тест Кокса:  $p_{1-2}>0,05$ ;  $p_{1-3}>0,05$ ;  $p_{1-4}=0,021$ ;  $p_{2-3}>0,05$ ;  $p_{2-4}=0,005$ ;  $p_{3-4}=0,049$ ; тест Гехана–Вілкоксона:  $p_{1-2}>0,05$ ;  $p_{1-3}>0,05$ ;  $p_{1-4}=0,020$ ;  $p_{2-3}>0,05$ ;  $p_{2-4}=0,003$ ;  $p_{3-4}=0,066$ ) (рис. 1). Таким чином, частота погіршення стану регуляції обміну глюкози була істотно вищою за використання декількох діуретиків, ніж ізольовано індапаміду, фуросеміду/гідрохлоротіазиду або за відсутності діуретичної терапії.

ЦД було діагностовано у 5 (22,7%) пацієнтів 1-ї групи, у 5 (18,5%) – 2-ї, у 9 (30%) – 3-ї та у 8 (61,5%) – 4-ї. По завершенні періоду спостереження кумулятивна частота виживаності у зазначених групах склала відповідно 75,9, 62,7; 68,6 та 34,6% (тест Кокса:  $p_{1-2}>0,05$ ;  $p_{1-3}>0,05$ ;  $p_{1-4}=0,006$ ;  $p_{2-3}>0,05$ ;  $p_{2-4}=0,002$ ;  $p_{3-4}=0,022$ ; тест Гехана–Вілкоксона:  $p_{1-2}>0,05$ ;  $p_{1-3}>0,05$ ;  $p_{1-4}=0,009$ ;  $p_{2-3}>0,05$ ;  $p_{2-4}=0,001$ ;  $p_{3-4}=0,043$ ) (рис. 2). Отже, ЦД значно частіше виникав серед пацієнтів, яким призначали комбінацію діуретиків, порівняно з особами, яким проводили моноте-

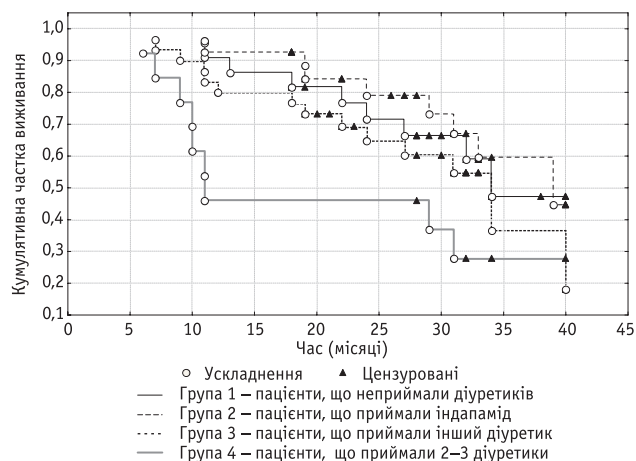


Рис. 1. Вплив діуретиків на погіршення стану регуляції обміну глюкози у пацієнтів з ІХС

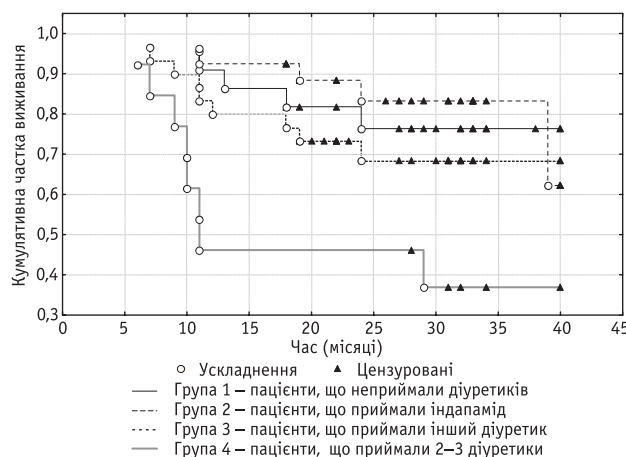


Рис. 2. Вплив діуретиків на виникнення ЦД у пацієнтів з ІХС

рапію (індапамід, фуросемід, гідрохлоротіазид) або за відсутності в лікуванні сечогінного засобу.

Слід відзначити відсутність істотної різниці між групами монотерапії, хоча за даними літератури метаболічно сприятливий вплив справляє тіазидоподібний діуретик індапамід [8].

### Висновки

У пацієнтів, які приймали сечогінні препарати, частіше виявляли погіршення стану регуляції обміну глюкози та виникнення ЦД. Найкращі результати лікування досягнуті у хворих, які приймали індапамід, проте різниця була неістотною порівняно з такою у пацієнтів, яким призначали фуросемід чи гідрохлоротіазид. Застосування 2–3 діуретиків є найбільш несприятливим для вуглеводного метаболізму, що слід враховувати в клінічній практиці, особливо у пацієнтів з метаболічним синдромом, ожирінням, надмірною масою тіла, порушеннями ліпідного спектра крові та в осіб, які приймають інші препарати з негативним впливом на вуглеводний обмін.

### Список літератури

- Багрий А.Э. Применение диуретиков в кардиологии / А.Э. Багрий, Е.В. Щукина // Здоров'я України. – 2012. – № 19. – С. 16–17.

2. Нетяженко В.З. Сучасні погляди на роль діуретиків у лікуванні серцево-судинних захворювань / В.З. Нетяженко, Т.Й. Мальчевська // Сімейна медицина. – 2009. – № 4. – С. 19–22.
3. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects / P. Verdecchia, G. Reboldi, F. Angeli [et al.] // Hypertension. – 2004. – Vol. 43. – P. 963–969.
4. Cutler J.A. Thiazide-associated glucose abnormalities: prognosis, etiology, and prevention: is potassium balance the key? / J.A. Cutler // Hypertension. – 2006. – Vol. 48. – P. 198–200.
5. Fasting glucose levels and incident diabetes mellitus in older nondiabetic adults randomized to receive 3 different classes of antihypertensive treatment: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) / J. Barzilay, B. Davis, J. Cutler [et al.] // Arch Intern Med. – 2006. – Vol. 166. – P. 2191–2201.
6. Predictors of development of diabetes mellitus in patients with coronary artery disease taking antihypertensive medications (findings from the INternational VErapamil SR-Trandolapril STudy [INVEST]) / R. Cooper-Dehoff, J.D. Cohen, G.L. Bakris [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2006. – Vol. 98. – P. 890–894.
7. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review / A. Zillich, J. Garg, S. Basu [et al.] // Hypertension. – 2006. – Vol. 48. – P. 219–224.
8. Waeber B. Position of indapamide, a diuretic with vasorelaxant activities, in antihypertensive therapy / B. Waeber, C. Rotaru, F. Feihl // Expert Opin. Pharmacother. – 2012. – Vol. 13. – P. 1515–1526.

### Диуретики и углеводный метаболизм: проспективное наблюдение

Е.М. Радченко, О.Я. Королюк

**РЕЗЮМЕ.** В проспективном наблюдении длительностью 40 мес с участием 92 пациентов с ишемической болезнью сердца оценивали влияние диуретиков на состояние регуляции обмена глюкозы и возникновение сахарного диабета (СД). Установлено, что у 88 пациентов, которые принимали мочегонные препараты, чаще обнаруживали ухудшение состояния регуляции обмена глюкозы и возникновение СД. Наилучшие результаты лечения достигнуты в группе больных, принимавших индапамид, однако разница была несущественной по сравнению с таковой в группах пациентов, которым назначали фуросемид и гидрохлоротиазид. Применение 2–3 диуретиков признано наиболее неблагоприятным для углеводного метаболизма, что проявлялось в минимальной кумулятивной частоте выживаемости и наиболее высоком риске трансформации в СД.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, диуретики, проспективное наблюдение, сахарный диабет, регуляция обмена глюкозы.

### Diuretics and carbohydrate metabolism: prospective study

O.M. Radchenko, O.Ya. Korolyuk

**SUMMARY.** The given prospective follow-up study was designed to evaluate effects of diuretic therapy on glucose homeostasis and development of diabetes mellitus (DM) in 92 patients with coronary artery disease. This observation lasted 40 months. Eighty-eight patients taking diuretics more often showed deterioration of glucometabolic state and DM onset. The best results were observed in the patients treated with indapamide, although statistically significant, in comparison with the results that were seen in the patients treated with furosemide or hydrochlorothiazide. Combined diuretic therapy (2–3 medications) is assumed to produce the most unfavourable effects on carbohydrate metabolism that was manifest in the lowest cumulative proportion of survivorship and the high risk of diabetes mellitus onset.

**Key words:** coronary artery disease, diuretics, prospective study, diabetes mellitus, glucose regulation.

### Адреса для листування:

Олена Мирославівна Радченко  
79044, Львів, вул. Сахарова, 56, кв. 33

УДК 616.12-008.331.1-07-08

І.А. Плеш, Л.І. Гайдич

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

# Компресійно-декомпресійна проба у хворих з есенційною гіпертензією II стадії: діагностична оцінка

## АНОТАЦІЯ

У 28 хворих з есенційною гіпертензією (ЕГ) II стадії та у 12 осіб контрольної групи вивчали діагностичні можливості компресійно-декомпресійної проби за оригінальною методикою ангіотензіореографії (АТРБГ), основою якої є об'ємно-імпедансна залежність тканин передпліччя під час замикання та відмикання судин (артерій та вен).

Встановлено, що у більшості хворих на ЕГ II стадії артеріальна гіпертензія поєднується з венозною гіпертензією. Неінвазивне визначення тиску замикання вен за використаною методикою може бути еквівалентом інвазивного контролю за рівнем центрального венозного тиску. Використання методики АТРБГ може всебічно оцінити та доповнити маловідомі аспекти фармакологічного впливу антигіпертензивних препаратів.

## Ключові слова:

гемодинаміка, венозний тиск, артеріовенозна гіпертензія.

Успішне лікування та, особливо, профілактика ускладнень артеріальної гіпертензії можливі за умови раннього виявлення та оцінки ступеня чинників прогресування. Якщо на одні чинники ризику (немодифіковані) вплинути не вдається, то інші (модифіковані) піддаються корекції. Необхідно їх вчасно виявити та дати адекватну оцінку. Традиційна інтерпретація результатів випадкового (у поліклініці чи в стаціонарі) вимірювання артеріального тиску (АТ) за величиною систолічного (САТ) та діастолічного (ДАТ) АТ не дає уяви про ефективність терапії [2, 3, 9–11]. Важливо всебічно оцінити складові гемодинаміки, до яких відносять стан роботи лівого шлуночка (діастолічна та систолічна функція, ступінь і структура гіпертрофії лівого шлуночка) (рисунк).

Важливими показниками інтегральної величини АТ є її судинна складова, особливо після- та переднавантаження

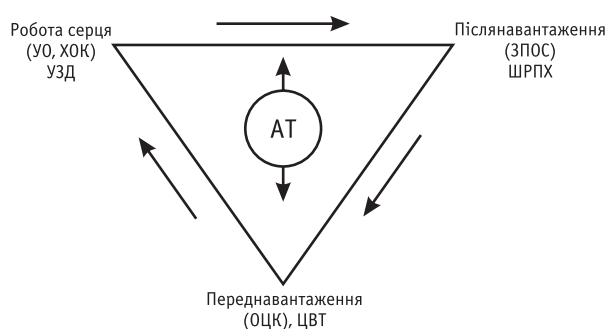


Рисунок. Основні показники інтегральної величини АТ

на серце, оцінка яких проводиться за клінічними показниками швидкості розповсюдження пульсової хвилі (ШРПХ), розрахунку загального периферичного опору судин (ЗПОС), визначення центрального венозного тиску (ЦВТ), об'єму циркулюючої крові (ОЦК), стану мікроциркуляторного русла за даними капіляроскопії нігтьового ложа, кон'юнктивальної біомікроскопії та судинної сітки очного дна [1, 4, 5, 7, 8]. Значним доповненням до інтегральної оцінки АТ могли б стати результати компресійно-декомпресійної проби на кінцівках з визначенням величини тиску на замикання та відмикання артерій і вен, які за всебічного аналізу даних можуть дати повну уяву про динаміку перебігу захворювання і прогресування патологічних розладів гемодинаміки та оцінити і доповнити маловідомі аспекти фармакологічного впливу антигіпертензивних лікарських засобів, які є основою лікування хворих на есенційну гіпертензію (ЕГ). Таке спрямування наукових досліджень може покращити діагностику і патогенетично обґрунтоване та персоналізоване лікування хворих з різними варіантами перебігу ЕГ.

Мета роботи – покращити діагностику та контроль лікування хворих на ЕГ шляхом оцінки можливостей та визначення діагностичної доцільності застосування компресійно-декомпресійної проби.

## Матеріали і методи дослідження

Обстежено 40 пацієнтів, середній вік яких склав  $52,32 \pm 2,41$  року. До контрольної групи включено 12 хво-

рих з рівнем АТ, що відповідав віковій нормі (1-ша група), до 2-ї – 28 хворих на ЕГ II стадії (за класифікацією ВООЗ, 2010). Середній рівень САТ у них становив  $156,25 \pm 3,11$  мм рт. ст., ДАТ –  $102,52 \pm 2,61$  мм рт. ст. Проведено порівняльну характеристику величин ангіотензіореографії (АТРБГ) верхньої кінцівки з визначенням тиску замикання та відмикання артерій (ТЗА, ТВА) і вен (ТЗВ, ТВВ) у практично здорових людей та у хворих на ЕГ II стадії з 2 ступенем зростання АТ (патент на корисну модель № UA 34831 A 15.03.2001 р.) [6]. В основу методики покладено об'ємно-імпедансну залежність тканин передпліччя під час замикання та відмикання судин. ТЗВ визначали з моменту зростання кровонаповнення дистальної частини кінцівки нижче накладання манжети до моменту припинення кровонаповнення, що відповідає замиканню артерій. Після цього здійснювали повільну декомпресію з визначенням моменту відмикання артерій та вен. Крім цього, в усіх обстежених визначали ЦВТ за традиційною методикою з використанням апарата Вальдмана у нашій модифікації (рац. пропозиція № 42/03, затверджена Буковинським державним медичним університетом) та встановлювали поріг смакової чутливості до кухонної солі (ПСЧКС) перед проведенням АТРБГ за методикою Henkin.

### Результати дослідження та їх обговорення

Отримані дані величини тиску представлені в таблиці.

Звертають увагу певні закономірності тиску в обстежених обох груп. ТЗВ в осіб контрольної групи (нормотензивні особи) був у 2–2,5 разу нижчим за відповідну величину у хворих на ЕГ II стадії. Зважаючи на використання методики та суворо горизонтальне розташування тіла хворого з одночасним визначенням рівня ЦВТ, доцільно порівняти ці дані між собою, тобто за результатами ТЗВ при компресії та ЦВТ. Встановлено, що ТЗВ був близьким до рівня норми ЦВТ (80–90 мм вод. ст.).

В осіб контрольної групи виявлено тісний прямий кореляційний зв'язок між ТЗВ та ЦВТ ( $r=0,89$ ;  $p<0,05$ ).

У хворих на ЕГ II стадії ТЗВ перевершував величину ЦВТ у відповідній групі. Ступінь зв'язку між цими величинами був дещо нижчим ( $r=0,68$ ;  $p<0,05$ ). Отже, високий ступінь кореляції між показниками ТЗВ та ЦВТ дозволяє використати величину ТЗВ для неінвазивного визначення ЦВТ як основного показника переднавантаження на серце.

Виявлені зміни у хворих на ЕГ II стадії можуть вказувати на поєднану судинну артеріовенозну гіпертензію (АВГ). При цьому рівень тонуусу дрібних вен виявляється вищим за ЦВТ. Можливо, виявлену особливість локальних змін венозного тиску можна пояснити вибір-

ковим тонусом центральних та дистальних вен або можливостями депонування частини крові у внутрішніх органах чи компенсаторними механізмами роботи правих відділів серця та малого кола кровообігу.

За даними порівняння показників ТЗА та ТВА в осіб контрольної групи виявлено незначні відмінності. У хворих на ЕГ II стадії констатовано значну, але не вірогідну різницю між цими величинами з переважанням ТЗА над ТВА. Можливо, виявлені особливості пов'язані зі стимуляцією ендотеліальних факторів за рахунок механічного впливу на стінки артерій та вен і певною інерційністю методики. Виявлені зміни ще раз підтверджують традиційно встановлені правила з методики визначення АТ за Коротковим у тих випадках, коли не вдається чітко визначити САТ та ДАТ з першого разу. Кожна спроба повторного визначення параметрів АТ, за правилами виконання методики, має проводитись через певний час після повної декомпресії манжети. У хворих та здорових осіб найбільш складною є інтерпретація одного з основних показників АТРБГ-проби – ТВВ. У пацієнтів контрольної групи ТВВ був у 8–10 разів вищий за ТЗВ у порівнянні з показниками у хворих, у яких його перевищення становило 2–2,5 разу.

Ймовірно, у нормотензивних осіб тимчасове повнокрів'я ділянки кінцівки, розташованої проксимальніше від накладеної манжети, супроводжується більш продуктивним виділенням ендотеліальних факторів релаксації і станом вен.

Можливо, на момент динамічного повнокрів'я та ішемії кінцівки у здорових осіб більша кількість резервних капілярів та судин мікроциркуляторного русла беруть участь у депонуванні надлишку крові, ймовірному механізмі динамічного зростання периваскулярного (капілярного) набряку.

Важливо при цьому визначити стан наповнення судинного русла за ОЦК та його регіонарний перерозподіл. У хворих на ЕГ внаслідок зростання ЗПОС (переважно на рівні артеріол) значна частина ОЦК збагачує венозне русло. У обстежених хворих порівняно з нормотензивними особами виявлено підвищений рівень споживання кухонної солі та вірогідно більшу масу тіла, що може бути важливим динамічним чинником високого ризику прогресування та можливих ускладнень ЕГ.

Отже, виявлені зміни динаміки венозного та артеріального тиску за оригінальною методикою у поєднанні з іншими важливими показниками гемодинаміки, даними судинної та загальної гемо- та гідрофільності можуть стати цінними критеріями діагностики, динамічного спостереження за хворими на ЕГ, патогенетично обґрунтованого та контрольованого лікування.

Таблиця

Величини артеріального, венозного тиску та ПСЧКС у хворих на ЕГ II стадії

| Група обстежених | ТЗВ, мм рт. ст.             | ТЗА, мм рт. ст.               | ТВА, мм рт. ст.   | ТВВ, мм рт. ст.  | ЦВТ, мм вод. ст.              | ПСЧКС, % р-ну NaCl          |
|------------------|-----------------------------|-------------------------------|-------------------|------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| 1-ша (n=12)      | $7,70 \pm 1,21$             | $125,62 \pm 7,08$             | $122,75 \pm 5,18$ | $50,88 \pm 4,17$ | $108,56 \pm 8,12$             | $0,24 \pm 0,04$             |
| 2-га (n=28)      | $20,0 \pm 3,10$<br>$p<0,05$ | $142,75 \pm 6,12$<br>$p<0,05$ | $128,0 \pm 8,50$  | $46,3 \pm 2,96$  | $156,14 \pm 6,37$<br>$p<0,05$ | $0,52 \pm 0,07$<br>$p<0,05$ |

Примітка:  $p<0,05$  – величини, які вірогідно відмінні від таких в осіб контрольної групи.

## Висновки

1. У більшості хворих на ЕГ II стадії артеріальна гіпертензія поєднується з венозною гіпертензією.

2. Визначення ТЗВ за описаною методикою може бути діагностичним неінвазивним способом оцінки переднавантаження на серце, еквівалентом якого є ЦВТ.

3. У лікувальній тактиці антигіпертензивної терапії у хворих на ЕГ II стадії доцільним є контроль рівня АВГ.

Перспективами подальшого розвитку в даному напрямку є нагромадження практичного матеріалу, збільшення об'ємів досліджень та уточнення виявлених закономірностей. Доцільним було б вивчення у вищенаведеному комплексі величин ОЦК для детальнішої оцінки інтегральної величини АТ.

## Список літератури

1. Артериальная гипертензия: взаимосвязи структурно-функциональных параметров сердца, артериальной и венозной систем и их прогностическая значимость для оптимизации антигипертензивной терапии / Туев А.В., О.В. Хлынова, В.В. Щекотов, А.В. Агафонов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Т. 7, № 7. – С. 51–55.
2. Гипертоническая болезнь: дисфункция эндотелия и нарушения микроциркуляции – звенья патогенеза / О.В. Коркушко, В.Ю. Лішневська, В.П. Чижова, Г.В. Дужак: Материалы Всероссийской научной конференции «Микроциркуляция в клинической практике. Ангiology и сосудистая хирургия». – 2004. – Т. 10, № 3. – С. 14.
3. Зміни добових коливань артеріального тиску та їх корекція на фоні комбінованої антигіпертензивної терапії у пацієнтів з артеріальною гіпертензією / У.П. Черняга-Ройко, О.Й. Жарінов, І.М. Тумак, М.С. Сороківський // Артериальная гипертензия. – 2012. – № 6 (26). – С. 29–33.
4. Кочкина М.С. Измерение жесткости артерий и ее клиническое значение / М.С. Кочкина, А.А. Затеищников, Б.А. Сидоренко // Кардиология. – 2005. – Т. 45, № 1. – С. 64–72.
5. Національна стратегія профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні / За ред. Р.В. Богатирьової та В.М. Коваленка. – К.: МОРІОН, 2012. – 120 с.
6. Патент України 99073959. Пристрій для імпульсної ангиотензионографії / Плеш І.А., Владковський І.К., Ковальчук П.Є.; опубл. 15.03.2001, бюл. № 2.
7. Повреждение крупных артерий при гипертензии / S. Laurent, H. Beausnier, C. Collin, P. Beausier // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 16, № 2. – С. 115–125.
8. Туев А.В. Состояние венозной гемодинамики у больных артериальной гипертензией в различных возрастных группах / А.В. Туев, О.В. Хлынова // Российский кардиологический журнал. – 2003. – № 5. – С. 39–41.
9. XIII Національний конгрес кардіологів України (Київ, 26–28 вересня 2012 р.) // Артериальная гипертензия. – 2012. – № 6 (26). – С. 77–78.
10. Behandlungsstrategien bei therapierefraktärer arterieller Hypertonie / [Mahfoud Felix, Himmel Frank, Ukena Christian et al.] // Dtsch Arztebl Int. – 2011. – Vol. 108 (43). – P. 725–731.
11. Wenzel R.R. Hypertonie 2012: Was ist neu? / R.R. Wenzel, M.Q. Wenzel // Journal für Hypertonie. – 2012. – Vol. 17 (1). – P. 11–13.

## Компрессионно-декомпрессионная проба у больных с эссенциальной гипертензией II стадии: диагностическая оценка

И.А. Плеш, Л.И. Гайдич

**РЕЗЮМЕ.** У 28 больных с эссенциальной гипертензией (ЭГ) II стадии и у 12 лиц контрольной группы изучали диагностические возможности компрессионно-декомпрессионной пробы по оригинальной методике ангиотензиореографии (АТРБГ), основой которой является объемно-импедансная зависимость тканей предплечья во время закрытия и открытия сосудов (артерий и вен).

Установлено, что у большинства больных с ЭГ II стадии артериальная гипертензия сочетается с венозной гипертензией. Непрерывное определение давления закрытия вен по использованной методике может быть эквивалентом инвазивного контроля за уровнем центрального венозного давления. Использование методики АТРБГ позволяет оценить и дополнить малоизвестные аспекты фармакологического воздействия антигипертензивных препаратов.

**Ключевые слова:** гемодинамика, венозное давление, артериовенозная гипертензия.

## Compression-decompression test in the patients with the second stage of essential hypertension: diagnostic evaluation

I.A. Plesh, L.I. Haydych

**SUMMARY.** In the group of 28 patients with stage II essential hypertension and 12 control subjects we studied the diagnostic possibilities of the compression-decompression test using an original angiotensioreobarography (ATRBG) method by which including determination of volume-impedance

relation of the forearm tissues in the moments of closure and opening of the vessels (arteries and veins). It has been established that arterial hypertension develops along with venous hypertension in the most patients. Continuous measurements of the vein closure pressure by using above ATRBG method can be equivalent for invasive control of the central venous pressure. The ATRBG method allows evaluate and amplify less known aspects of pharmacological effects of the antihypertensive preparations.

**Key words:** hemodynamic, venous pressure, arterial-venous hypertension.

**Адреса для листування:**

Ігор Антонович Плеш  
Кафедра догляду за хворими та ВМО Буковинського  
державного медичного університету  
58002, Чернівці, Театральна площа, 2

## НОВИНИ

### Высокие дозы ацетилсалициловой кислоты не повышают ее протекторный эффект

Согласно результатам исследования HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction), опубликованным в декабре 2012 г. в «Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Interventions», ацетилсалициловая кислота (АСК) в высоких дозах повышают риск развития кровотечений и при этом не оказывает дополнительного протекторного эффекта по сравнению с АСК в низких дозах. В данном случае речь шла о пациентах, перенесших инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST (ST-segment-elevation MI – STEMI) и чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), которым в дальнейшем назначали АСК для профилактики тромбоэмболических осложнений.

Как пояснила одна из авторов исследования, Роксана Мехран из Медицинской школы Маунт-Синай (Mount Sinai School of Medicine), Нью-Йорк, в клинических руководствах рекомендуется профилактическое применение АСК в кардиологии в различных дозах – от 75 до 325 мг. Такой разбор вызван отсутствием проспективных рандомизированных исследований, которые были бы посвящены сравнению эффективности и безопасности различных доз АСК в кардиологической практике.

Участниками исследования HORIZONS-AMI стали 2289 пациентов, получавших АСК в низких дозах (<200 мг/сут), и 562, получавших АСК в высоких дозах (≥200 мг/сут). Период наблюдения составил около 3 лет.

При этом выявлены некоторые закономерности, связанные с применением АСК в высоких дозах. Пациенты, которым был предписан прием АСК в высоких дозах, с большей вероятностью подверглись бедренному, а не радиальному ЧКВ и более длительной рентгеноскопии с большим объемом контраста, имели большую длину имплантированных стентов и меньшее время D2B (Door-to-Balloon Time – время «дверь – баллон», то есть время от момента госпитализации до первого раздувания баллона). Также у них в анамнезе чаще выявляли артериальную гипертензию, гиперлипидемию, отягощенность семейного анамнеза по ишемической болезни сердца, ЧКВ или хирургическое вмешательство на коронарных артериях. Такие больные чаще были жителями США, нежели других стран.

Однако наиболее интересным, по мнению Р. Мехран, является заключение о том, что АСК в высоких дозах не представляют никакой пользы для пациента в плане защиты от ишемических событий и при этом подвергают его большему риску развития кровотечений. В то же время у HORIZONS-AMI существуют неко-

торые ограничения, связанные с отсутствием рандомизации. Кроме того, доза АСК не была основным объектом внимания авторов исследования, а потому, возможно, на результаты могли повлиять какие-либо неучтенные факторы.

Тем не менее, после выравнивания по исходным характеристикам пациентов мультивариантный анализ продемонстрировал, что применение АСК в высоких дозах связано с повышением риска развития кровотечений почти в 3 раза (отношение рисков 2,80; 95% доверительный интервал 1,31–5,99). Повышение риска развития кровотечений выявляется в течение первых 2 мес после выписки из больницы и продолжается в течение всего 3-летнего периода наблюдения. При этом применение АСК в высоких дозах не связано со снижением риска развития любых ишемических событий.

Авторы исследования полагают, что такая информация будет полезна практическим врачам при выборе дозы АСК для соблюдения баланса между риском осложнений и клинической пользой этого препарата. В то же время сохраняется потребность в рандомизированных проспективных исследованиях по оценке различных доз АСК у пациентов со STEMI, инфарктом миокарда без элевации сегмента ST и нестабильной стенокардией.

Yu J. et al. (2012), JACC Cardiovasc. Interv.

УДК 616.33-053.9-08

О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, Ю.В. Гавалко, С.С. Наскалова, О.М. Гриб, Е.М. Бодак  
Державна установа «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ

# Регіональні особливості шлункового кровотоку і агрегаційна активність тромбоцитів у здорових та хворих людей літнього віку з хронічним гастритом

## АНОТАЦІЯ

Відсутність у світовій медичній літературі робіт, присвячених вивченню регіональних особливостей шлункового кровотоку при старінні та значенню реологічних властивостей крові у формуванні вікових особливостей шлункового кровотоку, стало підґрунтям для проведення даної роботи. Обстежено 17 практично здорових людей молодого (18–34 роки) віку, 15 практично здорових людей середнього віку (35–59 років), 20 практично здорових людей літнього віку (60–74 роки) та 20 хворих літнього віку (60–74 роки) з хронічним гастритом. Встановлено, що зміни шлункового кровотоку у здорових людей літнього віку характеризуються неоднорідністю в різних відділах шлунка: значне зниження кровотоку відбувається в секреторній зоні (велика кривизна, передня і задня стінка тіла шлунка), тоді як рівень кровотоку в інших зонах з віком не змінюється. Регіональні особливості шлункового кровотоку у хворих літнього віку з хронічним гастритом не відрізнялися від таких у здорових людей літнього віку, проте зниження кровотоку в секреторній зоні при хронічному гастриті було вираженішим порівняно з таким у здорових осіб. Підвищення агрегаційної активності тромбоцитів відіграє важливу роль у формуванні вікових особливостей шлункової мікроциркуляції, але не впливає на зміну кровотоку при хронічному гастриті.

## Ключові слова:

*мікроциркуляція, слизова оболонка шлунка, агрегація тромбоцитів, фізіологічне старіння, хронічний гастрит.*

У світовій медичній літературі проблемі мікроциркуляції присвячено велику кількість робіт. Значні досягнення є і у вивченні шлункового кровотоку, однак вікові особливості мікроциркуляції в слизовій оболонці шлунка (СОШ) вивчено лише в поодиноких дослідженнях [12, 14]. Так, робота А. Tarnawski і співавт. [12] присвячена вивченню змін мікроциркуляції СОШ в розвитку тканинної гіпоксії та процесів апоптозу. Доведено, що при старінні (як в експериментальних щурів, так і в людей) підвищуються ступінь гіпоксії та процеси апоптозу. В роботі М. Guslandi [14] визначено, що старіння супроводжується не лише зниженням мікроциркуляції в СОШ, а й погіршенням її захисних властивостей внаслідок зменшення секреції бікарбонатів слизово-бікарбонатного бар'єру. Однак у цих роботах не вивчали причини змін кровотоку та можливі фактори, які впливають на стан

мікроциркуляції. Важливим чинником, що визначає величину перфузії, є реологічні властивості крові. Як відомо, у жінок з віку 30–39, а у чоловіків – із 40–49 років починає зростати в'язкість крові, яка після 60–69 років незначно зменшується, але залишається вищою, ніж в осіб молодого віку [1]. За даними нашої попередньої роботи визначено, що в'язкість крові значно підвищується з віком [9]. Це відбувається як за рахунок плазмових (підвищення концентрації фібриногену, зміна ліпідного складу крові), так і клітинних факторів (підвищення агрегації еритроцитів і тромбоцитів), що призводить до зменшення плинності крові і погіршення її проходження крізь мікросудинне русло.

Таким чином, при фізіологічному старінні зміни мікроциркуляції в СОШ можуть бути спричинені погіршенням реологічних властивостей крові. Крім того, недостат-

ньо вивчено роль змін реологічних властивостей крові у розвитку порушень кровотоку СОШ при хронічному гастриті.

### Матеріали і методи дослідження

Обстежено 104 пацієнта різного віку, з них 17 практично здорових осіб молодого віку (18–34 роки), 15 – практично здорових людей середнього віку (35–59 років), 20 – практично здорових людей літнього віку (60–74 роки) та 20 хворих літнього віку (60–74 роки) з хронічним гастритом.

Клінічне дослідження проводили відповідно до законодавства України і принципів Гельсінської Декларації з прав людини. Рішення про участь у дослідженні пацієнти приймали добровільно. Будь-коли пацієнт міг перервати участь у дослідженні без пояснення причини, що не відбивалось на його подальшому лікуванні. Факт участі пацієнта в дослідженні був конфіденційним. Програму дослідження, інформацію для пацієнта і форму інформованої згоди на участь у дослідженні було розглянуто і затверджено на засіданні комітету з медичної етики ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» (протокол № 1 від 19.01.2010 р.). Свою згоду на участь у клінічному дослідженні пацієнт підтверджував підписом у спеціальній формі письмової згоди.

Добір потенційних учасників проводили на підставі аналізу амбулаторних карт та історій хвороби, ретельного вивчення анамнезу, а також даних клінічних, інструментальних і лабораторних обстежень. При зборі анамнезу особливу увагу приділяли виявленню захворювань, наявність яких могла вплинути на результати дослідження (хвороби травного тракту, серцево-судинної, дихальної систем, крові, ендокринні порушення, онкопатологія, хронічні та гострі захворювання нирок).

Програма обстеження включала фіброезофагогастродуоденоскопію (ФЕГДС) для оцінки стану СОШ. Під час її проведення визначали об'ємну швидкість кровотоку (ОШК) в СОШ і відбирали біоптати СОШ для гістологічного дослідження. Паралельно визначали агрегаційну активність тромбоцитів.

ФЕГДС проводили вранці натщесерце за допомогою ендоскопа Olympus GIF тип Q40 (Японія). В процесі обстеження оглядали СОШ з метою виявлення ознак запалення, атрофічних змін, ерозивних чи виразкових ушкоджень, новоутворень; також обов'язково здійснювали забір біопсійного матеріалу з тіла та антрального відділу шлунка для подальшого гістологічного дослідження згідно зі стандартами діагностики гастриту (та його виключення).

Біоптати для світлооптичного дослідження фіксували в 10% водному розчині формальдегіду з подальшою дегідратацією в спиртах зростаючої концентрації. Заливку проводили парафіном. Зрізи товщиною 7 мкм фарбували гематоксиліном-еозином.

Пацієнтів без явищ атрофії та запальної інфільтрації включили в групу з нормальною морфологічною картиною СОШ, хворих з атрофічними змінами – в групу хронічного гастриту.

ОШК визначали за допомогою лазерного доплерівського флоуметра BLF-21D «Transonic Systems Inc» (США) з метою оцінки стану капілярного кровотоку СОШ під час ФЕГДС, що забезпечує візуальний контроль розташування датчика під час вимірювання. Для дослідження було вибрано 7 точок: передня та задня стінки цибулини дванадцятипалої кишки (ДПК), антральний відділ, відступаючи на 2 см від пілоруса, по малій кривизні над кутом шлунка, по великій кривизні в тілі шлунка, передня та задня стінки в тілі шлунка. В кожній точці згідно з методикою датчик розташовували від 30 с до 2 хв після стабілізації показника кровотоку для запису пульсограми.

Агрегаційну активність тромбоцитів визначали за допомогою двоканального лазерного аналізатора агрегації тромбоцитів 230LA («Біола», Російська Федерація) турбодиметричним методом [13]. Забір крові для проведення дослідження здійснювали в силіконову пробірку з 3,8% розчином натрію цитрату в об'ємному співвідношенні 1:9 (кінцева концентрація натрію цитрату в пробірці – 0,38%). Після забору суміш крові з натрієм цитратом центрифугували при 1000 об/хв. Отриману багату на тромбоцити плазму відбирали в чисту пластикову пробірку і в подальшому використовували для вивчення агрегації тромбоцитів. Оцінювали рівень спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів. В якості індукторів використовували АДФ в кінцевій концентрації 5 мкмоль/л та адреналін в кінцевій концентрації 1 мкмоль/л. На кривих світлопропускання оцінювали ступінь агрегації тромбоцитів.

Первинна оцінка результатів показала, що основні параметри мали розподіл даних, наближений до нормального (показники асиметрії та ексцесу в межах  $\pm 3$ , мода, медіана і середнє арифметичне – практично рівні, графічне зображення розподілу нагадує криву Гаусса). Розраховували середнє арифметичне величин показників ( $M$ ), їхнє середньоквадратичне відхилення ( $\sigma$ ) та помилки середніх величин ( $m$ ). Використовували параметричні критерії порівняння груп. Статистичну значущість відмінностей показників між групами оцінювали з використанням дисперсійного аналізу (для виявлення статистично значущої різниці між всіма групами) та t-критерію Крамера–Уелча (для виявлення груп зі статистично значущими відмінностями). Взаємозв'язок показників оцінювали за допомогою кореляційного аналізу з використанням коефіцієнта лінійної кореляції Пірсона. За рівень статистичної значущості взято значення  $p < 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

Як відомо, всі клітини організму для своєї життєдіяльності потребують постійного забезпечення киснем та поживними речовинами, і, що не менш важливо, виведення продуктів метаболізму. Взаємодія клітин та крові відбувається в найдрібніших судинах (капілярах, артеріолах та венулах), які виділені в окрему ланку – мікроциркуляторне русло. Вікові зміни мікросудинного русла, реологічних властивостей крові та регуляторних систем призводять до значного порушення мікроциркуляції в усіх

тканинах і органах. Так, в попередніх роботах було доведено, що при старінні знижується рівень мікроциркуляції в шкірі, підшкірній клітковині, м'язах, легенях, нирках [2, 6–8]. Це зумовлено не лише зменшенням капіляризації тканин, але й зміною ультраструктури капілярів, а також порушенням їхньої регуляції. Цей процес є загальним для всього організму, а отже, такі зміни виявляють і в СОШ [5, 10, 14]. Разом з тим за даними літературних джерел не виявлено досліджень, присвячених вивченню вікових особливостей шлункового кровотоку в різних відділах шлунка. Важливість такого підходу визначається тим, що в СОШ існують морфологічно та функціонально різні зони. В тілі і в першу чергу по великій кривизні, передній та задній стінці в СОШ містяться залози з великою кількістю головних та парієтальних клітин. Саме в цьому відділі секретуються такі компоненти шлункового соку, як соляна кислота та пепсиноген. У залозах антрального відділу наявна значна кількість слизепродуючих та ендокринних клітин APUD-системи, але відсутні головні та вкрай рідко виявляються парієтальні клітини [4]. Отже, клітинний склад різних відділів СОШ обумовлює різноманітність її функцій та, відповідно, відмінність функціонального навантаження в різні фази секреції, що, в свою чергу, спричиняє перерозподіл кровотоку залежно від потреб.

Результати даного дослідження показали (рис. 1), що у молодих людей найвищий рівень кровотоку виявлено в тілі шлунка (по великій кривизні, передній та задній стінці), де зосереджена основна кількість секреторних клітин. У здорових осіб середнього віку знижений кровотік у мікросудинах слизової оболонки тіла шлунка, який по передній та задній стінці був статистично значущим порівняно з таким у молодих, а по великій кривизні відзначено тенденцію до його зниження. Показники у практично здорових людей літнього віку також характеризувались зниженням рівня кровотоку в тілі шлунка, однак у них статистично значущі відмінності виявлено не лише по передній та задній стінці, але й по великій кривизні порівняно з показниками у молодих (див. рис. 1). Таку особливість зміни кровотоку з віком можна пояснити тим, що анатомічно великі судини, які кровопостачають шлунок, відходять від магістральних судин і прямують від кардіального та пілоричного відділів по зовнішній поверхні великої та малої кривизни назустріч одна одній. Від цих основних судин відходять дрібніші гілочки, які, поширюючись від малої та великої кривизни по передній та задній стінці, кровопостачають їх. Враховуючи те, що порушення мікроциркуляції перш за все відбувається в термінальних відділах мікросудин, стає зрозумілою причина першочергового порушення мікроциркуляції на передній та задній стінці і відносного збереження кровотоку по великій кривизні. Крім того, до великої кривизни від селезінкової артерії відходять дрібні шлункові артерії, які забезпечують додаткову підтримку кровотоку [15].

Цікавою особливістю є неоднорідність зміни кровотоку в слизовій оболонці різних ділянок шлунка. Так, між пацієнтами усіх груп не виявлено відмінностей рівня

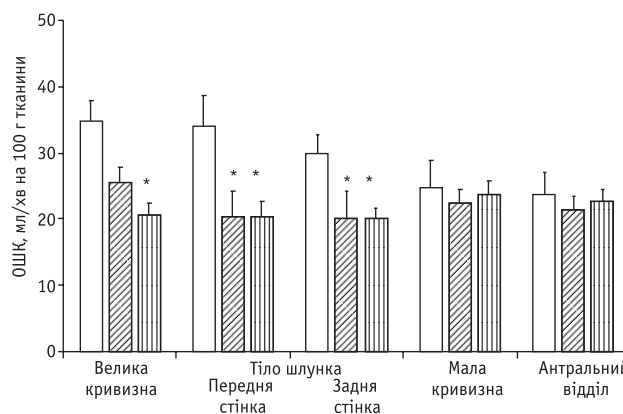


Рис. 1. Регіональні особливості ОШК у мікросудинах СОШ у здорових людей молодого (білі стовпчики), середнього (коса штриховка) та літнього віку (вертикальна штриховка). \* –  $p < 0,05$  порівняно з показником в осіб молодого віку

кровотоку по малій кривизні та в антральному відділі. Таким чином, вікові зміни мікроциркуляції в першу чергу відбуваються в найбільш функціонально активній зоні СОШ, при цьому в інших відділах шлунка рівень кровотоку зберігається (див. рис. 1). Збереження кровотоку в антральному відділі можна пояснити тим, що в даному дослідженні вимірювали кровотік в умовах функціонального спокою секреторної зони шлунка. Проте, як відомо, антральний відділ і в міжтравні періоди може бути функціонально активним, що, в свою чергу, призводить до підвищення кровотоку в СОШ цього відділу. Так, в роботах О.О. Дзізінської (1998) та О.В. Коркушка і співавт. (2010) у людей літнього віку в ранкові години виявлено вищий, порівняно з таким у молодих, рівень гастрину в крові, який секретується G-клітинами антрального відділу, відповідно функціональне навантаження на нього у людей літнього віку вище, ніж у молодих [3, 11].

Вивчення зв'язку між рівнем шлункового кровотоку по великій кривизні (в центрі шлункового озера) та віком у практично здорових людей показало закономірне зниження рівня мікроциркуляції в цій зоні при старінні (рис. 2).

У хворих літнього віку з хронічним гастритом також виявлено регіональні особливості шлункового кровотоку. Так, в зоні кислотопродукції (тіло шлунка) у них

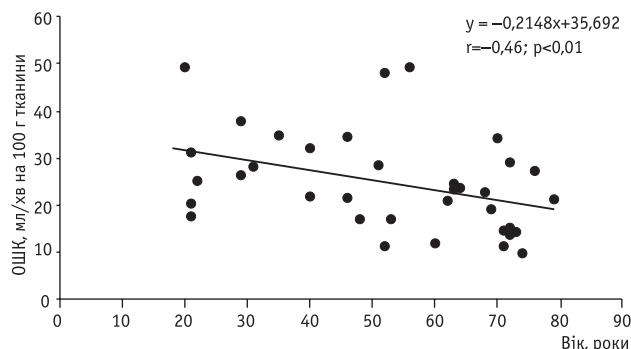
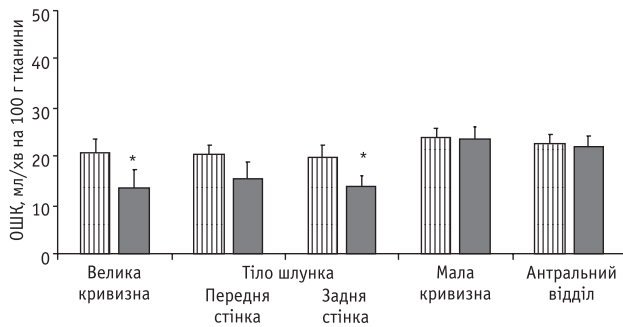


Рис. 2. Залежність рівня ОШК по великій кривизні в тілі шлунка від віку у здорових людей

спостерігалось більш значне зниження мікроциркуляції порівняно з таким у групі здорових людей літнього віку (рис. 3). При цьому рівень кровотоку в інших відділах шлунка та в цибуліні дванадцятипалої кишки (ДПК) не відрізнявся від показників у здорових людей (див. рис. 3).

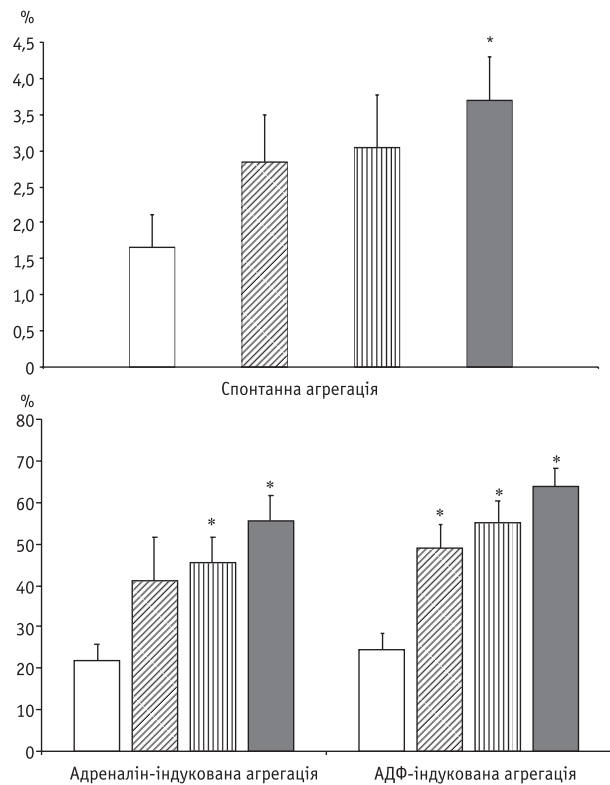


**Рис. 3.** Регіональні особливості ОШК в СОШ у здорових людей літнього віку (вертикальна штриховка) та у хворих літнього віку з хронічним гастритом (чорні стовпчики). \* –  $p < 0,05$  порівняно з показником у здорових осіб літнього віку

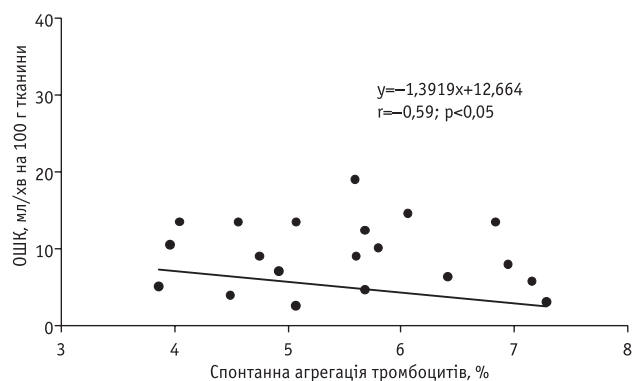
Отже, старіння призводить до нерівномірного зниження кровотоку в слизовій оболонці різних відділів шлунка. В першу чергу порушення мікроциркуляції спостерігається в секреторній зоні, в той час як в інших відділах рівень кровотоку зберігається на рівні з таким у молодих. Хронічний гастрит характеризується більш значним порушенням мікроциркуляції в секреторній зоні СОШ. При цьому у хворих з хронічним гастритом виявлено такі самі регіональні особливості кровотоку, як і в здорових осіб.

Як було зазначено вище, в становленні рівня мікроциркуляції важливу роль відіграють реологічні властивості крові, особливо агрегація її формених елементів. За даними дослідження агрегації тромбоцитів встановлено, що спонтанна агрегація зростає з віком, однак значущу відмінність виявлено лише в групі хворих з хронічним гастритом порівняно з молодими (рис. 4). Вивчення індукованої адреналіном чи АДФ агрегації тромбоцитів показало, що незалежно від наявності патології старіння призводить до зростання агрегаційної активності тромбоцитів (див. рис. 4). Крім того, в людей з атрофічними змінами СОШ виявлено статистично значущий кореляційний зв'язок між рівнем спонтанної агрегації тромбоцитів та ОШК по великій кривизні в тілі шлунка (рис. 5). Ці дані підтверджують важливу роль підвищеної агрегаційної активності тромбоцитів у розвитку порушень мікроциркуляції в СОШ у людей літнього віку, особливо при хронічному гастриті.

Отже, агрегаційна активність тромбоцитів є важливим фактором, який, погіршуючи реологічні властивості крові, значно знижує шлункову мікроциркуляцію. Разом з тим не виявлено відмінностей індукованої (адреналіном чи АДФ) агрегації тромбоцитів між здоровими людьми літнього віку та хворими літнього віку з хронічним гастритом. Враховуючи це, можна стверджувати, що агрегація тромбоцитів впливає на формування вікових особливостей шлункової мікроциркуляції. При цьому реологія крові не відіграє визначальної ролі у формуванні



**Рис. 4.** Показники спонтанної, адреналін- та АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів периферичної крові в здорових людей молодого (білі стовпчики), середнього (коса штриховка) та літнього віку (вертикальна штриховка), а також у хворих літнього віку з хронічним гастритом (чорні стовпчики). \* –  $p < 0,01$  порівняно з показником у молодих здорових осіб



**Рис. 5.** Взаємозв'язок ОШК в СОШ по великій кривизні в тілі шлунка та спонтанної агрегації тромбоцитів у хворих літнього віку з хронічним гастритом

шлункового кровотоку у людей літнього віку з хронічним гастритом.

## Висновки

1. Старіння характеризується неоднорідністю мікроциркуляції в слизовій оболонці різних відділів шлунка: значне зниження кровотоку відбувається в секреторній зоні (велика кривизна, передня і задня стінка тіла шлунка), тоді як рівень кровотоку в інших зонах СОШ не змінюється з віком.

2. У хворих літнього віку з хронічним гастритом наявні такі самі регіональні особливості шлункового кровотоку, як у здорових літніх людей. Зниження кровотоку в

секреторній зоні СОШ у хворих з хронічним гастритом є більш значним порівняно з показником у здорових осіб.

3. Стан агрегаційної активності тромбоцитів є фактором, що чинить значний вплив на формування вікових особливостей шлункової мікроциркуляції.

#### Список літератури

1. Баев В.М. Гемореология у пожилых людей / В.М. Баев // Матеріали II міжнародної наукової конференції «Мікроциркуляція та її вікові зміни». Київ, 22–24 травня 2002 р. – К., 2002. – С. 22.
2. Влияние адреналина на каждую микроциркуляцию и реологические свойства крови у людей разного возраста / К.Г. Саркисов, О.В. Коркушко, Г.В. Дужак, В.Ю. Лишневская // Матеріали Української наукової конференції з міжнародною участю «Мікроциркуляція та її вікові зміни», 19–21 травня 1999 р. – К.: Велес, 1999. – С. 110–112.
3. Дзізінська О.О. Вікові особливості інтероцепторної регуляції секреторно-моторної діяльності шлунка: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.03 / О.О. Дзізінська. – К.: Ін-т геронтології АМН України, 1998. – 17 с.
4. Зак М.Ю. Хронічний гастрит і передрак шлунка. Практичне керівництво / М.Ю. Зак, Л.М. Мосійчук. – Дніпропетровськ, 2011. – 69 с.
5. Ковальчук Л.А. Регионарный кровоток желудка и двенадцатиперстной кишки в хирургии язвенной болезни: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.03 / Л.А. Ковальчук; Харківський медичний інститут, 1986. – 39 с.
6. Коркушко О.В. Возрастные изменения дыхательной системы при старении и их роль в развитии бронхолегочной патологии / О.В. Коркушко, Д.Ф. Чеботарев, Н.Д. Чеботарев // Укр. пульмонолог. журн. – 2005. – № 3 (додаток). – С. 35–41.
7. Коркушко О.В. Возрастные особенности гемодинамики у долгожителей / О.В. Коркушко // Врачеб. дело. – 1976. – № 3. – С. 23–27.
8. Коркушко О.В. Мышечный кровоток при старении человека / О.В. Коркушко, К.Г. Саркисов, В.Э. Фрайфельд // Матеріали наукової конференції з міжнародною участю «Мікроциркуляція та її вікові зміни», 19–21 травня 1999 р. – К.: Велес, 1999. – С. 61.
9. Коркушко О.В. Реологические свойства крови при старении и факторы, их определяющие / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневская, Г.В. Дужак // Кровообіг та гемостаз. – 2007. – № 1. – С. 5–14.
10. Морфофункциональное состояние слизистой оболочки желудка у людей различного возраста / О.В. Коркушко, А.С. Ступина, А.К. Терман, Д.М. Якименко // Пленум «Актуальные вопросы гериатрии в клинике внутренних болезней». – Ростов-на-Дону, 28–30 апреля 1992 г. – Ростов-на-Дону, 1992. – С. 217–220.
11. Особенности изменений интрагастрального pH и продукции гастрина в ответ на стандартный завтрак у здоровых пожилых людей / О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, С.С. Наскалова и др. // Проблемы старения и долголетия. – 2010. – Т. 19, № 1. – С. 3–14.
12. Aging gastropathy novel mechanisms: hypoxia, up-regulation of multifunctional phosphatase PTEN, and proapoptotic factors / A. Tarnawski, R. Pai, X. Deng et al. // Gastroenterology. – 2007. – Vol. 133, № 6. – P. 1938–1947.
13. Born G.V. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal / G.V. Born // Nature. – 1962. – Vol. 194. – P. 927–929.
14. Guslandi M. Gastric mucosal defences in the elderly / M. Guslandi, A. Pellegrini, M. Sorghi // Gerontology. – 1999. – Vol. 45, № 4. – P. 206–208.
15. Netter F.H. Atlas of human anatomy. Third edition / Icon Learning Systems, Teterboro, New Jersey, 2003. – 627 p.

#### Региональные особенности желудочного кровотока и агрегационная активность тромбоцитов у здоровых и больных людей пожилого возраста с хроническим гастритом

О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, Ю.В. Гавалко, С.С. Наскалова, О.Н. Гриб, Э.Н. Бодак

**РЕЗЮМЕ.** Отсутствие в мировой медицинской литературе работ, посвященных изучению региональных особенностей желудочного кровотока при старении и значения реологических свойств крови в формировании возрастных особенностей желудочного кровотока стало основанием для проведения данной работы. Обследованы 17 практически здоровых людей молодого возраста (18–34 года), 15 практически здоровых людей среднего возраста (35–59 лет), 20 практически здоровых людей пожилого возраста (60–74 года) и 20 больных пожилого возраста с хроническим гастритом (60–74 года). Установлено, что изменения желудочного кровотока у здоровых людей пожилого возраста характеризуются неоднородностью в разных отделах желудка: значительное снижение кровотока происходит в секреторной зоне (большая кривизна, передняя и задняя стенка тела желудка), тогда как уровень кровотока в других зонах с возрастом не меняется. Региональные особенности желудочного кровотока у больных пожилого возраста с хроническим гастритом были такими же, как и у здоровых людей пожилого возраста, однако снижение кровотока в секреторной зоне при хроническом гастрите оказалось более выраженным по сравнению с таковым у здоровых. Показано, что повышение агрегационной активности тромбоцитов играет важную роль в формировании возрастных

особенностей желудочной микроциркуляции, но не влияет на изменение кровотока при хроническом гастрите.

**Ключевые слова:** микроциркуляция, слизистая оболочка желудка, агрегация тромбоцитов, физиологическое старение, хронический гастрит.

#### Gastric blood flow and platelet aggregation in healthy elderly and patients with chronic gastritis: regional characteristics

O.V. Korkushko, V.B. Shatilo, Yu.V. Gavalko, S.S. Naskalova, O.M. Gryb, E.M. Bodak

**SUMMARY.** Lack of published data on the regional characteristics of gastric blood flow in aging and the significance of blood rheology in the formation of age-associated gastric blood flow made us undertake this study. The study included essentially healthy young (n=17, 18–34 years), middle-aged (n=15, 35–59 years), elderly subjects (n=20, 60–74 years) and 20 elderly patients with chronic gastritis (60–74 years). In the healthy elderly subjects, gastric blood flow changes were dissimilar in different parts of the stomach. Thus there was a significant decrease of the blood flow in the secretory zone (greater curvature, front and rear walls of the stomach), whereas the blood flow level in other areas remained unchanged with age. Regional characteristics of gastric blood flow in elderly patients with chronic gastritis were similar to those that have been seen in healthy elderly people. However, the decrease in blood flow in the secretory zone in the patients with chronic gastritis was more pronounced compared to the healthy. Increase of platelet aggregation plays an important role in the formation of age-associated peculiarities of gastric microcirculation, but it has no effect on the blood flow in chronic gastritis.

**Key words:** microcirculation, gastric mucosa, platelet aggregation, physiological aging, chronic gastritis.

**Адрес для переписки:**

Юрий Викторович Гавалко

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

04114, Киев, ул. Вышгородская, 67

## НОВИНИ

### Физическая активность влияет на резистентность к инсулину

Физическая активность, наряду со специальной диетой, является рекомендованным средством профилактики сахарного диабета 2-го типа у лиц высокого риска. Как свидетельствуют результаты исследований, даже одна сессия физических упражнений оказывает положительное влияние на резистентность к инсулину, сохраняющуюся на протяжении нескольких часов.

Ракел Нельсон из Мичиганского университета (University of Michigan) и соавторы в недавно опубликованной научной работе предоставили дополнительные доказательства тесной взаимосвязи между уровнем физической активности и инсулинорезистентностью вне зависимости от других факторов.

В исследовании приняли участие здоровые лица (n=402) в возрасте

18–49 лет. У всех обследуемых взяты образцы крови для определения уровня глюкозы и инсулина натощак и последующего расчета индекса HOMA-IR. Уровень физической активности регистрировали при помощи специального акселерометра.

Как показали результаты, умеренная или тяжелая физическая нагрузка в течение 30 мин снижала HOMA-IR на 0,26 пункта, что соответствует снижению этого индекса на 13%. Увеличение времени физической активности способствовало еще большему снижению данного показателя. Интересно, что связь между уровнем физической активности и инсулинорезистентностью оставалась значимой после стандартизации по основным переменным (возрасту, полу, кардиоваскулярной тренированности, количеству жировой ткани).

Также ученые включили в свой анализ легкую физическую актив-

ность. Результаты продемонстрировали тенденцию к снижению HOMA-IR при отсутствии статистической значимости при выполнении физических нагрузок низкой интенсивности.

Резюмируя полученные данные, исследователи подчеркнули, что уровень физической активности был тесно связан с резистентностью к инсулину и эта взаимосвязь не зависела от ряда других параметров, таких как кардиоваскулярная тренированность и количество жировой ткани. Таким образом, согласно результатам исследования, программы по модификации образа жизни, направленные на улучшение метаболизма глюкозы, должны включать проведение физических упражнений как минимум умеренной интенсивности. Это особенно важно в отношении лиц, имеющих трудности с уменьшением массы тела.

Nelson R. K. et al. (2013), *IJBNPA*

УДК 616.132.2.2-008.64-036.12:616.124.2-005.4

**О.С. Гавриш, В.А. Кричевич**

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

# Скоротливий міокард ішемізованої зони лівого шлуночка при хронічній коронарній недостатності

## АНОТАЦІЯ

Перебудову скоротливого міокарда при хронічній ішемічній хворобі серця (ІХС) вивчали на кардіо-біоптатах, які отримували з басейну передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії при ангіографічно встановленому стенозуванні її просвіту на 80–90%. Використовували напівтонкі зрізи, трансмісивну електронну мікроскопію, електронно-гістохімічні тести на сукцинатдегідрогеназу,  $\text{Ca}^{2+}$  та морфометрію. Встановлено, що під впливом енергодефіциту, електролітного дисбалансу, пластичної недостатності і активації системи внутрішньоклітинного катаболізму, що ініціюються і підтримуються циркуляторною гіпоксією – основним етіопатогенетичним чинником захворювання, вентрикулярні кардіоміоцити (КМЦ) хронічно ішемізованої, гіпокінетичної зони міокарда зазнають глибокої перебудови, що поєднує генетично детерміновані адаптаційні механізми і дезінтеграційні процеси. Прогресуючі інволютивні зміни, спрямовані на мінімізацію енерговитрат КМЦ разом з мікрорегіональними особливостями транспортно-трофічного забезпечення їхньої функції, спричиняють виражену гетерогенність клітин гібернованого міокарда з частковим збереженням його контрактильного потенціалу за рахунок найменш змінених клітинних елементів.

## Ключові слова:

*ішемічна хвороба серця, гіпокінезія міокарда, патоморфологія.*

Атеросклеротичне обмеження просвіту будь-якої магістральної артерії серця є тривалим патологічним процесом, який в басейні ушкодженої судини призводить до прогресуючої перебудови міокарда. Обставинами, що визначають формування подібної зони, є обмеження коронарної гемоперфузії або часто рецидивуючі епізоди ішемізації відповідної ділянки міокарда за неспроможності судинної системи адекватно реагувати на підвищення функціонального навантаження на серцевий м'яз, тобто критичне зниження коронарного резерву з поступовим зниженням споживання кисню вентрикулярними кардіоміоцитами (КМЦ) [6, 25].

Як відомо, незалежно від функціонального навантаження міокард екстрагує з перфузованої крові до 70–75% кисню, збільшення потреби в якому поповнюється за рахунок підвищення інтенсивності кровотоку [16]. Пригнічення скоротливої здатності міокарда відбувається з моменту стабільного обмеження гемоперфузії більш ніж на 35–40% від нормального рівня [21]. При хронічній ішемічній хворобі серця (ІХС) цей найважливіший адаптаційний механізм реалізується як на органному, так і на мікрорегіональному рівні [2, 7].

Зниження парціального тиску кисню в артеріальній крові з оптимального для окислювального фосфорилю-

вання рівня від 20 до 5 мм рт. ст. блокує функцію мітохондрій з аеробного відтворювання АТФ, ініціюючи необхідну для виживання КМЦ в даних умовах мінімізацію енерговитрат шляхом обмеження їхньої скоротливої функції [24, 26, 27]. Це нашаровується на попередні компенсаторно-приспосувальні зміни різних структурно-функціональних компонентів КМЦ, обумовлених роботою в нових патологічних умовах. Проте патоморфологія гіпокінетичного, гібернованого міокарда за тривалого перебігу ІХС потребує подальшого визначення, що і становило головну мету даної роботи.

## Матеріали і методи дослідження

Спостереження виконані на клінічному матеріалі – інтраопераційних кардіобіоптатах 30 пацієнтів віком 45–55 років з хронічною ІХС і ангіографічно встановленим стенозом проксимального відділу передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії на 85–90%, без артеріальної гіпертензії та інфаркту міокарда в анамнезі, але зі зниженням фракції викиду до 35%, що свідчить про порушення систолічної функції лівого шлуночка серця, насамперед у басейні стенозованої артерії. Для морфологічних досліджень зразки міокарда фіксували в забуферених розчинах 4% параформу і 1%  $\text{OsO}_4$ , зневоднювали

та занурювали в епоксидні смоли за загальноприйнятою методикою [5]. Електронно-гістохімічно в КМЦ визначали активність сукцинатдегідрогенази (СДГ) і розподіл  $\text{Ca}^{2+}$  [3, 30]. Ультратонкі зрізи, виготовлені на ультратомі LKB-8800, контрастували солями важких металів та досліджували в електронному мікроскопі ПЕМ-100К; напівтонкі зрізи фарбували толуїдиновим синім.

### Результати дослідження та їх обговорення

Пролонгована великовогнищева ішемізація міокарда в басейні ураженої атеросклерозом магістральної артерії серця призводить до прогресуючого порушення метаболізму КМЦ. У мітохондріях і саркоплазмі клітин підвищується концентрація недоокислених метаболітів, спроможних пригнічувати  $\beta$ -окиснення та інші етапи утилізації вільних жирних кислот (ВЖК), головного енергетичного субстрату нормального міокарда [23].

Дефіцит кисню дискоординує ферментні системи циклу Кребса та пов'язані з ними механізми трансмембранного переносу окислених метаболітів і призводить до дезінтеграції мембранних комплексів мітохондрій. При цьому порушуються компартменталізація внутрішньо- та позамітохондріального простору і оптимальна локалізація ензимів, що беруть участь в електронно-транспортних процесах, окислювальному фосфорилуванні та передачі накопиченої енергії до місць її утилізації [13, 23].

В умовах обмеженої оксигенації дисфункція мітохондріального апарату, головного споживача кисню в КМЦ, стає основним молекулярним механізмом порушення енергетичного забезпечення їхньої функції. При цьому первинною внутрішньоклітинною мішенню дефіциту кисню, кінцевого акцептора електронів, опиняються оксидоредуктази та оксидази, які являють собою єдину структурно-метаболічну систему з властивостями тригера, що ініціює каскад функціонально-метаболічних процесів адаптаційного і патологічного характеру та пригнічення аеробного синтезу енергії [8].

Прогресуюча мінімізація кисневотранспортного забезпечення функції КМЦ призводить до редукції всіх кисеньзалежних механізмів регенерації АТФ та переключенню з аеробного гліколізу на найменш енергетично ефективний анаеробний шлях утилізації глюкози, що зберігає відтворення АТФ в об'ємі, який дозволяє підтримувати електролітний гомеостаз та пластичні процеси на рівні, який попереджає некроз [15, 20].

Стабілізований «гіпометаболічний» стан КМЦ характеризується комплексом структурно-метаболічних змін. За даними літератури, мітохондріальний дихальний ланцюг функціонально пов'язаний з транскрипційною експресією генів відтермінованої дії, які в умовах хронічної гіпоксії беруть участь в адаптаційних процесах, зокрема, в додатковому надходженні глюкози в КМЦ, активуванні гліколітичного відтворення макроергічних фосфатів, оптимізації електролітного гомеостазу та стимулюванні пластичної функції клітин [22, 29].

Незважаючи на активацію гліколізу, резидуальна гемоперфузія іноді все ж здатна попереджати надмірне накопичення лактату та піровиноградної кислоти в ча-

стині КМЦ, про що свідчить від'ємна артеріовенозна різниця в пробах крові з аорти та коронарного синуса [9, 19]. Є також повідомлення про те, що адаптаційна перебудова може стабілізувати в КМЦ рівень АТФ, підтримуючи функцію їхнього модифікованого мітохондріального апарату при нормальному або підвищеному поглинанні глюкози та стимулюванні неоглікогенезу.

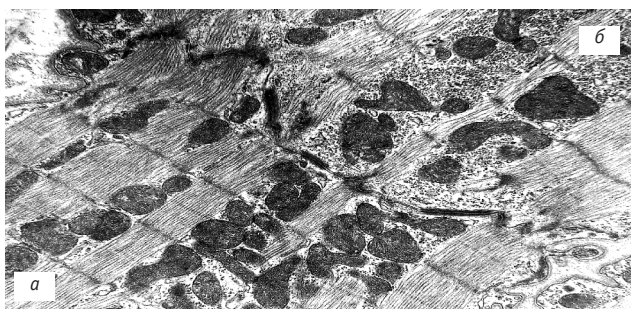
Таким чином, виживання міокарда за пролонгованої ішемізації забезпечується цілою низкою захисних механізмів, комплексний, «стратегічний» ефект яких орієнтований на зменшення витрат АТФ контрактильним апаратом КМЦ, а також мінімізацію процесів, пов'язаних з відтворенням активних форм кисню (АФК). При цьому, однак, незважаючи на підвищене використання глюкози, структурно-метаболічний статус КМЦ неухильно погіршується.

При електронній мікроскопії в умовах хронічної ішемізації міокарда констатують ремоделювання КМЦ, яке визначають як гіпоплазію їхнього контрактильного апарату, глибоку структурно-метаболічну модифікацію мітохондріома з перевантаженням саркоплазми глікогеном та без такого, різке ускладнення рельєфу нуклеолеми помірно набряклих, гомогенно виповнених хроматином ядер, гіперплазію шорсткого ендоплазматичного ретикулуму (ШЕР), що розцінюють як ознаки реалізації генної програми фетального дедиференціювання клітин [14].

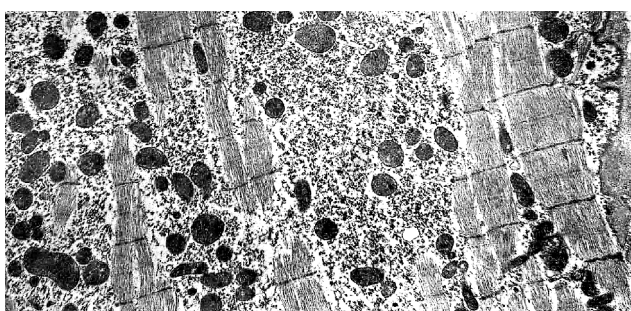
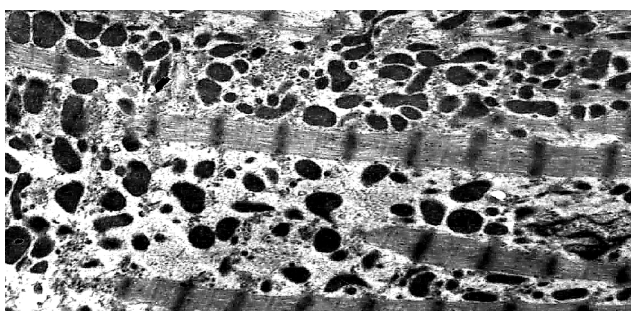
Мозаїчність перебудови вентрикулярних КМЦ дає можливість об'єктивізувати уявлення про послідовність змін, що в них відбуваються. На одній електронограмі разом з КМЦ, більша частина внутрішньоклітинного простору яких виповнена глікогеном з поодинокими периферично розташованими релаксованими міофібрилами, можна бачити відносно мало змінених клітин, атрофічних або гіпертрофованих КМЦ, але з явищами деструкції контрактильних елементів, поліморфізмом і пошкодженням мітохондрій та скупченнями гранул глікогену в розширених міжміофібрилярних щілинах з вираженими дискінетичними порушеннями в маломітохондріальних ділянках, клітини з атрофічним контрактильним апаратом, переважно виповнені електронно-оптично прозорою рідиною з окремими, зваженими в ній цитогранулами та дрібними темними мітохондріями (рис. 1, 2).

Дані наших досліджень свідчать про те, що подібні зміни КМЦ, як з накопиченням глікогену, так і без гранулярних включень (див. рис. 2), є наслідком мікрорегіональних особливостей нутритивного кровотоку. В обох випадках перехід клітин на гліколітичний шлях енергозабезпечення з реалізацією відповідних адаптаційних механізмів здійснюється на тлі пластичної недостатності та активації внутрішньоклітинного катаболізму. Однак в одному варіанті підтримуються номінальні умови для елімінування продуктів гіпоксичного дизметаболізму та достатньо повної утилізації субстратів, тоді як в іншому – дефіцит кисню та закиснення внутрішньоклітинного середовища, обумовлені циркуляторною гіпоксією, блокують аеробний і анаеробний гліколіз.

Надлишок глюкози, що активно постачається в саркоплазму, інкорпорується в метаболічно інертні полісахари-



**Рис. 1.** КМЦ зменшеного об'єму: а – з відносно малозміненою ультраструктурою; б – з явищами ішемічної перебудови, розмежовані модифікованим вставним диском. Зб. 6000.



**Рис. 2.** Вентрикулярні КМЦ з басейну стенозованої коронарної артерії з вираженими деструктивними змінами контрактильного апарату, дрібними гіперосміофільними мітохондріями, накопиченням глікогену в саркоплазматичному матриксі (а) і без такого (б). Зб. 5000

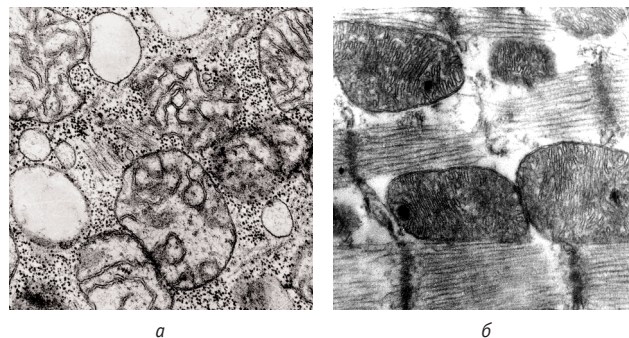
ридно-білкові комплекси – глікосоми, що накопичуються в ділянках, вільних від міофібрил, елементів цитоскелету та інших органел, що зазнали лізису, а також поряд з гіпоплазованими та більшою або меншою мірою пошкодженими мітохондріями як ще одне побічне свідчення їхньої дисфункції. Це обмежує подальше зниження рН внутрішньоклітинного середовища та осмореактивні ефекти, які провокують надлишкове накопичення глюкози в КМЦ.

Тривале функціонування в умовах обмеженого постачання кисню супроводжується не тільки модифікацією механізмів відтворення енергії в КМЦ з поетапним пригніченням аеробних процесів, збільшенням ролі гліколізу та транспорту глюкози через гістогематичний бар'єр (ГГБ), але й розширенням популяції дрібних гіпоплазованих мітохондрій (див. рис. 2), ферментна система яких, однак, ще здатна працювати за даних умов [8].

Прогресуюча інволюція мітохондрій КМЦ у зоні хронічної ішемізації відбувається в різних варіантах. На-

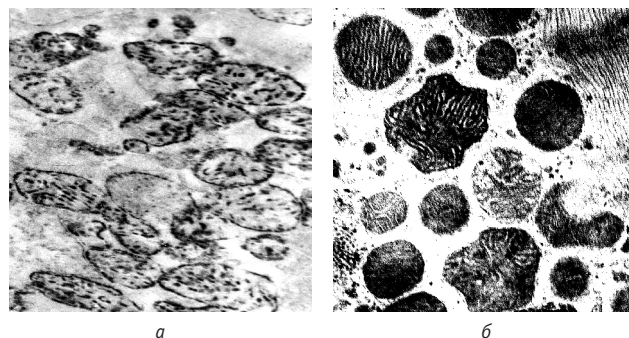
бряклі органели з невеликою кількістю складноконтурних крист часто піддаються тотальній «декристалізації», перетворюючись на вакуолі, оточені зовнішньою мітохондріальною мембраною з гомогенізованим, просвітленим або підвищено осміофільним вмістом (рис. 3, а). Іноді деструкція органели має обмежений характер, розповсюджуючись лише на деяку її частину з розмежуванням пошкодженої та функціонуючої зон під загальною оболонкою та подальшим відокремленням одне від одного.

Зменшення середньої кількості структурно повноцінних крист на кожну органелу істотно обмежує сумарний енергетичний потенціал мітохондріома. Незалежно від ультраструктурної організації мітохондрій, в їхньому матриксі часто зустрічаються гранулярні електронно-щільні включення кальцію фосфату, локуси дисоціації внутрішньої мембрани з гомогенізацією більш чи менш значної кількості крист (рис. 3, б).



**Рис. 3.** Деструктивні зміни гіпоплазованих мітохондрій КМЦ у зоні хронічної ішемізації міокарда. а – «декристалізація» органел; б – електронно-щільні гранулярні інтрамітохондріальні включення. Зб. 14 000

Окрім рутинної електронної мікроскопії, метаболічну модифікацію мітохондрій можна підтвердити за результатами реакції на СДГ (рис. 4), що цілком погоджується з даними про парціальне збереження активності цитохромоксидази в мітохондріях КМЦ, які зазнають тривалого гіпоксичного впливу [12]. Окрім електронно-оптично щільних гранулярних включень кальцію фосфату, за даними електронно-гістохімічного тесту з НГА виявляють різний ступінь насичення органел катіоном, причому інтенсивність специфічного контрастування свідчить про підвищений рівень його кумулювання в більшості мітохондрій.



**Рис. 4.** Нерівномірне специфічне контрастування мітохондрій КМЦ із зони хронічної ішемії за даними електронно-гістохімічних тестів: а – на СДГ; б – на  $\text{Ca}^{2+}$  з НГА. Зб. 12 000

Гіпоксичне зниження основної, енергоутворювальної, функції мітохондрій супроводжується трансформуванням органел в потужне джерело АФК і інших проапоптогенних факторів. Вільні радикали кисню та азоту оксид, надмірно продукований мітохондріальною NO-синтазою, локалізованою на внутрішній мембрані органели, а також пероксинітрит, що утворюється в умовах ішемії за високої концентрації кумульованого мітохондріями  $\text{Ca}^{2+}$ , атакують цитомембрани та інші внутрішньоклітинні структури, причому їхньою мішенню в першу чергу вступають саме мітохондрії [4, 10, 11].

Пошкоджені мітохондрії стають об'єктом лізосомної атаки, яка реалізується в декількох варіантах. Найчастіше мітохондрії з електронно-щільними гранулярними включеннями кальцію фосфату, що свідчить про глибокі патологічні зміни таких органел, поглинаються поліморфними аутофаголізосомами, причому в деяких інкорпорованих мітохондріях іноді ще визначаються залишки крист.

В іншому варіанті відбувається тісне зближення мітохондрії і лізосоми, яка зливається з об'єктом своєї атаки або «ін'єкує» в нього поліфункціональний набір своїх катаболічних ензимів, що перетворюють мітохондрію на вакуоль з осміофільним вмістом, оточену власною мембраною (рис. 5). Крім того, пошкоджені органели іноколи зазнають м'ясоподібної трансформації або ізолюються від внутрішньоклітинного середовища суцільною мембраною, яка захищає клітину від продуктів мітохондріального дизметаболізму.

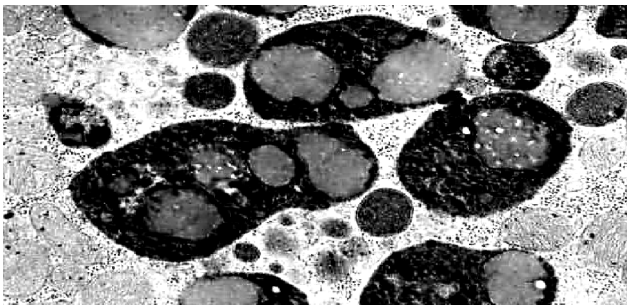


Рис. 5. Поза- і внутрішньолізосомна деградація гіпоплазованих мітохондрій вентрикулярного КМЦ з гранулярними електронно-щільними включеннями. Зб. 8000

У перевантажених депонованим глікогеном КМЦ разом з мітохондріями об'єктом внутрішньоклітинного секвестрування стають глікосоми, білковий компонент яких також може зазнавати окиснювально-перекисної модифікації. Завислі в просвітленому саркоплазматичному матриксі цитограули виповнюють крупні, обмежені одноконтурною мембраною вакуолі або стають вмістом невеликих лізосомоподібних включень з осміофільною оболонкою (рис. 6).

Разом з мітохондріями об'єктами прогресуючих катаболічних процесів, які ініціюються в робочих клітинах міокарда при хронічній ІХС, є міофібрили та всі інші органели. Лізис контрактильних елементів, починаючись «таненням» окремих протофібрил, може завершуватися футлярним міоцитолізисом з колабуванням сарколеми та

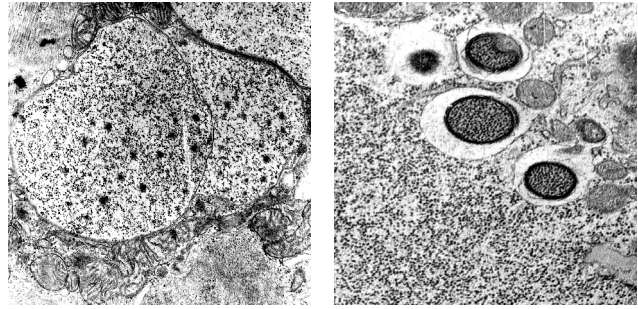


Рис. 6. Аутофагічні вакуолі, що містять глікосоми в КМЦ ішемізованої зони міокарда. Кардіобіопсія. Зб. 8000

ендомізіуму без продуктивної клітинної реакції пухкої сполучної тканини, яка оточує КМЦ. Іноді процес розвивається як перинуклеарний набряк з виповненням території, що звільняється від міофібрил, електронно-оптично прозорою рідиною, в якій накопичуються глікосоми, або без них. Іноколи в таких зонах можна бачити фрагментовану тонкофібрилярну сітку цитоскелету.

Зумовлені енергодефіцитом порушення транссарколемного транспорту електролітів доповнюються неспроможністю саркоплазматичного ретикулуму повноцінно регулювати вивільнення та зворотне захоплення  $\text{Ca}^{2+}$ . Кальцієвий дисбаланс, що виникає, зниження рН саркоплазми та підвищення вмісту неорганічного фосфату порушують скоротливість ішемізованих КМЦ, зумовлюючи виникнення контрактур і стабілізацію численних комплексів у пошкоджених клітинах та активування кальційзалежних протеїназ (рис. 7).

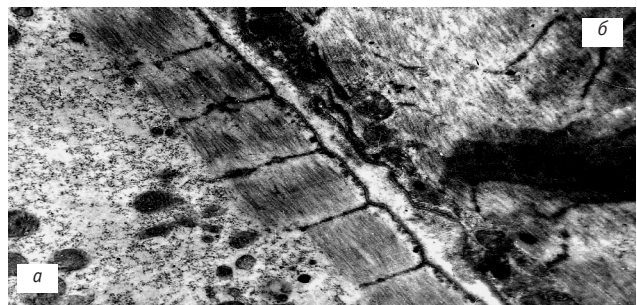


Рис. 7. Суміжні КМЦ: а – з глибокою ішемічною перебудовою; б – з вираженими дискінетичними змінами контрактильних структур своєї «маломітохондріальної» зони. Кардіобіопсія. Зб. 6000

Явища дисоціації та денатурації макромолекулярних протеїнових комплексів КМЦ здатні стимулювати убіквітин-протеосомний механізм, який разом із зазвичай контрольованими процесами перекисного окиснення санує мембранні, білкові структури клітини та внутрішньоклітинне середовище. Генетичні зрушення, які в гібернованому міокарді обмежують синтез «нормальних» скоротливих білків, ініціюючи експресію специфічних протеїнів фетального типу, підвищують вірогідність перетворення елементів контрактильного апарату в один з об'єктів подібних впливів [6, 18, 25]. Це часто призводить до вибіркової дисоціації дисків релаксованих саркомерів гіпокінетичних КМЦ і неселективного лізису протофібрил (рис. 8).



Рис. 8. Дисоціація І-дисків, надмірна релаксація і перескорочення саркомерів КМЦ з басейну стенозованої коронарної артерії. 36. 7000

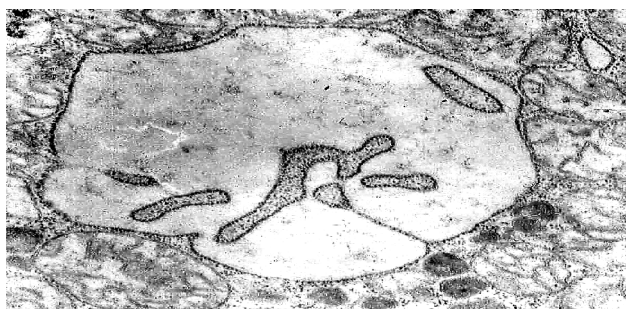


Рис. 9. Елемент ШЕР робочої клітини ішемізованого міокарда. 36. 12 000

Мозаїчність перебудови вентрикулярних КМЦ дає можливість об'єктивізувати уявлення про послідовність змін, що в них відбуваються. На одній електронограмі разом з КМЦ, більша частина внутрішньоклітинного простору яких виповнена глікогеном з поодинокими периферично розташованими релаксованими міофібрилами, що вважають типовим для гібернованого міокарда [14, 17, 18], можна бачити відносно малозмінені клітини, атрофічні або гіпертрофовані КМЦ, але з явищами деструкції контрактильних елементів, поліморфізмом і пошкодженнями мітохондрій та скупченнями гранул глікогену в розширених міжміофібрилярних щілинах з вираженими дискінетичними порушеннями, клітини з атрофічним контрактильним апаратом, переважно виповнені електронно-оптично прозорою рідиною з окремими, зваженими в ній цитогранулами та дрібними темними мітохондріями (див. рис. 2).

Незважаючи на прогресуюче зниження скоротливості, ішемізований міокард збереже здатність до стимульованого скорочення. Цілком ймовірно, що його іонотропний резерв, який виявляють, наприклад, за результатами проби з добутамином [1, 28], реалізується за рахунок клітин, що перебувають на більш ранніх етапах інволютивної перебудови, яка поступово мінімізує контрактильний потенціал КМЦ.

В хронічно ішемізованому, гіпокінетичному міокарді закономірно спостерігаються ознаки активації секреторної функції КМЦ. Морфофункціональними свідченнями цього феномену є ускладнення рельєфу помірно набряклого, виповненого дрібнопетлистим еухроматином ядра, без його глибокої, характерної для початкової фази апоптозу, конденсації в гетерохроматин, гіпертрофовані ядерця, дилатація пор нуклеолеми, гіпертрофія та гіперплазія пластинчатого комплексу та ШЕР.

Фрагменти комплексу Гольджі, оточені численними поліморфними везикулами та вакуолями, як і тубулярні і дилатовані електронно-прозорими секреторними масами елементи ШЕР, виявляють в різних ділянках КМЦ (рис. 9). Поряд з цим різко зростає активність мікропіноцитозу, що також може бути пов'язане із секреторними процесами.

Закономірним підсумком розвитку цієї ситуації стає структурно-функціональна інволюція КМЦ, що через їхнє недостатнє пластичне забезпечення завершується футлярним міоцитозом, або програмована клітинна смерть, найчастіше спровокована пошкодженням міто-

хондріомом з перетворенням таких клітин на гіперосміофільні фрагменти, що швидко поглинаються макрофагами (рис. 10).

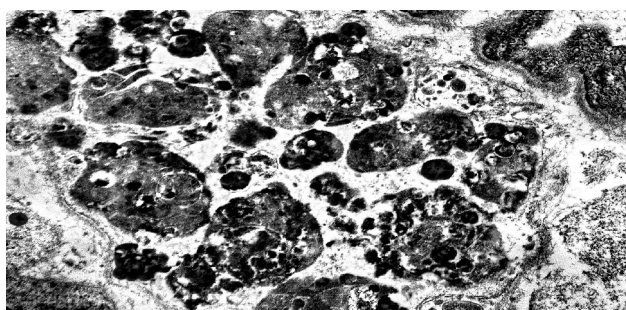


Рис. 10. Фінальна фаза програмованої смерті КМЦ. 36. 5000

Отже, цілком очевидно, що після ревазуляризації для усунення змін, які при хронічній ішемізації обмежують скоротливу здатність КМЦ, необхідний відповідний час, причому термін регенерації контрактильного апарату, мітохондрію, компонентів системи забезпечення електrolітного гомеостазу клітини зворотно пропорційний тривалості періоду гіперперфузії та ішемічної гіпокінезії міокарда.

### Висновки

1. Основним аспектом перебудови гібернованого міокарда є мінімізація всіх енергозалежних процесів, що пролонгує період переживання його робочих клітин в жорстких умовах неадекватного транспортно-трофічного забезпечення їхньої функції. Ключовим енергозберігаючим ефектом у даній ситуації стає «відключення» контрактильної функції КМЦ з подальшими атрофічними змінами скоротливого апарату та реалізацією генетично детермінованої перебудови клітин за «фетальноподібним» типом. Редукція контрактильних структур КМЦ обмежує потребу клітин в енергетичних фосфатах, що, в свою чергу, зумовлює зниження їхньої потреби в кисні.

2. Механізми формування КМЦ з типовою для хронічно ішемізованого міокарда ультраструктурою неоднотипні. В кожному кардіобіоптаті можна прослідкувати етапність «дисоціативно-дедиференційованої» перебудови вентрикулярних КМЦ, якій піддаються як попередньо гіпертрофовані, так і атрофічні клітини. В її основі лежать не тільки генетично детерміновані явища, обумовлені стійкими метаболічними порушеннями в умовах неадекватного киснево-трофічного забезпечення його

функції, але й прогресуюча інволюція, що лише частково компенсується адаптаційними процесами.

3. У формуванні необоротних змін КМЦ ішемізованого міокарда беруть участь різноманітні чинники та механізми, обумовлені циркуляторною гіпоксією, насамперед енергодефіцит, оксидантний стрес і активація каталітичних систем клітини. Найбільш закономірним наслідком цих процесів є футлярний міоцитолізис, обумовлений некомпенсованою пластичною недостатністю – нездатністю регенераторних механізмів клітини зупинити «танення» міофібрил та деструкцію інших органел навіть у разі блокування найбільш енергоємкої контрактильної функції міокарда. Це, однак, не виключає програмовану клітинну смерть та інші варіанти альтерації КМЦ, ймовірність яких зростає у міру прогресування центральних і периферійних факторів обмеження коронарного резерву.

4. Представлені дані свідчать про те, що відновлення контрактильної функції гібернованого міокарда можливе лише після «реставрації» редукованого контрактильного апарату КМЦ, систем енергетичного забезпечення їхньої функції, електролітного обміну та гомеостазу внутрішньоклітинного середовища, що визначає відтермінованість і ефективність післяопераційного відновлювального процесу.

#### Список літератури

1. Буткувиенс И. Аортокоронарное шунтирование больных с выраженной деструкцией левого желудочка: отдаленные результаты и значительные выявление лизис-способности миокарда [Текст] / И. Буткувиенс, Л. Иващавичиенс, Г. Ногненс, Ю. Жиданавичиуте // Кардиология. – 2009. – № 12. – С. 39–42.
2. Гавриш А.С. [Текст] / Синдром недостаточности системы микроциркуляции миокарда при хронической ишемической болезни сердца / А.С. Гавриш // Укр. кардіол. журн. – 2001. – № 2. – С. 116–121.
3. Гайер Г. Электронная гистохимия [Текст]: методическое руководство; перевод с нем. И.Б. Бухвалова. – М.: Мир, 1974. – 488 с.
4. Зоров Д.Б., Исаев Н.К., Плотникова Е.Ю., Зорова Л.Д., Стельмашук Е.В., Васильева А.К. [и др.] Митохондрия как многоликий янус [Текст] / Д.Б. Зоров, Н.К. Исаев, Е.Ю. Плотникова, Л.Д. Зорова, Е.В. Стельмашук, А.К. Васильева [и др.] // Биохимия. – 2007. – Т. 72, вып. 10. – С. 1371–1384.
5. Карупу В.Я. Электронная микроскопия [Текст]: учебное пособие / Вальтер Янович Карупу. – К.: Вища шк., 1984. – 208 с.
6. Кияк Ю.Г. Гібернація міокарда у разі гострого інфаркту міокарда: клініко-функціональні прояви та ультраструктурні зміни [Текст] / Ю.Г. Кияк, Г.В. Чнгрян // Кровообіг та гемостаз. – 2007. – № 3. – С. 33–38.
7. Коркушко О.В. Современные представления о синдроме миокардиальной ишемии [Текст] / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневская // Кровообіг та гемостаз. – 2003. – № 1. – С. 8–17.
8. Лукьянова Л.Д. Регуляторная роль митохондриальной дисфункции при гипоксии и ее взаимодействие с транскрипционной активностью [Текст] / Л.Д. Лукьянова, А.М. Дудченко, Т.А. Цыбина, Э.Л. Германова // Вестн. Рос. АМН. Материалы пленарных докладов 4-й конференции «Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция», 12–14 октября 2005 г. – М., 2007. – № 2. – С. 3–13.
9. Лутай М.И. Особенности формирования дисфункции левого желудочка у больных ИБС. Клиническое значение асинергии [Текст] / М.И. Лутай // Здоров'я України. – 2009, сентябрь, темат. номер. – С. 36–38.
10. Марков Х.М. Оксид азота и ишемическая болезнь сердца [Текст] / Х.М. Марков // Вестн. Рос. АМН. – 2009. – № 2. – С. 40–46.
11. Петрищев Н.Н. Роль свободных радикалов кислорода в механизмах локального и дистантного ишемического preconditionирования миокарда [Текст] / Н.Н. Петрищев, Е.В. Шляхто, В.А. Цырлин, Т.Д. Власов, А.В. Сыренский, М.М. Галагудза // Вестн. Рос. АМН. – 2006. – № 8. – С. 10–14.
12. Сапрунова В.Б. Выявление цитохром С-оксидазной активности в митохондриях кардиомиоцитов изолированной ткани миокарда при длительном действии гипоксии [Текст] / В.Б. Сапрунова, И.М. Солодовникова, Л.Е. Бакеева // Цитология. – 2008. – Т. 50, № 3. – С. 268–273.
13. Скулачев В.П. Энергетика биологических мембран [Текст] / В.П. Скулачев. – М.: Наука, 1989. – 564 с.
14. Соколова Р.И. Механизмы развития и проявления «гибернация» и «станнинга» миокарда [Текст] / Р.И. Соколова // Кардиология. – 2005. – № 9. – С. 3–78.
15. Хомазюк А.И. Энергетический метаболизм миокарда [Текст] / А.И. Хомазюк, И.В. Гончар // Укр. кардіол. журн. – 2000. – № 3. – С. 88–95.
16. Цветков В.Д. Кислородное обеспечение сердца и принцип оптимального вхождения [Текст] / В.Д. Цветков. – Пушино: Из-во ИП А.А. Кулаков, 2004. – 152 с.
17. Цыпленкова В.Г. Критические заметки по поводу парадигмы «гибернирующий и оглушенный миокард» [Текст] / В.Г. Цыпленкова // Кардиология. – 2005. – № 9. – С. 43–46.
18. Ausma J. Dedifferentiated cardiomyocytes from chronic hibernating myocardium are ischemia-tolerant [Текст] / J. Ausma, F. Thone, G.D. Dispersyn [et al.] // J. Mol. Cell. Biochem. – 1998. – Vol. 186. – P. 159–168.
19. Fallavollita J. Hibernating myocardium retains metabolic and contractile reserve despite regional reductions in flow function and oxygen consumption at rest [Текст] / J. Fallavollita, B. Malm, J. Canty Circ. // Res. – 2003. – Vol. 92, N 1. – P. 48–55.
20. Goldhaber G. Metabolism in normal and ischemic myocardium [Текст] / G. Goldhaber // Metabolism. N.Y.: Acad. Press, 1997. – P. 325–393.
21. Grund F. How to discriminate between hibernating and stunned myocardium. [Текст] / F. Grund, C. Treiman,

- A. Iltis // J. Cardiovasc. Surg. – 2006. – Vol. 47, N 3. – P. 323–328.
22. Jaakkola P. Targeting of HIF- $\alpha$  to the von Hippel-Lindau ubiquitylation complex by O<sub>2</sub>-regulated prolyl hydroxylation [Текст] / P. Jaakkola, D.R. Mole, Y.M. Tian [et al.] // Science. – 2001. – Vol. 292. – P. 468–472.
  23. Nascimben L. The creatine kinase system in failing and nonfailing human myocardium [Текст] / L. Nascimben, J.S. Ingwall, P. Pauletto [et al.] // Circulation. – 1996. – Vol. 94. – P. 1894–1901.
  24. Оріє Л.Н. Недавно выявленные ишемические синдромы и эндогенная цитопотекция миокарда и их роль в клинической кардиологии в прошлом и будущем [Текст] / Л.Н. Оріє // Медикография. – 1999. – № 21 (2). – С. 65–73.
  25. Reneman R.S. Intrinsic and endogenous mechanism for protecting the heart against ischemia [Текст] / R.S. Reneman // Cardiovasc. Res. – 1998. – Vol. 40. – P. 160–165.
  26. Sack M.N. Mitochondrial fatty acid oxidation enzyme gene expression is downregulated in the failing heart [Текст] / M.N. Sack, T.A. Rader, S. Park [et al.] // Circulation. – 1996. – Vol. 94. – P. 2837–2842.
  27. Schulz R. Hibernating myocardium [Текст] / R. Schulz, G. Ytusch // Heart. – 2000. – Vol. 84. – P. 587–594.
  28. Schulz R. Development of short-term myocardial hibernation its limitation by the severity of ischemia and inotropic stimulation [Текст] / R. Schulz, J. Rose, C. Martin [et al.] // Circulation. – 1993. – Vol. 88. – P. 684–695.
  29. Semenza G.L. Signal Transduction to hypoxia-inducible factor [Текст] / G.L. Semenza // J. Genes. I. Dev. – 2000. – Vol. 14. – P. 1983–1991.
  30. Zechmeister A. A new selective ultrahistochemical method for the demonstration of calcium using N',N'-naphtholylhydroxylamine [Текст] / A.A. Zechmeister // Histochemistry. – 1978. – Vol. 2. – P. 229–239.

#### **Сократительный миокард ишемизированной зоны левого желудочка при хронической коронарной недостаточности**

А.С. Гавриш, В.А. Кричкевич

**РЕЗЮМЕ.** Перестройку сократительного миокарда при хронической ишемической болезни сердца (ИБС) изучали на кардиобиоптатах, полученных из бассейна передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии с ангиографически установленным стенозированием просвета на 80–90%. Использовали полутонкие срезы, трансмиссивную электронную микроскопию, электронно-гистохимические тесты на сукцинатдегидрогеназу, Ca<sup>2+</sup> и морфометрию. Установлено, что под воздействием основных этиопатогенетических факторов: циркуляторной гипоксии, обусловленной ею энергетического дефицита, электролитного дисбаланса, пластической недостаточности и активации системы внутриклеточного катаболизма вентрикулярные кардиомиоциты (КМЦ) подвергаются глубокой перестройке, сочетающей адаптационные, генетически детерминированные механизмы и дезинтеграционные процессы. Прогрессирующие инволютивные изменения, направленные на минимизацию энергозатрат вызывают КМЦ вместе с микрорегиональными особенностями транспортно-трофического обеспечения их функции, выраженную гетерогенность клеток гибернированного миокарда с частичным сохранением его контрактильного потенциала за счет наименее измененных клеточных элементов.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, гипокинезия миокарда, патоморфология.

#### **Contractile myocardium in ischemic changes zone of the left ventricle in patients with chronic coronary insufficiency**

A.S. Gavrysh, V.A. Krichkevich

**SUMMARY.** Restructuring of contractile myocardium in patients with chronic coronary artery disease were studied on heart's biopsy materials obtained from the pool anterior descending branch of the left coronary artery with angiographically defined stenosis of the lumen by 80–90%. Used semithin sections, transmissive electron microscopy electrohystochemical tests SDG, Ca<sup>2+</sup>, morphometry. Found that exposure to lead etiopathogenetic factors circulatory hypoxia caused it energetic and plastic insufficiency, electrolytic imbalance and activation of intracellular catabolism ventricular CMC undergo deep restructuring, combining adaptive, genetically determined mechanisms and processes of disintegration. Progressive involutive changes aimed at minimizing energy undergoing CMC, in large part by the characteristics of microregional transport trophic support their functions, according to the heterogeneity of the cells expressed hibernated infarction with partial pay its contractile capacity by the least altered cellular elements.

**Key words:** coronary heart disease, myocardial hypokinesis, pathomorphology.

**Адреса для листування:**

Олександр Семенович Гавриш

ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України  
03151, Київ, вул. Народного ополчення, 5

УДК 612.13+612.173]:612.017

Е.Н. Минина<sup>1</sup>, И.Б. Куцевол<sup>2</sup><sup>1</sup> Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского<sup>2</sup> ГУ КГМУ им. С.И. Георгиевского, Симферополь

# Возрастные особенности кардиогемодинамических модификаций у женщин при срочной адаптации к физической нагрузке

## АННОТАЦИЯ

Были изучены кардиогемодинамические показатели у женщин разного возраста с различным уровнем функциональных резервов в покое и при увеличении внешней нагрузки при проведении нагрузочного теста. Проанализированные взаимосвязи параметров кардиогемодинамики, количественно выраженные в значении корреляционного графа, позволили выявить оптимальную его динамику при эффективной адаптации.

## Ключевые слова:

*женщины трех возрастных групп, резервы кардиогемодинамики, динамика корреляционного графа, эффективность адаптации.*

Изучение адаптационных реакций у различных категорий населения, оценка уровня здоровья и работоспособности является важной медико-биологической проблемой [1]. У современного женского населения при недостаточной двигательной активности, приводящей к снижению физической работоспособности, повышается риск нарушения регуляторных механизмов при потере оптимума их реагирования и снижении приспособительных возможностей [4, 8]. Эффективность адаптационных процессов у практически здоровых людей обусловлена индивидуальными и возрастными особенностями, а также разными резервными возможностями [2, 6].

Как известно, уровень функционирования и функциональные резервы определяются ресурсами, которые имеют не только энергетическую, но и структурную составляющую [3, 5]. Последняя определяется через совокупность отношений, связей или корреляций между элементами системы [5, 9]. Эффективная адаптация обеспечивается благодаря возможности оптимальной перестройки систем регуляции: включению в функциональную систему новых дополнительных структур или замене одной формы реакции на другую. При этом напряжение механизмов адаптации есть результат недостатка резервов, в том числе и информационных, в переходные моменты функционирования и осуществления их управления [2]. В этой связи изучение приспособительных возможностей с позиции эффективности внутрисистемных перестроек

может являться важным диагностическим критерием. Необходимо отметить, что не только количество взаимосвязей, но и их направленность характеризует способность к приспособлению системы и отражает функционирование управляющих параметров при изменении внешних условий. При этом модификации взаимосвязей и их направленность расширяют или сужают адаптационный потенциал организма [9].

## Материалы и методы исследования

Для реализации поставленной цели и задач были проведены исследования, состоящие из двух этапов. На первом этапе исследования определяли особенности приспособительных реакций у 75 женщин 19–20, 35–40 и 55–60 лет с недостаточным уровнем двигательной активности (ДА), для которых был характерен сниженный уровень физической работоспособности. На втором этапе проводили сравнительную характеристику адаптационных резервов организма девушек 19–20 лет с различным уровнем ДА. Из числа девушек с недостаточным уровнем ДА были выделены две группы: с низким уровнем физической работоспособности (НУФР) – 30 и 30 девушек со средним уровнем физической работоспособности (СУФР). Также из девушек с оптимальным уровнем ДА, но не являющихся спортсменками, была сформирована группа в количестве 10 человек с высоким уровнем физической работоспособности (ВУФР). Отбор и ранжиро-

вание обследованных девушек и женщин на группы с разным уровнем работоспособности производили на основании пробы с нагрузочным тестированием. Исследование физической работоспособности проводили на велоэргометре ВЭ-02 с помощью двуступенчатого теста В.Л. Карпмана [7]. Затем определяли физическую работоспособность, отнесенную к массе тела ( $PWC_{170}$ , кгм/мин/кг).

Исследование системы кровообращения проводили с помощью метода импедансной реографии при помощи прибора Reo Com Standart как в покое, так и после нагрузок 25, 50, 75, 100, 125 Вт. Фиксировали следующие показатели кардиогемодинамики: частоту сердечных сокращений (ЧСС, в 1 мин), ударный объем крови (УО, мл), минутный объем крови (МОК, л/мин), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС,  $\text{дин}\cdot\text{с}\cdot\text{см}^{-5}$ ), конечно-диастолическое давление левого желудочка (КДДЛЖ, мм рт. ст.), длительность сердечного цикла (ДСЦ, с), период напряжения (Т, с), период изгнания (Е, с), фазу асинхронного сокращения (ФАСС, с), фазу изометрического сокращения (ФИЗС, с), общую систолу (З, с), механическую систолу (с), длительность анакроды (с), фазу быстрого изгнания (с), фазу замедленного изгнания (с), мощность левого желудочка (W, Вт), работу левого желудочка (A, кгм), длительность катакроды (с). Систолическое артериальное давление (САД, мм рт. ст.), диастолическое артериальное давление (ДАД, мм рт. ст.) измеряли методом М.С. Короткова.

Расчетным путем определяли индекс напряжения миокарда (ИНМ, усл. ед.):  $\text{ИНМ} = (\text{САД} \times \text{ЧСС}) : 1000$ ; внешнюю работу миокарда (ВРМ, усл. ед.):  $\text{ВРМ} = (\text{АДср} \times \text{УО}) : 1000$ ; коэффициент эффективности миокарда (КЭМ, усл. ед.):  $\text{КЭМ} = \text{ВРМ} : \text{ИНМ}$ .

Для анализа организации системы кардиогемодинамики применяли метод корреляционной адаптометрии [5, 10], с помощью которого определяли количество достоверных корреляционных связей в общем числе рассмотренных коэффициентов корреляции системы кардиогемодинамики и их направленность. Степень связности параметров оценивали с помощью веса корреляционного графа (G), рассчитываемого как сумма весов его ребер (сумма соответствующих коэффициентов парной корреляции) по формуле  $G = \Sigma / r$ ;  $r > 0,5$ ; где  $r$  – коэффициент корреляции с учетом знака. Корреляции проводили между вышеперечисленными параметрами кардиогемодинамики.

### Результаты исследования и их обсуждение

Для определения возрастных особенностей адаптации изучали перестройки кардиогемодинамической функции

женщин различных возрастных групп с НУФР (табл. 1). В связи с высоким уровнем функционирования системы кровообращения у девушек и повышенным САД у женщин старшей возрастной группы энергетические траты, связанные с осуществлением насосной функции миокардом, у этих групп обследованных были достаточно высокими. Метаболический запрос сердечной мышцы выражался в росте потребления кислорода, о чем косвенно могут свидетельствовать высокие значения ДА, равные  $97,8 \pm 4,1$  усл. ед. у девушек и  $107,5 \pm 1,9$  усл. ед. у женщин старшей возрастной группы.

Наименьшие значения индекса двойного произведения, не превышавшие  $78,0 \pm 1,9$  усл. ед. ( $p < 0,001$ ) и свидетельствующие об экономичности функционирования, были зарегистрированы в группе женщин среднего возраста.

Эффективность снабжения тканей кислородом в этой группе при выполнении нагрузки 50 Вт обеспечивалась снижением величины ОПСС примерно на 23% по отношению к состоянию покоя ( $p < 0,01$ ). Прирост МОК в группе обследованных девушек и женщин 55–60 лет составил соответственно 56,5% ( $p < 0,01$ ) и 65,0% ( $p < 0,001$ ) и осуществлялся за счет хронотропного механизма. При этом транспортная производительность сердца при выполнении нагрузки 50 Вт у женщин среднего возраста на фоне наименьшего прироста ЧСС практически не увеличилась, что свидетельствует о наибольшей экономичности. УИ является характеристикой потенциальных возможностей, наибольшие значения которого были присущи молодому возрасту. По мере старения этот показатель снижался как в состоянии покоя, так и при нагрузке. При этом с увеличением нагрузки у девушек отмечено снижение УИ, оптимальность функционирования с повышением УИ проявили женщины среднего возраста, а наиболее низкие показатели зарегистрированы у женщин старшей возрастной группы (рис. 1, а). Уменьшение инотропизма миокарда с увеличением возраста сопровождалось снижением эффективности сердечной деятельности, что проявилось значительным снижением у женщин старшей возрастной группы коэффициента эффективности миокарда на 40% ( $p < 0,001$ ) относительно девушек и на 22% ( $p < 0,01$ ) относительно женщин среднего возраста (рис. 1, б).

Таким образом, возрастные изменения, приводящие к функциональным перестройкам деятельности кардиогемодинамики относительно юного возраста, в зрелом возрасте отличались экономичностью и большей эффективностью, а в возрасте 55–60 лет возрастные изменения и компенсаторные механизмы, способствуя приспособительным процессам, значительно сокращали адаптационный потенциал организма.

Показатели уровня относительной физической работоспособности у женщин различных возрастных групп ( $\bar{x} \pm Sx$ ,  $n=75$ ) Таблица 1

| Показатель относительной физической работоспособности | Возраст, лет     |                  |                  | Достоверность |           |           |
|-------------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|---------------|-----------|-----------|
|                                                       | 19–20 ( $n=30$ ) | 35–40 ( $n=20$ ) | 55–60 ( $n=25$ ) | $p_{1-2}$     | $p_{1-3}$ | $p_{2-3}$ |
| $PWC_{170}$ , кгм/мин/кг                              | $9,68 \pm 0,41$  | $10,60 \pm 0,30$ | $8,06 \pm 0,40$  |               | $< 0,05$  | $< 0,05$  |

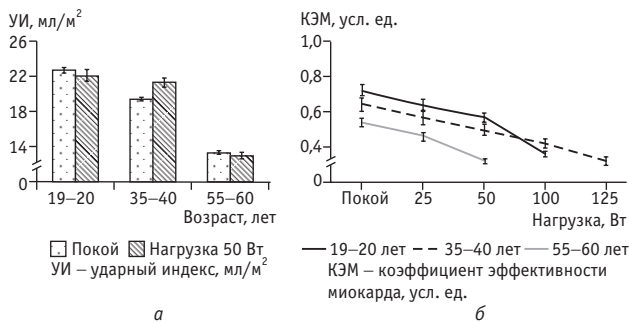


Рис. 1. Показатели УИ в состоянии покоя и при выполнении нагрузки 50 Вт (а) и изменение КЭМ при увеличении мощности нагрузки у женщин разных возрастов (б)

При анализе взаимосвязи кардиогемодинамических параметров у женщин среднего возраста отмечалось достаточное количество взаимосвязей в покое –  $N=29\pm3$ , с преобладанием количества отрицательных связей. Корреляционный граф с отрицательным знаком указывает на гомеостатически ориентированную организацию системы. При увеличении внешней нагрузки количество связей снижалось в среднем на 25% ( $p<0,05-0,05$ ) на каждой ступени, а показатель корреляционного графа оставался стабильным в отрицательном диапазоне (рис. 2).

У женщин пожилого возраста ограниченные адаптационные возможности соответствовали незначительному числу связей с преобладанием положительных, количество которых при увеличении нагрузки не изменялось. Корреляционный граф в этой группе в среднем составил  $1,2\pm0,2$  усл. ед., несколько снизившись на второй нагрузке.

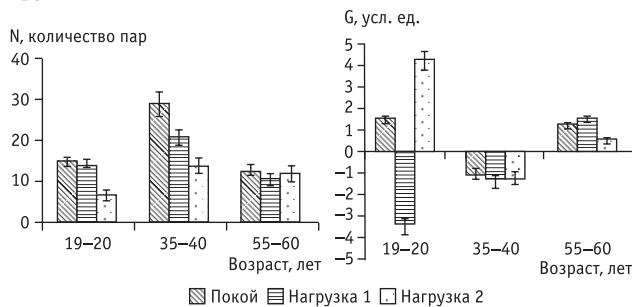


Рис. 2. Показатели корреляционного графа и количества связей в системе кардиогемодинамики в различных возрастных группах.

Примечание: G – корреляционный граф, усл. ед.; N – количество связей в системе кардиогемодинамики, кол-во пар

У девушек напряжение механизмов регуляции, сниженные резервы и низкий уровень функционирования соответствовали среднему количеству связей на фоне нестабильного корреляционного графа. При этом важно отметить, что максимальное количество возможных взаимо-

связей при определении ранговой корреляции между 20 параметрами системы кардиогемодинамики составляет 190 пар. Относительно этой цифры в среднем 30 пар взаимосвязей в покое в группе женщин среднего возраста составляют 15%, что, вероятно, оптимально. Важно отметить, что увеличение взаимосвязей между структурными единицами, образующими организацию, предупреждают ее старение, вырождение и гибель [6]. Как известно, увеличение числа приспособительных реакций сопряжено с числом, прежде всего гибких, а не жестких связей в условиях покоя, поскольку они более экономичны и создают предпосылки для реализации успешной адаптации, что подтвердил анализ внутрисистемных взаимоотношений у девушек с различным уровнем физической работоспособности.

Как показали наши исследования на втором этапе, резервы системы кровообращения у девушек увеличивались с ростом физической работоспособности (табл. 2). Наиболее высоким и наименее адекватным уровнем функционирования системы кровообращения отличались девушки группы НУФР. Так, ЧСС в состоянии покоя у них составляла  $85,9\pm3,1$  в 1 мин, что на 9,5 и на 17,3% соответственно больше, чем в группах СУФР и ВУФР ( $p<0,05-0,01$ ).

Наименьшие значения индекса двойного произведения, не превышавшие  $81,3\pm1,9$  усл. ед. ( $p<0,05$ ), были зарегистрированы в группе ВУФР. Это в дальнейшем позволило им эффективно адаптироваться при увеличении внешней нагрузки до 100 Вт. Резервы системы кровообращения по показателю УИ увеличивались с ростом физической работоспособности (рис. 3, а).

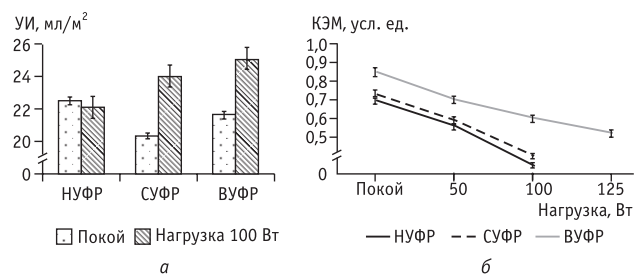


Рис. 3. Показатели УИ (а) и КЭМ (б) у девушек с разным уровнем физической работоспособности в состоянии покоя и при нагрузке

Примечание: НУФР – низкий уровень физической работоспособности; СУФР – средний уровень физической работоспособности; ВУФР – высокий уровень физической работоспособности

Повышение инотропной функции на фоне низких метаболических затрат на осуществление насосной функции в группе ВУФР отражалось в росте КЭМ в среднем на 30% ( $p<0,01$ ) относительно двух других групп (рис. 3, б). Так, при стандартной физической нагрузке мощностью 100 Вт наименьшие значения КЭМ регистри-

Показатели уровня относительной физической работоспособности у обследованных девушек ( $\bar{X}\pm Sx$ ,  $n=70$ ) Таблица 2

| Показатель относительной физической работоспособности | Условия       |                |                | Достоверность |           |           |
|-------------------------------------------------------|---------------|----------------|----------------|---------------|-----------|-----------|
|                                                       | НУФР (n=30)   | СУФР (n=30)    | ВУФР (n=10)    | $P_{1-2}$     | $P_{1-3}$ | $P_{2-3}$ |
| PWC <sub>170</sub> , кгм/мин/кг                       | $9,68\pm0,41$ | $12,90\pm0,31$ | $15,47\pm0,15$ | $<0,05$       | $<0,05$   | $<0,05$   |

рованы у девушек с НУФР, составляющие в среднем 0,35 усл. ед., тогда как в группе ВУФР КЭМ не опускался ниже 0,68 усл. ед. ( $p < 0,01$ ), проявляя эффективность сердечной мышцы.

В нашем исследовании при анализе организации системы кардиогемодинамики у девушек с разным уровнем работоспособности выявлено, что увеличение работоспособности сопровождается увеличением количества взаимосвязей в покое с преобладанием отрицательных, при стабильном G, с увеличением нагрузки находящемся на уровне, приближенном к нулевому значению (рис. 4).

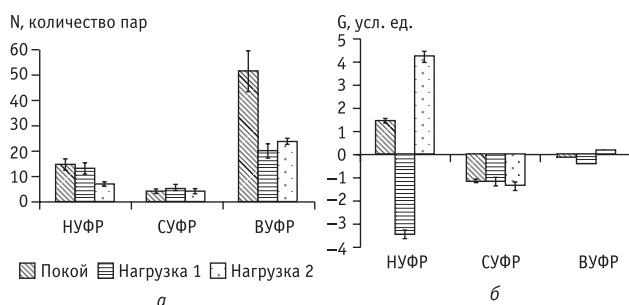


Рис. 4. Показатель корреляционного графа (а) и количество связей (б) в системе кардиогемодинамики в группах девушек с разным уровнем физической работоспособности

Широкий диапазон и разброс веса G может свидетельствовать о неэкономичности функционирования системы, высокой «цене» адаптационных процессов. Предположительно такие изменения корреляционных связей показателей кардиогемодинамики можно связать с монофакторностью [5], неэффективностью поисково-оптимизационного механизма, реализации неэкономичной тактики «проб и ошибок» [9]. При этом незначительное число взаимосвязей (в среднем до 15 пар) свидетельствовало об ограничении варибельности интеграционных свойств системы. Следовательно, уровень возрастного и индивидуального развития в соответствии с фазой жизненного цикла определяет мощность адаптационных механизмов системы кардиогемодинамики, что выражается в стабильном корреляционном графе в диапазоне от нуля до -1 на фоне большого количества взаимосвязей между кардиогемодинамическими параметрами в покое и их сокращении при увеличении внешней нагрузки.

Как показали наши исследования, вероятно, такая структура внутрисистемных взаимоотношений способствует адекватному функционированию и характерна системам с большим энергопотенциалом и оптимальным адаптационным коридором, а подвижность уровня функциональных взаимосвязей между параметрами составляет важнейший резерв адаптации, расширяющий адаптационные возможности организма.

### Выводы

1. Наибольшими ресурсами в обеспечении устойчивости обладали женщины среднего возраста и девушки с высоким уровнем работоспособности, у которых отмечалось большое количество взаимосвязей в покое. При увеличении внешней нагрузки показатель G оставался

стабильным в отрицательном гомеостатическом диапазоне, количество взаимосвязей уменьшалось.

2. У женщин старшей возрастной группы ограниченные адаптационные возможности соответствовали незначительному числу связей, а корреляционный граф находился в зоне дестабилизирующих положительных значений как в покое, так и при выполнении нагрузочного теста.

3. У девушек напряжение механизмов регуляции соответствовало среднему количеству связей на фоне неустойчивого G при переходе от состояния покоя к первой и второй ступеням в нагрузочном тестировании.

4. Увеличение работоспособности у девушек сопровождалось увеличением количества взаимосвязей в покое с преобладанием отрицательных, при стабильном G с увеличением нагрузки и находящемся на уровне, приближенном к нулевому значению.

### Список литературы

1. Апанасенко Г.Л. Максимальная аэробная способность как критерий оптимальности онтогенеза / Г.Л. Апанасенко // Физиология человека. – 2010. – Т. 36, № 1. – С. 67–73.
2. Айдаркин Е.К. Применение интегральных методов оценки здоровья человека в комплексных обследованиях / Е.К. Айдаркин, Л.Н. Иваницкая, М.И. Леднова // Валеология. – 2007. – № 1. – С. 75–79.
3. Богданов Н.Н. Этюды физиотерапии и курортологии. Часть 11 / Н.Н. Богданов, Е.Н. Минина. – Симферополь–Ялта: Феникс, 2013. – 112 с.
4. Булич Э.Г. Здоровье человека: биологическая основа жизнедеятельности и двигательная активность в ее стимуляции / Э.Г. Булич, И.В. Муравов – К.: Олимпийская литература, 2003. – 424 с.
5. Горбань А.Н. Определение точек максимальной интеграции подсистем, обеспечивающих физическую работоспособность, при нагрузочных тестах А.Н. Горбань, Л.И. Покидышева, Е.В. Смирнова // Открытое образование. – Красноярск: Экспресс-Офсет, 2006. – С. 31–35.
6. Донцов В.И. Фундаментальные механизмы геронтопрофилактики / В.И. Донцов, В.Н. Крутько, А.А. Подколзин. – М.: Биоинформсервис, 2002. – 464 с.
7. Карпман В.Л. Тестирование в спортивной медицине / В.Л. Карпман, З.Б. Белоцерковский, И.А. Гудков. – М.: Физкультура и спорт, 1988. – 208 с.
8. Ложкина А.Н. О некоторых стохастических показателях организма / А.Н. Ложкина // Естествознание и гуманизм. – 2006. – Т. 3, № 1. – С. 48–51.
9. Минина Е.Н. Использование одорантов и физических упражнений для повышения эффективности адаптационных процессов у женщин разного возраста: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук: спец. 03.00.13 «Фізіологія людини і тварин» / Е.Н. Минина. – Симферополь., 2012. – 20 с.
10. Смирнова Е.В. Метод корреляционной адаптометрии для оценки физической работоспособности человека в норме и патологии в экстремальных условиях /

Е.В. Смирнова, Г.Н. Светличная, Л.И. Покидышева // Проблемы информатизации города: Вторая научно-

практ. конф., Красноярск, 14–16 марта 1995 г. – Красноярск, 1995. – С. 108–110.

**Вікові особливості кардіогемодінамічних модифікацій у жінок при терміновій адаптації до фізичного навантаження**

Е.Н. Мініна, І.Б. Куцевол

**РЕЗЮМЕ.** Вивчено кардіогемодінамічні показники у жінок різного віку з різним рівнем функціональних резервів у спокої і при збільшенні зовнішнього навантаження при проведенні навантажувального тесту. Проаналізовані взаємозв'язки параметрів кардіогемодинаміки, кількісно виражені в значенні кореляційного графа, дозволили виявити оптимальну його динаміку при ефективній адаптації.

**Ключові слова:** *жінки трьох вікових груп, резерви кардіогемодинаміки, динаміка кореляційного графа, ефективність адаптації.*

**Cardiohemodynamic modifications in women with urgent adaptation to physical activity: age peculiarities**

E.N. Minina, I.B. Kutsevol

**SUMMARY.** The cardio-hemodynamic parameters in women of different age with different levels of functional reserves at rest and during load test were studied. The analyzed correlations among cardiohemodynamic parameters were expressed quantitatively in the value of correlation graph that allowed identify the best dynamic for effective adaptation were analyzed.

**Key words:** *women of three age groups, cardio-hemodynamic reserves, dynamic of correlation graph, effectiveness of adaptation.*

**Адрес для переписки:**

Куцевол Ирина Борисовна  
Кафедра внутренней медицины № 3 ГУ КГМУ им. С.И. Георгиевского  
95006, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

УДК 616.12-005.4-008.64-036.12-085.2616.12/.24

Г.А. Игнатенко, А.А. Фаерман, М.К. Пола, А.А. Фаерман

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

# Коррекция нарушений диффузионной способности легких у больных с сердечной недостаточностью ишемической этиологии

## АННОТАЦИЯ

При хронической сердечной недостаточности нарушается диффузия газов через альвеолярно-капиллярную мембрану, а степень тяжести этого процесса прямо коррелирует с функциональным классом сердечной недостаточности. Включение в комплексную лечебную программу липосомальных форм фосфатидилхолина и кверцетина способствует улучшению процессов легочной диффузии, причем это в большей степени выражено у больных с ФК II по NYHA.

## Ключевые слова:

*диффузионная способность легких, хроническая сердечная недостаточность ишемической этиологии, липосомальные препараты.*

Несмотря на значительные достижения в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) не только не снижается, но и неуклонно увеличивается [1]. По данным исследования ЭПОХА-ХСН, распространенность ХСН I–IV функциональных классов (ФК) по NYHA в России составила около 7% [6]. Тяжелая форма ХСН, соответствующая IV ФК по NYHA, регистрируется более чем у 4% больных.

Роль респираторной дисфункции в формировании ХСН до сих пор остается недостаточно изученной. Она является одним из основных факторов, отрицательно влияющих на толерантность к физической нагрузке и выживаемость [3]. Обструкция дыхательных путей, возникающая на начальном этапе легочного застоя, приводит к снижению скорости экспираторного потока [2]. Рестриктивные изменения, наблюдаемые при хроническом застое в легких, связаны с повышенным количеством интерстициальной жидкости, гиперволемией в малом круге кровообращения, сниженной растяжимостью легких и вторичным фиброзом [5]. Финальным этапом данных патологических процессов является нарушение диффузионной способности легких (DLCO) [5].

Цель исследования заключалась в оценке DLCO на фоне применения в комплексном медикаментозном лечении препаратов фосфатидилхолина (Липин) и кверцетина в липосомальной форме (Липофлавон) производства «Биолек» (Харьков, Украина).

## Материалы и методы исследования

В исследование были включены 38 пациентов (23 мужчины и 15 женщин) с ХСН ишемической этиологии со стабильной симптоматикой на протяжении 6 мес и более. У больных отмечен I–III ФК ХСН по NYHA. Для верификации диагноза ХСН ишемической этиологии использовали стандартные диагностические подходы. Больные были распределены в 2 группы наблюдения. В 1-ю вошли 20 пациентов, которые получали только общепризнанную стандартную терапию согласно национальным рекомендациям (2011); 2-ю группу наблюдения составили 18 пациентов, которые дополнительно к традиционному лечению получали внутривенно Липофлавон утром 565 мг с 10–20 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 10–14 дней. Дополнительно днем больным этой группы проводили ингаляции Липина (0,5 г) с помощью ультразвукового небулайзера «LittleDoctor LD 250U». Базисная терапия пациентов обеих групп была представлена петлевыми диуретиками, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или сартанами, антагонистами альдостерона и бета-адреноблокаторами. Такая терапия не изменялась на протяжении 8 нед до включения в исследование. Контрольную группу составили 20 практически здоровых людей аналогичного пола и возраста.

При исследовании функции внешнего дыхания определяли скоростные, объемные и диффузионные показа-

тели с использованием пульмонологического комплекса Master Lab Pro производства «Jaeger» (Германия). Исследование DLCO проводили методом одиночного вдоха при двух валидных попытках с газами следующих концентраций: CO – 0,3%, He – 14%, O<sub>2</sub> – 21%, азот – остаток. Все результаты корректировались по гемоглобину.

### Результаты исследования и их обсуждение

Абсолютные значения DLCO в группе здоровых людей составили  $26,1 \pm 0,92$  мл/мин/мм рт. ст., а относительные –  $87,1 \pm 2,13\%$ . Проведенный анализ позволил выявить определенную закономерность: по мере утяжеления ФК ХСН происходило ухудшение диффузионной способности легких. Так, если у больных с I ФК по NYHA нарушения DLCO были минимальными, то по мере развития интерстициального отека, и, в конечном итоге, повреждения легочных сосудов, DLCO уменьшалось, вероятно, за счет постепенно развивающегося утолщения альвеолярно-капиллярной мембраны и снижения молекулярной диффузии CO, что наиболее характерно для больных с III ФК по NYHA.

Ухудшение диффузионной способности легких по мере утяжеления ФК ХСН отчетливо прослеживалось в обеих группах больных. На фоне стандартного лечения при I ФК отмечена незначительная разница с показателем до лечения, что, по-видимому, связано с отсутствием явного отека и существенного утолщения стенки альвеол или заполнения их трансудатом (таблица). На фоне липосомального лечения при I ФК DLCO оказалось чуть больше, чем в 1-й группе. При ФК II отмечена некоторая позитивная динамика показателей в обеих группах, но в большей степени увеличение DLCO происходило во 2-й группе. При ФК III в 1-й группе происходило минимальное увеличение диффузии, но во 2-й интенсивность увеличения была большей. Несмотря на то, что при ФК III в обеих группах происходил прирост DLCO, но по сравнению с аналогичными показателями при ФК II степень такого прироста оказалась существенно меньшей. Во 2-й группе максимальная степень увеличения DLCO по сравнению с исходным показателем наблюдалась при

ФК II, т.е. при той клинической ситуации, когда отмечались интерстициальный отек и утолщение альвеолярно-капиллярной мембраны. Между тем, несмотря на позитивные тенденции увеличения DLCO как на фоне только стандартного лечения, так и при сочетании его с липосомальными препаратами, при ФК III не удалось достичь нормальных значений. В то же время при ФК II по NYHA нормализации DLCO удалось достичь только у пациентов 2-й группы.

Хроническая левожелудочковая сердечная недостаточность, как известно, приводит к увеличению давления в левом предсердии, при этом увеличивается объем крови в легочных капиллярах [3]. Этот увеличенный объем вызывает повреждение капилляров легких и приводит к утолщению альвеолярно-капиллярной мембраны. При ХСН повышение легочно-капиллярного давления может возникать в покое и возрастать при физической нагрузке, предвзявая возможный механизм для стрессовой недостаточности альвеолярно-капиллярных мембран и их последующую дисфункцию. Утолщенная альвеолярно-капиллярная мембрана, безусловно, приводит к уменьшению доступной для газообмена поверхности, а нарушение физических свойств мембраны – к снижению молекулярной диффузии CO через нее, результатом чего является уменьшение DLCO. Повреждение альвеолярно-капиллярной мембраны – практически необратимый процесс, даже при полной нормализации гемодинамики, что подтверждается анализом функции внешнего дыхания у пациентов после пересадки сердца [7].

Таким образом, улучшение показателей DLCO при введении липосомальных форм лекарственных препаратов, очевидно, связано как с улучшением физических свойств альвеолярно-капиллярной мембраны и включением экзогенно введенного фосфатидилхолина в процессы синтеза сурфактантов, так и с улучшением гемодинамики в малом круге кровообращения.

### Выводы

1. Степень ухудшения диффузионной способности легких у больных с ХСН коррелирует с ФК ХСН.

Таблица

Динамика показателей DLCO у больных с ХСН до и после лечения в зависимости от ФК по NYHA ( $M \pm m$ , мл/мин/мм рт. ст.)

| DLCO              | Больные ХСН           |                        |                         |                         |                         |                         |
|-------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
|                   | ФК I                  |                        | ФК II                   |                         | ФК III                  |                         |
|                   | Абсолютная величина   | Относительная величина | Абсолютная величина     | Относительная величина  | Абсолютная величина     | Относительная величина  |
| <b>1-я группа</b> |                       |                        |                         |                         |                         |                         |
| До лечения        | $22,0 \pm 0,74^{(2)}$ | $73,4 \pm 2,49^{(2)}$  | $18,7 \pm 1,11^{(2)}$   | $62,4 \pm 3,23^{(2)}$   | $16,8 \pm 1,21^{(2)}$   | $56,1 \pm 2,89^{(2)}$   |
| После лечения     | $23,2 \pm 0,75^{(2)}$ | $77,4 \pm 2,18^{(2)}$  | $19,8 \pm 1,04^{(2)}$   | $66,1 \pm 2,21^{(2)}$   | $17,9 \pm 1,12^{(2)}$   | $59,7 \pm 2,14^{(2)}$   |
| <b>2-я группа</b> |                       |                        |                         |                         |                         |                         |
| До лечения        | $22,1 \pm 0,36^{(2)}$ | $73,6 \pm 2,33^{(2)}$  | $18,4 \pm 1,08^{(2)}$   | $61,4 \pm 2,08^{(2)}$   | $16,4 \pm 1,13^{(2)}$   | $55,0 \pm 2,56^{(2)}$   |
| После лечения     | $25,0 \pm 0,61^{(1)}$ | $84,1 \pm 1,39^{(1)}$  | $22,2 \pm 1,14^{(1)2)}$ | $74,1 \pm 2,38^{(1)2)}$ | $18,7 \pm 1,45^{(1)2)}$ | $62,3 \pm 2,24^{(1)2)}$ |

**Примечание:** <sup>1)</sup> – различия между аналогичными показателями до и после лечения статистически достоверны; <sup>2)</sup> – различия между аналогичными показателями у больных и здоровых статистически достоверны.

2. Включение в комплексную лечебную программу липосомальных форм фосфатидилхолина и кверцетина способствует некоторому улучшению процессов легочной диффузии, причем это в большей степени выражено у больных с II ФК.

3. Липосомальная терапия может рассматриваться в качестве компонента общей лечебной программы для пациентов ХСН ишемической этиологии при ФК I–III по NYHA.

#### Список литературы

1. Багрий А.Э. Подходы к лечению пожилых больных хронической сердечной недостаточностью с систолической дисфункцией левого желудочка / А.Э. Багрий, Е.В. Шукина, О.В. Самойлова // Серцева недостатність. – 2012. – № 2. – С. 31–36.
2. Беловол А.Н. Сердечная недостаточность: диагностика и мониторинг в процессе терапии / А.Н. Беловол, И.И. Князькова // Сердечная недостаточность. – 2012. – № 1. – С. 24–39.
3. Воронков Л.Г. Рекомендації асоціації кардіологів України з лікування хронічної серцевої недостатності (перегляд 2011) / Л.Г. Воронков, К.М. Амосова, А.Е. Багрий // Серцева недостатність. – 2011. – № 1. – С. 101–102.
4. Дубовик А.В. Изменение клинического течения дилатационной кардиомиопатии и сывороточной концентрации натрийуретического пептида при применении липосомальных препаратов в схеме лечения / А.В. Дубовик // Кровообіг та гемостаз. – 2012. – № 3. – С. 63–65.
5. Игнатенко Г.А. Диффузия газов и диффузионная способность легких / Г.А. Игнатенко, Г.С. Такташов, А.В. Дубовик // в кн.: Гипокситерапия в практике врача-интерниста. – Донецк: Світ книги, 2012. – С. 36–51.
6. Мареев В.Ю. Сравнительная характеристика больных ХСН в зависимости от величины фракции выброса по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН: снова о проблеме ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка / В.Ю. Мареев, М.О. Даниелян, Ю.Н. Беленков // Сердечная недостаточность. – 2006. – № 7 (4). – С. 164–171.
7. Полянская М.А. Бодиплетизмография и исследование DLCO – методика проведения и интерпретация результатов / М.А. Полянская // Здоров'я України. – 2008. – № 6. – С. 52–53.

#### Корекція порушень дифузійної здатності легень у хворих із серцевою недостатністю ішемічної етіології

Г.А. Игнатенко, А.О. Фаєрман, М.К. Пола, О.А. Фаєрман

**РЕЗЮМЕ.** При хронічній серцевій недостатності порушується дифузія газів через альвеолярно-капілярну мембрану, а ступінь тяжкості цього процесу прямо корелює з функціональним класом серцевої недостатності. Включення в комплексну лікувальну програму ліпосомальних форм фосфатидилхоліну і кверцетину сприяє поліпшенню процесів легеневої дифузії, причому це більшою мірою виражено у хворих з ФК II.

**Ключові слова:** дифузійна здатність легень, хронічна серцева недостатність ішемічної етіології, ліпосомальні препарати.

#### Correction of lung diffusion capacity in patients with heart failure of ischemic etiology

G.A. Ignatenko, A.O. Fayerman, M.K. Pola, O.A. Fayerman

**SUMMARY.** In chronic heart failure the diffusion of gases through alveolar-capillary membrane is impaired and the severity of the process is directly correlated with the heart failure functional class. Complex treatment with liposomal forms of phosphatidylcholine and quercetin improves the pulmonary diffusion, being more pronounced in patients with NYHA II.

**Key words:** diffusion capacity of the lungs, chronic heart failure of ischemic etiology, liposomal drugs.

#### Адрес для переписки:

Григорий Анатольевич Игнатенко  
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького  
83003, Донецк, просп. Ильича, 16

УДК 616.12-008.331.1+616-002.2+616-092.18

**М.А. Оринчак, О.М. Шеремета***Державний вищий навчальний заклад «Івано-Франківський національний медичний університет»*

# Несприятливі чинники важкості перебігу серцевої недостатності у хворих на артеріальну гіпертензію

## АНОТАЦІЯ

З метою оцінки важкості перебігу серцевої недостатності (СН) залежно від наявності чи відсутності інсулінорезистентності та стану цитокінового профілю обстежено 124 хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) II–III стадії, ускладнену СН II–IV функціонального класу за класифікацією NYHA. За рівнем ендogenousного інсуліну (EI) в крові інсулінорезистентність виявлено у 55 (44%) хворих, серед них у 30 (24%) – із реактивною гіперінсулінемією (ГІ) та у 25 (20%) – із спонтанною ГІ. У хворих з інсулінорезистентністю та початковими стадіями СН запускається системна запальна реакція з активацією прозапальної цитокінової ланки, підвищенням рівня в крові фактора некрозу пухлини альфа (ФНП- $\alpha$ ) і гіперпродукцією протизапального цитокіну інтерлейкіну-10 (ІЛ-10). У хворих на АГ прогресування СН та ГІ супроводжується гіперпродукцією прозапальних цитокінів ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6, трансформуючого фактора росту  $\beta$ , судинних розчинних молекул адгезії та ІЛ-10 в крові. Проте в термінальній стадії СН за умов спонтанної ГІ інтенсивність активації протизапальних цитокінів має тенденцію до зниження.

## Ключові слова:

*артеріальна гіпертензія, серцева недостатність, інсулінорезистентність, цитокіни.*

Порушення ендотеліальної функції є однією із початкових патогенетичних ланок у процесі розвитку АГ, ішемічної хвороби серця та як наслідок – їхнього прогресування – серцевої недостатності (СН) [2]. В свою чергу СН виступає ініціюючим фактором стимуляції системного запалення. За цих умов у висцеральній жировій тканині накопичується велика кількість макрофагів, які виділяють прозапальні сполуки типу фактора некрозу пухлини альфа (ФНП- $\alpha$ ), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), трансформуючого фактора росту- $\beta$  (ТФР- $\beta$ ) [1, 5].

Центральна роль в розвитку системної запальної реакції належить ФНП- $\alpha$ , під впливом якого активується вивільнення ІЛ-6, що пригнічує передачу в клітину інсулінового сигналу, зумовлюючи зниження чутливості клітин до інсуліну та розвиток інсулінорезистентності [4, 7].

Тривала прозапальна стимуляція запускає експресію ТФР- $\beta$  у судинній стінці, спричиняє пошкодження тканин, посилену продукцію ангіотензину II з подальшим утворенням факторів росту і зниженням чутливості до інсуліну. В серцевому м'язі взаємодія ангіотензину II і ТФР- $\beta$  може призвести до хронічної гіпертензії і прогресування фіброзу міокарда із формуванням СН [6].

Прозапальні цитокіни стимулюють експресію молекул адгезії і, зокрема, sVCAM-1 в ендотеліальних клітинах, а також пригнічують продукцію ендотелієм азоту оксиду.

Збільшення sVCAM-1 зумовлює проникнення лейкоцитів у судинну стінку і накопичення в ній ліпідів, що відображає ступінь пошкодження ендотеліальних клітин і порушення мікроциркуляції в тканинах [8].

За умов ішемії індукується синтез протизапального цитокіну ІЛ-10, який у взаємозв'язку із прозапальними цитокінами спричиняє феномен локального запалення [9].

Проте в літературі залишається недостатньо висвітленим питання щодо залежності важкості перебігу СН від наявності інсулінорезистентності та стану цитокінового профілю крові у хворих на АГ.

Мета дослідження – оцінити важкість перебігу СН залежно від наявності чи відсутності інсулінорезистентності та стану цитокінового профілю у хворих на АГ.

## Матеріали і методи дослідження

У дослідження включено 124 хворих (49 чоловіків, 75 жінок) з АГ II–III стадії, ускладненою хронічною СН II–IV ФК за NYHA, та ознаками метаболічного синдрому (МС), які перебували на стаціонарному лікуванні в терапевтичному відділенні з приводу декомпенсації хронічної СН. Середній вік хворих –  $59 \pm 12$  років. Тривалість АГ коливалась від 7 до 20 років, СН – від 2 до 6 років. Хворих розділили на 3 групи залежно від рівня EI в крові: 1-шу

групу склали 69 хворих із нормальним рівнем ЕІ в крові, 2-гу – 30 хворих із реактивною ГІ, 3-тю – 25 хворих із спонтанною ГІ.

Діагноз встановлювали на підставі даних анамнезу та результатів клініко-інструментального дослідження. Ознаки МС оцінювали згідно з критеріями АТР ІІІ (2001 р.). Для визначення тяжкості стану і оцінки стадії СН проводили 6-хвилинний тест ходьби [2, 3].

Усім хворим проводили пероральний глюкозотолерантний тест (ПГТТ) з паралельним визначенням рівня глюкози (глюкозооксидазний метод) та ендогенного інсуліну (ЕІ) в крові (імуоферментний метод). Рівень ЕІ в крові приймали за нормальний в межах 4–20 мкОд/мл до та через 2 год після навантаження глюкозою. Нормальний рівень ЕІ в крові натще та підвищення його значення  $\geq 20$  мкОд/мл через 2 год після навантаження вважали реактивною гіперінсулінемією (ГІ), підвищений рівень ЕІ  $\geq 20$  мкОд/мл натще та після навантаження – спонтанною ГІ.

Імуоферментне визначення рівня в крові ЕІ, ФНП- $\alpha$ , ТФР- $\beta$ , ІЛ-6, ІЛ-10 та sVCAM-1 проводили на імуоферментному аналізаторі PR 2100 (SANOBI DIAGNOSTIC PASTEUR, France) з використанням наборів фірми «HUMAN Sex-depend test», тестів «Elisa» (Німеччина), «R&D Systems» (Великобританія) та «Human sVCAM-1 Platinum» (Австрія).

Хворих обстежували в першу добу після госпіталізації. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб відповідного віку.

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 було статистично перевірено і виявлено, що вони відповідають нормальному типу розподілу. Для опису даних та оцінки достовірності використовували методи параметричної статистики. Оцінку вірогідності розходження середніх величин проводили за допомогою парного t-критерію Стьюдента. Показники вважали достовірними при  $p \leq 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

Проведення ПГТТ дозволило додатково виявити ІР у 30 (24%) хворих за рахунок реактивної ГІ. У хворих на АГ встановлено взаємозв'язок тяжкості перебігу СН та ступеня інсулінорезистентності. Зокрема, серед пацієнтів з нормальним рівнем ЕІ в крові (1-ша група) СН ІІ ФК виявлено у 30 (43%), ІІІ ФК – у 37 (54%) та ІV ФК – лише у 2 (3%). У хворих із реактивною ГІ (2-га група) СН ІІ ФК не діагностовано в жодному випадку, ІІІ ФК – у 27 (90%) та ІV ФК – у 3 (10%) осіб. У 20 (80%) хворих зі спонтанною ГІ (3-тя група) також виявлено переважно СН ІІІ ФК і дещо частіше порівняно з пацієнтами 2-ї групи ІV ФК – у 5 (20%). Це свідчить про взаємне обтяження таких патологічних станів, як СН та ГІ, у хворих з АГ і метаболічними порушеннями.

За даними 6-хвилинного тесту ходьби хворі із СН ІІ ФК проходили  $328 \pm 63$  м/6 хв, що майже вдвічі менше, ніж в контрольній групі ( $595 \pm 43$  м/6 хв;  $p \leq 0,05$ ). Клінічно у цих хворих виявлено пастозність/набряки нижніх кінцівок під кінець дня, задишку та серцебиття під час значного фізичного навантаження. Хворі із СН ІІІ ФК проходили  $215 \pm 33$  м/6 хв, що утричі менше, ніж в контрольній групі ( $p \leq 0,05$ ). Для них характерними були стійкі набряки нижніх кінцівок і задишка під час звичайного фізичного навантаження. У хворих із СН ІV ФК була обмежена фізична активність і в більшості випадків вони не могли виконувати тест упродовж 6 хв через задишку в стані спокою. У них виявлено масивні набряки нижніх кінцівок, асцит, гідроторакс, що свідчить про значний вплив СН на зниження якості життя.

Аналіз результатів дослідження показників цитокінового профілю дозволив виявити деякі закономірності їхніх змін залежно від наявності чи відсутності інсулінорезистентності, ступеня ГІ та тяжкості СН (таблиця).

У хворих 1-ї групи визначено достовірну різницю показників цитокінового профілю залежно від ступеня ФК СН. Так, за наявності СН ІІ ФК рівень прозапального цитокіну ФНП- $\alpha$  в крові був підвищений майже у 2 рази порівняно з таким в осіб контрольної групи ( $p \leq 0,05$ ). У той же час показники інших прозапальних цитокінів

Показники цитокінового профілю в залежності від ступеня ГІ та тяжкості СН у хворих на АГ,  $M \pm m$  (95% СІ) Таблиця

| Показник                 | Контроль<br>(n=20)  | 1-а група          |                                | 2-а група,<br>СН ФК ІІІ (n=27)        | 3-я група                             |                                      |
|--------------------------|---------------------|--------------------|--------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
|                          |                     | СН ФК ІІ<br>(n=30) | СН ФК ІІІ<br>(n=37)            |                                       | СН ФК ІІІ (n=20)                      | СН ФК ІV (n=5)                       |
| ФНП- $\alpha$ ,<br>пг/мл | $21,73 \pm 0,45$    | $50,53 \pm 6,03^*$ | $61,25 \pm 6,31^*$             | $68,38 \pm 4,84^{* \wedge \circ}$     | $85,2 \pm 7,64^{* \wedge \circ}$      | $90,73 \pm 8,9^{* \wedge \circ}$     |
| ІЛ-6, пг/мл              | $7,5 \pm 2,1$       | $9,51 \pm 3,38$    | $15,19 \pm 2,78^*$             | $19,1 \pm 1,44^{* \wedge \circ}$      | $25,42 \pm 2,45^{* \wedge \circ}$     | $29,22 \pm 3,87^{* \wedge \circ}$    |
| ТФР- $\beta$ ,<br>пг/мл  | $517,07 \pm 98,24$  | $622,31 \pm 91,3$  | $1160,02 \pm 101,3^{* \wedge}$ | $1732,63 \pm 425,82^{* \wedge \circ}$ | $2172,28 \pm 267,45^{* \wedge \circ}$ | $2522,58 \pm 271,3^{* \wedge \circ}$ |
| sVCAM-1,<br>нг/мл        | $618,54 \pm 164,45$ | $647,15 \pm 66,26$ | $703,89 \pm 97,45^*$           | $847,03 \pm 61,32^{* \wedge \circ}$   | $918,12 \pm 69,94^{* \wedge \circ}$   | $1001,72 \pm 98,39^{* \wedge \circ}$ |
| ІЛ-10, пг/мл             | $4,6 \pm 0,78$      | $12,17 \pm 2,32^*$ | $16,58 \pm 2,92^*$             | $30,21 \pm 7,45^{* \wedge \circ}$     | $63,88 \pm 7,75^{* \wedge \circ}$     | $60,91 \pm 8,06^{* \wedge \circ}$    |

**Примітки:** \* – достовірність різниці порівняно з контролем ( $p \leq 0,05$ );  $\wedge$  – достовірність різниці порівняно з 1 групою ФК ІІ ( $p \leq 0,05$ );  $\circ$  – достовірність різниці порівняно з 1-ю групою ФК ІІІ ( $p \leq 0,05$ ).

(ІЛ-6, ТФР- $\beta$ , sVCAM-1) мали лише тенденцію до підвищення ( $p > 0,05$ ). Отримані дані підтверджують основну роль ФНП- $\alpha$  у розвитку системної запальної реакції з гіперпродукцією цитокінів [7].

Найбільших змін у цитокіновому профілі уже на початкових стадіях СН зазнала протизапальна ланка. Так, рівень ІЛ-10 виявився підвищеним майже втричі порівняно з таким в осіб контрольної групи ( $p \leq 0,05$ ). Отже, у хворих із початковими стадіями СН запускається системна запальна реакція з активацією прозапальної цитокінової ланки, підвищенням ФНП- $\alpha$  і гіперпродукцією ІЛ-10.

У хворих 1-ї групи рівні ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6, ТФР- $\beta$  та sVCAM-1 в крові виявились достовірно підвищеними у 2,5, 2, 2 рази та на 13% відповідно порівняно з показниками в осіб контрольної групи ( $p \leq 0,05$ ). За даними аналізу індивідуальних показників прозапальної ланки цитокінів за наявності стійкого набрякового синдрому відзначено достовірне підвищення рівня ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6 і ТФР- $\beta$  в крові відповідно на 21,22; 59,73 і 86,41% ( $p \leq 0,05$ ) з тенденцією до збільшення показника sVCAM-1 ( $p > 0,05$ ) порівняно з таким у хворих із СН ІІ ФК.

Відзначено подальшу активацію протизапальної ланки цитокінів у міру прогресування СН. Зокрема, у хворих 1-ї групи рівень ІЛ-10 в крові був підвищений майже у 3,5 разу порівняно з таким в осіб контрольної групи та на 36,24% порівняно з показником у групі хворих із СН ІІ ФК ( $p \leq 0,05$ ).

У хворих без інсулінорезистентності виявлено поодинокі випадки СН ІV ФК, але із певними закономірностями змін цитокінового профілю. У 2 (3%) пацієнтів 1-ї групи рівні ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6, ТФР- $\beta$  та sVCAM-1 в крові виявились підвищеними майже у 4, 3, 4 та 1,5 разу порівняно з такими в осіб контрольної групи та у 1,5; 1,6, 1,7 і 1,3 разу відповідно порівняно з показниками у групі хворих із СН ІІІ ФК. Рівень ІЛ-10 був підвищеним майже у 12 разів порівняно з таким в осіб контрольної групи та більше ніж у 3 рази порівняно з показником у групі хворих із СН ІІІ ФК.

Отже, у хворих на АГ за відсутності інсулінорезистентності в початкових стадіях СН характерною є лише тенденція до активації цитокінів. Прогресування СН супроводжується вираженою активацією прозапальних і, особливо, протизапальних цитокінів.

У хворих на АГ проаналізовано рівні цитокінів в крові залежно від зростання ступеня інсулінорезистентності. Зокрема, у пацієнтів 2-ї групи (із реактивною ГІ та СН ІІІ ФК) рівні ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6, ТФР- $\beta$  та sVCAM-1 виявились підвищеними більше ніж у 3, 2,5 і 3 рази та на 36,94% відповідно порівняно з такими в осіб контрольної групи ( $p \leq 0,05$ ) і на 11,64; 25,74; 49,36 і 20,34% відповідно порівняно з показниками у хворих на АГ із СН ІІІ ФК без інсулінорезистентності ( $p \leq 0,05$ ). Рівень ІЛ-10 був підвищеним у 6,5 разу порівняно з таким в осіб контрольної групи та майже в 2 рази порівняно із показником у хворих на АГ із СН ІІІ ФК без інсулінорезистентності ( $p \leq 0,05$ ).

У 3 (10%) пацієнтів 2-ї групи із СН ІV ФК рівні ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6, ТФР- $\beta$  та sVCAM-1 в крові складали

88,4 $\pm$ 9,7, 26,47 $\pm$ 3,07 і 2357,9 $\pm$ 244,1 пг/мл та 920,4 $\pm$ 75,3 нг/мл відповідно, що у 2–3 рази перевищувало показник у хворих на АГ із СН ІІІ ФК без інсулінорезистентності. Рівень ІЛ-10 був підвищеним майже у 5 разів порівняно з таким в осіб контрольної групи і у 1,5 разу порівняно з показником у хворих без інсулінорезистентності та був на 5% нижче порівняно з таким у пацієнтів зі спонтанною ГІ та СН ІІІ ФК.

Отже, для реактивної ГІ характерним є достовірне підвищення активності як про-, так і протизапальної ланки цитокінів у міру прогресування СН порівняно з відсутністю інсулінорезистентності.

У хворих 3-ї групи (зі спонтанною ГІ та СН ІІІ ФК) рівні прозапальних цитокінів ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6 і ТФР- $\beta$  в крові були підвищеними у 3–4 рази та sVCAM-1 – на 48% відповідно порівняно з такими в осіб контрольної групи ( $p \leq 0,05$ ). Аналіз показників цитокінів з урахуванням ступеня інсулінорезистентності дозволив виявити їх підвищення на 25–30% за умов спонтанної ГІ порівняно із реактивною ГІ ( $p \leq 0,05$ ). Рівень ІЛ-10 був підвищеним у 14 разів порівняно з таким в осіб контрольної групи та більше ніж у 2 рази порівняно із показником у пацієнтів з реактивною ГІ ( $p \leq 0,05$ ). Це вказує на взаємозв'язок збільшення інтенсивності системного запалення, СН та тяжкості інсулінорезистентності у хворих на АГ.

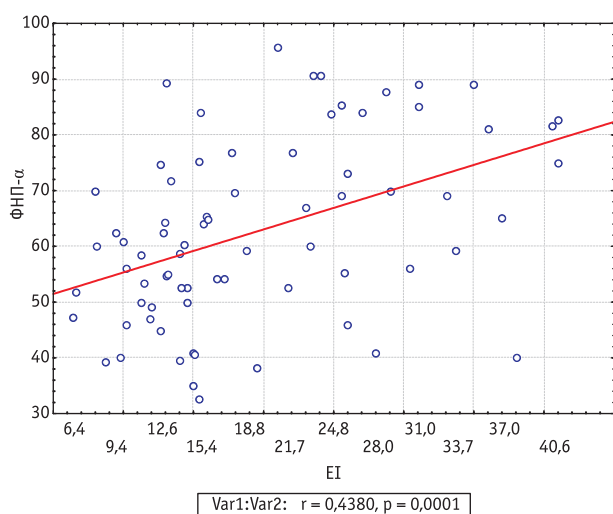
У 5 (20%) хворих 3-ї групи (зі спонтанною ГІ та СН ІV ФК) рівні ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6 і ТФР- $\beta$  в крові виявились підвищеними у 4–5 разів порівняно з такими в осіб контрольної групи ( $p \leq 0,05$ ) та у 1,5–2 разу порівняно із показниками у пацієнтів без інсулінорезистентності та із СН ІІІ ФК ( $p \leq 0,05$ ). Рівень sVCAM-1 підвищувався на 62% порівняно з таким в осіб контрольної групи ( $p \leq 0,05$ ) та у 1,5 разу порівняно з показниками у пацієнтів без інсулінорезистентності та із СН ІІІ ФК ( $p \leq 0,05$ ). Рівень ІЛ-10 був підвищеним майже у 4 рази порівняно з таким у пацієнтів без інсулінорезистентності ( $p \leq 0,05$ ) та мав тенденцію до зниження порівняно з показником у хворих зі спонтанною ГІ та СН ІІІ ФК ( $p > 0,05$ ). Найвираженіше підвищення рівня цитокінів в крові було характерним для хворих на АГ із СН ІV ФК та спонтанною ГІ.

Аналіз результатів дослідження цитокінового профілю довів наявність прямого кореляційного зв'язку між рівнем ЕІ в крові за даними ПГТТ та вмістом в крові ФНП- $\alpha$  ( $r = 0,4380$ ;  $p = 0,0001$ ; рисунок); ІЛ-6 ( $r = 0,4810$ ;  $p = 0,0002$ ); ТФР- $\beta$  ( $r = 0,5019$ ;  $p = 0,0002$ ); sVCAM-1 ( $r = 0,4633$ ;  $p = 0,0001$ ); ІЛ-10 ( $r = 0,4970$ ;  $p = 0,0002$ ) у хворих на АГ із СН та різними типами інсулінової.

Отже, що тяжче прояви СН при спонтанній ГІ, то активніша протизапальна ланка цитокінів. Проте в кінцевій стадії СН за умов спонтанної ГІ інтенсивність активації протизапальних цитокінів має тенденцію до зменшення, що може свідчити про виснаження компенсаторних можливостей організму при тяжкому ступені інсулінорезистентності та термінальній стадії СН.

## Висновки

1. Прогресування хронічної СН у хворих на АГ характеризується не лише формуванням стійкого набряко-



**Рисунок.** Кореляційний зв'язок між рівнем ЕІ та ФНП-α у хворих на АГ із СН

вого синдрому, зниженням толерантності до фізичних навантажень, а й наявністю інсулінорезистентності та малої інтенсивності системного запалення з порушенням цитокінового профілю.

2. Між тяжкістю перебігу СН та ступенем ГІ існує взаємно обтяжуючий зв'язок. Для хворих із кінцевою стадією СН характерне збільшення кількості випадків із тяжким перебігом інсулінорезистентності.

3. У хворих з інсулінорезистентністю та початковими стадіями СН запускається системна запальна реакція із активацією прозапальної цитокінової ланки, підвищенням в крові рівня ФНП-α і гіперпродукцією протизапального цитокіну ІЛ-10.

4. У хворих на АГ прогресування СН та ГІ супроводжується гіперпродукцією в крові прозапальних цитокінів ФНП-α, ТФР-β, ІЛ-6, sVCAM-1 та протизапального цитокіну ІЛ-10. Проте в кінцевій стадії СН за умов спонтанної ГІ інтенсивність активзації протизапальних цитокінів має тенденцію до зменшення.

5. До несприятливих чинників перебігу СН у хворих на АГ слід віднести не лише інсулінорезистентність, а й системну запальну реакцію з активацією прозапальних цитокінів ФНП-α, ІЛ-6, ТФР-β, sVCAM-1 та виснаженням протизапальної ланки за показником ІЛ-10.

Подальші наукові пошуки доцільно спрямувати на вивчення взаємозв'язку ендотеліальної дисфункції і порушень ліпідного обміну у хворих на АГ із СН залежно

від ступеня інсулінорезистентності та розробити оптимальні схеми лікування і знизити ризик виникнення серцево-судинних подій у таких хворих.

#### Список літератури

1. 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.
2. Воронков Л.Г. Рекомендації Асоціації кардіологів України з лікування хронічної серцевої недостатності у дорослих (перегляд 2011 р.) / Л.Г. Воронков, К.М. Амосова, А.Е. Багрій та ін. // Серцева недостатність. – 2011. – № 1. – С. 101–116.
3. Мітченко О.І. Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань / О.І. Мітченко, В.В. Корпачев, А.Е. Багрій // Серцево-судинні захворювання. Рекомендації з діагностики та лікування. – К., 2011. – С. 68–78.
4. Gerard C. Blobe Role of Transforming Growth Factor  $\beta$  in Human Disease / Gerard C. Blobe, William P. Schiemann, Harvey F. Lodish // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 342. – P. 1350–1358.
5. Lim H. Role of transforming growth factor-beta in the progression of heart failure / H. Lim, Y.Z. Zhu // Cell Mol Life Sci. – 2006. – Nov; 63 (22). – P. 2584–96.
6. Navin K. Kapur Governing the Transition From Inflammation to Fibrosis in Heart Failure With Preserved Left Ventricular Function // Circulation: Heart Failure. – 2011. – Vol. 4. – P. 5–7.
7. Popko K. Proinflammatory cytokines Il-6 and TNF- $\alpha$  and the development of inflammation in obese subjects / K. Popko, E. Gorska, A. Stelmazczyk-Emmel // Eur. J. Med Res. – 2010. – Nov 4; 15 Suppl 2. – P. 120–2.
8. Postadzhiyan A.S. Circulating soluble adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1 and their association with clinical outcome, troponin T and C-reactive protein in patients with acute coronary syndromes / A.S. Postadzhiyan, A.V. Tzontcheva // Clin Biochem. – 2008. – Vol. 41 (3). – P. 126–133.
9. Tousoulis D. Effects of the combined administration of low-dose atorvastatin and vitamin E on inflammatory markers and endothelial function in patients with heart failure / D. Tousoulis, C. Antoniadis, C. Vassiliadou et al. // Eur. J. Heart Fail. – 2005. – Vol. 7 (7). – P. 1126–32.

#### Неблагоприятные факторы тяжести течения сердечной недостаточности у больных с артериальной гипертензией

М.А. Орынчак, О.М. Шеремета

**РЕЗЮМЕ.** С целью оценки тяжести течения сердечной недостаточности (СН) в зависимости от наличия или отсутствия инсулинорезистентности и состояния цитокинового профиля крови обследованы 124 больных с артериальной гипертензией (АГ) II–III стадии, осложненной СН II–IV функционального класса по классификации NYHA. По уровню эндогенного инсулина в крови инсулинорезистентность обнаружена у 55 (44%) пациентов, среди них у 30 (24%) – с реактивной гиперинсулинемией

(ГИ) и у 25 (20%) – со спонтанной ГИ. У больных с инсулинорезистентностью и начальными стадиями СН запускается системное воспаление с активацией провоспалительного цитокинового звена, повышением в крови уровня фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) и гиперпродукцией противовоспалительного цитокина интерлейкина-10 (ИЛ-10). У больных с АГ прогрессирование СН и ГИ сопровождается гиперсекрецией провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, трансформирующего фактора роста  $\beta$ , сосудистых растворимых молекул адгезии и ИЛ-10 в крови. Однако в терминальной стадии СН при спонтанной ГИ интенсивность активации противовоспалительных цитокинов имеет тенденцию к уменьшению.

*Ключевые слова:* артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, инсулинорезистентность, цитокины.

#### Unfavorable factors of heart failure in patients with hypertensive disease

M.A Orynychak, A.M. Sheremeta

**SUMMARY.** This work aimed to study the severity of heart failure (HF) depending on the presence/absence of insulin resistance and the blood cytokine profile in the patients with stage II–III arterial hypertension and heart failure, II–IV functional class (NYHA). Altogether 124 patients were examined. According to the blood endogenic insulin level, insulin resistance was registered in 55 patients (44%), among them 30 (24%) cases with 2h postloading hyperinsulinemia, and 25 (20%) patients with spontaneous hyperinsulinemia. In the patients with insulin resistance and initial stages of HF, systemic inflammation was triggered via activation of anti-inflammatory cytokines, increase of tumor necrosis factor-  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and overproduction of anti-inflammatory cytokine IL-10. Progression of HF and hyperinsulinemia was accompanied with hypersecretion of proinflammatory cytokines TNF- $\alpha$ , IL-6, TGF- $\beta$ , sVCAM-1 and anti-inflammatory cytokine IL-10 in the blood of hypertensives. However the intensity of activation of the anti-inflammatory cytokines tended to decrease during terminal stage of HF and spontaneous hyperinsulinemia.

*Key words:* arterial hypertension, heart failure, insulin resistance, cytokines.

**Адреса для листування:**

Марія Андріївна Оринчак

Івано-Франківський національний медичний університет

76000, Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2

УДК 612.172.2

С.В. Валуева

Украинская военно-медицинская академия, Киев

# Украинский регистр «STIMUL»: результаты однолетнего наблюдения за пациентами, перенесшими Q-инфаркт миокарда

## АННОТАЦИЯ

Представлены результаты изучения однолетней приверженности к лечению и определения частоты развития инфаркта миокарда (ИМ) с зубцом Q 1103 пациентов, которых включили в регистр «STIMUL». Данный регистр является первым в Украине, цель которого – длительное наблюдение за пациентами. На протяжении года из 872 пациентов умерли 140 (16,06%) человек. Из 480 пациентов, которые были анкетированы через год после перенесенного Q-ИМ, у 75 (15,63%) произошел повторный нефатальный ИМ, 121 (25,21%) пациенту проведены плановые операции по реваскуляризации миокарда. Факторами неблагоприятного прогноза были возраст, класс острой сердечной недостаточности по Killip и время от начала возникновения симптомов. Дополнительно отягощали прогноз отсутствие возможности проведения реперфузионной терапии, неназначение антитромбоцитарных средств в стационаре, а также низкая приверженность к лечению (прием двойной антитромбоцитарной и гиполипидемической терапии) в постинфарктный период.

## Ключевые слова:

Q-инфаркт миокарда, регистр «STIMUL», однолетнее наблюдение, приверженность к лечению.

По результатам крупных рандомизированных исследований, на основе которых созданы руководства по лечению пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ) с элевацией сегмента ST, установлено, что своевременное восстановление кровотока в инфарктзависимой коронарной артерии является самым эффективным методом ограничения размера инфаркта [12]. Выбранная стратегия лечения влияет и на последующее течение заболевания как в ранний, так и в поздний постинфарктный период.

Оценить, в каком объеме общепризнанные методы лечения больных с острым коронарным синдромом (ОКС) с элевацией сегмента ST используются в современной клинической практике, позволяют специальные программы – регистры [1, 3, 5, 10, 11].

В начале 2011 г. в Украине были обнародованы результаты первого регистрового исследования острого ИМ, которое было фрагментом европейского [3]. В Украинском регистре изучали качество оказания медицинской помощи в первые сутки развития ИМ. Однако при всей важности показателя госпитальной летальности последствия отдаленного наблюдения за пациентами в постинфарктный период требуют дальнейшего изучения.

Цель исследования – оценить приверженность к лечению и частоту развития осложнений у пациентов через год после перенесенного Q-ИМ.

## Материалы и методы исследования

В регистр были включены 1103 пациента в возрасте 18 лет и старше с ОКС с элевацией сегмента ST, которых в течение первых 24 ч с момента возникновения симптомов госпитализировали в кардиологические и кардиохирургические стационары Винницы и Хмельницкого (3 центра) за период с января 2008 до июня 2011 г. Среди них два отделения имели возможность проведения urgentных инвазивных процедур [1, 2].

Условия регистра предусматривали анализ данных всех пациентов с ОКС с элевацией сегмента ST, которые дали устное информированное согласие на участие в исследовании. За основу протокола были взяты и дополнены документы регистра ОКС, который проводился Европейским обществом кардиологов [10]. Включение пациентов в исследование не должно было влиять на стратегию их лечения в стационаре.

Критерии включения: типичный болевой синдром и электрокардиографические изменения (подъем сегмента

ST на 1 мм как минимум в двух смежных отведениях или вероятно новая полная блокада левой ножки пучка Гиса).

Критерии исключения: смерть до поступления в стационар; ИМ вследствие первичных коронарных вмешательств и аортокоронарного шунтирования (АКШ).

Из 1103 включенных в регистр STIMUL в начале наблюдения Q-ИМ сформировался у 997 (90,39%) пациентов, за которыми впоследствии проводили длительное наблюдение. Пациентов, которых выписали с диагнозом не-Q-ИМ или нестабильной стенокардии, исключали из исследования [1]. В стационаре умерли 125 (11,33%) больных. Таким образом, после выписки осталось 872 выживших после Q-ИМ.

После выписки из стационара двухлетнее наблюдение за пациентами проводили путем осуществления визитов через 6, 12, 24 мес, заполнения анкет и телефонных опросов, а также пересмотра архивных данных и амбулаторных карточек.

Конечные точки исследования: сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, потребность в плановых реваскуляризациях (стентирование и АКШ).

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2008 г. стратегия лечения пациентов, которые перенесли ИМ, должна включать длительную двойную антитромбоцитарную (ацетилсалициловая кислота (АСК) пожизненно, клопидогрель на протяжении первого года) и гиполипидемическую терапию, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и бета-адреноблокаторы [12]. Был предусмотрен формальный анализ лечения без вмешательства в его коррекцию.

### Результаты исследования и их обсуждение

Через год информация была известна о 480 (55,05%) пациентах из 872 выживших после Q-ИМ. На протяжении первого полугодия умерли 64 человека. О судьбе оставшихся 328 (31,61%) лиц информацию получить не удалось, поскольку пациенты не приходили на прием, не отвечали на телефонные звонки, не возвращали анкеты или не было соответствующих амбулаторных карт в участковых поликлиниках.

Оставшиеся в исследовании 480 пациентов по основным клинико-анамнестическим характеристикам существенно не отличались от общей группы, включенной в регистр. Однако несколько увеличился процент мужчин (79,58 против 74,25%;  $p < 0,05$ ), которые перенесли несколько ИМ (28,54 против 24,21%;  $p < 0,05$ ) и имели отягощенную наследственность (40,21 против 31,82%;  $p < 0,05$ ).

У пациентов, которые остались в исследовании через год с момента возникновения симптомов до госпитализации, частота регистрации острой сердечной недостаточности (СН) и индекса GRACE  $< 150$  баллов при поступлении существенно не отличалась от показателей у лиц, которые были включены в начале исследования ( $5,05 \pm 0,28$  против  $4,82 \pm 0,18$ ;  $p > 0,05$ ) и ( $23,21$  против  $18,75$ ;  $p > 0,05$ ) соответственно.

В стационаре среди пациентов, которые остались через 12 мес, острую СН  $\geq$  II класса по Killip и жизнеопасные нарушения ритма сердца (желудочковая пароксизмаль-

ная тахикардия, фибрилляция желудочков) регистрировали реже – соответственно у 15,0 против 38,89% у включенных в начале исследования ( $p < 0,001$ ) и у 2,50 против 6,98% ( $p < 0,01$ ).

За первое полугодие после выписки из стационара умерли 64 (7,3%) человека, в течение следующих 6 мес – еще 76. Таким образом, среди 872 пациентов, выписанных после перенесенного ИМ, на протяжении первого года умерли 140 (16,06%).

По данным разных авторов, в странах СНГ на протяжении первого года умирает каждый пятый пациент после перенесенного Q-ИМ [2, 4]. Этот показатель существенно выше, чем в странах Западной Европы и Северной Америки. В европейских регистрах показатель однолетней смертности колеблется от 4,0 до 7,3% [10]. В метаанализе, выполненном E.C. Keeley et al. (2006), этот показатель составляет 13% [9], в исследовании S.G. Ellis et al. (2008) – 17% [6].

Повторный нефатальный ИМ через год произошел у 75 (15,63%) человек, чаще у тех, которым не была проведена реперфузия (у 117 (19%) из 615 лиц), по сравнению с больными, которым были выполнены стентирование или тромболизис (у 23 (9%) из 257;  $p < 0,01$ ). Эти результаты совпадают с данными других авторов. По данным метаанализа, выполненного S.G. Ellis et al. (2008), в который вошли результаты 9 исследований и 4 регистров, повторный ИМ регистрировали у 11,3 та 4,3% пациентов соответственно [6].

Плановые чрескожные коронарные вмешательства через 6 мес после выписки проведены у 67 (10,53%) пациентов, через год – у 77 (16,04%); АКШ – у 34 (5,35%) и у 44 (9,17%) соответственно. Таким образом, плановая реваскуляризация миокарда была проведена у каждого четвертого пациента (25,21%), что свидетельствует о больших потенциальных возможностях urgentных коронарных вмешательств.

Сравнивая пациентов, которые умерли на протяжении года после перенесенного Q-ИМ, с теми, кто выжил, среди первой группы преобладали лица 75 лет и старше с сахарным диабетом и избыточной массой тела ( $p < 0,001$ ) (табл. 1). У них чаще отмечали жалобы на стенокардическую боль и признаки хронической СН и перенесенный инсульт ( $p < 0,05$ ).

Пациенты, умершие на протяжении следующего года после перенесенного острого ИМ, относились к группе очень высокого риска в отношении развития сердечно-сосудистых катастроф.

При госпитализации у лиц, которые впоследствии умерли на протяжении первого года после острого ИМ, признаки острой СН  $\geq$  II класса по Killip выявляли в 3 раза, а состояние кардиогенного шока – в 20 раз чаще по сравнению с показателями у выживших ( $p < 0,01$ ). Однако время от начала возникновения симптомов до госпитализации у умерших было существенно дольше –  $6,52 \pm 0,22$  против  $5,1 \pm 0,21$  ч;  $p < 0,01$ ), что значительно отягощало их последующий прогноз.

Первичная реперфузионная терапия была проведена у 43,07% пациентов, которые выжили в течение первого

Таблиця 1

Основные клинко-anamnesticheskie данные пациентов, которые умерли после выписки из стационара, и у выживших на протяжении следующих 12 мес

| Характеристика                                              |                       | Умерли после выписки (n=140) |       | Выжили после выписки (n=404) |       | p      |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------|-------|------------------------------|-------|--------|
|                                                             |                       | n                            | %     | n                            | %     |        |
| Анамнестические данные                                      |                       |                              |       |                              |       |        |
| Возраст, лет (M±m)                                          |                       | 73,52±0,17                   |       | 58,65±0,18                   |       | <0,001 |
| Возраст ≥75 лет                                             |                       | 41                           | 29,29 | 49                           | 12,13 | <0,001 |
| Мужчины                                                     |                       | 87                           | 62,14 | 335                          | 82,93 | <0,001 |
| Женщины                                                     |                       | 53                           | 37,86 | 69                           | 17,07 | <0,001 |
| Постинфарктный кардиосклероз                                |                       | 46                           | 32,86 | 111                          | 27,48 | нд     |
| Наличие стенокардии в анамнезе                              |                       | 71                           | 45,71 | 143                          | 35,40 | <0,001 |
| Признаки хронической СН в анамнезе                          |                       | 19                           | 50,71 | 75                           | 18,56 | <0,001 |
| Перенесенный инсульт                                        |                       | 19                           | 13,57 | 28                           | 6,93  | <0,05  |
| Стентирование/АКШ в анамнезе                                |                       | 1                            | 0,71  | 16                           | 3,96  | нд     |
| Факторы риска                                               |                       |                              |       |                              |       |        |
| Артериальная гипертензия                                    |                       | 107                          | 76,43 | 296                          | 73,27 | нд     |
| Гиперхолестеринемия (общий холестерин ≥4,5 ммоль/л)         |                       | 45                           | 32,14 | 98                           | 24,26 | нд     |
| Индекс массы тела ≥30 кг/м <sup>2</sup>                     |                       | 72                           | 51,43 | 122                          | 30,20 | <0,001 |
| Отягощенная наследственность                                |                       | 62                           | 44,29 | 157                          | 38,86 | нд     |
| Сахарный диабет                                             |                       | 58                           | 41,43 | 76                           | 18,81 | <0,001 |
| Данные при поступлении в стационар                          |                       |                              |       |                              |       |        |
| Время от возникновения симптомов до госпитализации, ч (M±m) |                       | 6,52±0,22                    |       | 5,1±0,21                     |       | <0,01  |
| Острая СН, класс по Killip                                  | II и III              | 61                           | 43,57 | 60                           | 14,85 | <0,001 |
|                                                             | IV (кардиогенный шок) | 7                            | 5,0   | 1                            | 0,25  | <0,01  |
| Основные виды лечения у пациентов с ОКС                     |                       |                              |       |                              |       |        |
| АСК                                                         |                       | 127                          | 90,71 | 388                          | 96,04 | <0,01  |
| Клопидогрель                                                |                       | 109                          | 77,86 | 354                          | 87,62 | <0,01  |
| Натрия фондапаринукс                                        |                       | 88                           | 62,86 | 173                          | 42,82 | <0,001 |
| Гепарины                                                    | нефракционированные   | 10                           | 7,14  | 69                           | 17,08 | <0,01  |
|                                                             | низкомолекулярные     | 29                           | 20,71 | 149                          | 36,88 | <0,001 |
| Первичная реперфузионная терапия                            |                       | 23                           | 16,43 | 174                          | 43,07 | <0,001 |
| Тромболитическая терапия                                    |                       | 6                            | 4,29  | 31                           | 7,67  | нд     |
| Первичные коронарные вмешательства                          |                       | 17                           | 12,14 | 143                          | 35,4  | <0,001 |
| Осложнения госпитального периода                            |                       |                              |       |                              |       |        |
| Острая СН, класс по Killip                                  | II и III              | 55                           | 39,29 | 47                           | 11,63 | <0,001 |
|                                                             | IV (кардиогенный шок) | 16                           | 11,43 | 7                            | 1,73  | <0,001 |
| Успешная реанимация                                         |                       | 8                            | 5,71  | 8                            | 1,98  | <0,05  |
| Жизнеугрожающие нарушения ритма                             |                       | 9                            | 6,43  | 12                           | 2,97  | нд     |
| Рецидив ИМ                                                  |                       | 3                            | 2,14  | 16                           | 3,96  | нд     |
| Ранняя постинфарктная стенокардия                           |                       | 17                           | 12,14 | 26                           | 6,44  | нд     |
| Инсульт                                                     |                       | 1                            | 0,71  | 1                            | 0,25  | нд     |
| Кровотечение                                                |                       | 6                            | 4,29  | 4                            | 0,99  | <0,05  |

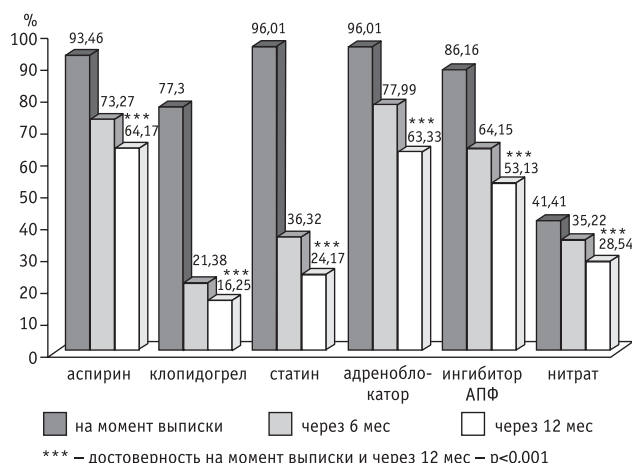
года после перенесенного острого ИМ, 82,19% пациентам выполняли преимущественно первичное стентирование. В то же время у 17 (12,14%;  $p < 0,001$ ) умерших восстановление кровотока в инфарктзависимой артерии было проведено в 2,62 раза реже, у 12,14% лиц ( $p < 0,001$ ) выполнены интервенционные вмешательства. Антитромбоцитарные средства (АСК и клопидогрель) и прямые антикоагулянты также достоверно реже назначали пациентам с неблагоприятным прогнозом ( $p < 0,01$ ).

Во время лечения в стационаре у умерших, по сравнению с теми, кто выжил, острый ИМ в 3,38 раза чаще осложнялся ОШН $\geq$ II класса по Killip (у 39,29 против 11,63% лиц соответственно;  $p < 0,001$ ). Кардиогенный шок возник у 11,43% умерших. Состояние клинической смерти с успешной реанимацией и кровотечения также значительно чаще возникали у пациентов с неблагоприятным прогнозом ( $p < 0,05$ ).

Через год после перенесенного Q-ИМ из препаратов, которые имеют доказанное влияние на прогноз [12], АСК продолжали принимать 308 (64,2%) пациентов, клопидогрель – 78 (16,3%), статины – 116 (24,2%),  $\beta$ -адреноблокаторы – 304 (63,3%), ингибиторы АПФ – 255 (53,1%) (рисунки). Двойную антитромбоцитарную терапию проводили 69 (14,4%) пациентам. Таким образом, частота приема АСК на протяжении года после перенесенного Q-ИМ по сравнению с препаратами, назначенными на момент выписки из стационара, снизилась на 29,3%, статинов – на 61,1%, клопидогреля – на 71,8%,  $\beta$ -адреноблокаторов – на 32,7%, ингибиторов АПФ – на 36,0% ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, через год после выписки из стационара количество пациентов, которые продолжили принимать назначенное лечение, прежде всего статинов и клопидогреля, уменьшилось ( $p < 0,001$ ). Препараты пяти групп регулярно принимали только 11 (2,29%), не принимали ни одного лекарственного средства в 1,82 раза больше пациентов – 20 (4,2%). Препараты четырех групп принимали 55 (11,5%) пациентов, трех – 93 (19,4%), двух – 183 (38,1%), одной – 118 (24,6%). Ограничения в отношении назначения одного из препаратов (брадикардия, артериальная гипотензия и непереносимость) отмечены у 39 (14,03%) пациентов. Полученные результаты свидетельствуют о том, что через год после перенесенного Q-ИМ приверженность пациентов к лечению является низкой.

По данным европейских регистров, среди пациентов, которым перед выпиской было рекомендовано принимать



**Рисунок.** Частота приема лекарственных средств на момент выписки из стационара, через 6 и 12 мес у пациентов после острого Q-ИМ

двойную антитромбоцитарную и гиполипидемическую терапию, треть прекратили употреблять как минимум один препарат уже на протяжении первого месяца после перенесенного ИМ, а 12% – всех трех лекарственных средств [7]. В другом исследовании через 2 года после ИМ только 40% пациентов продолжили прием статинов [8]. В австралийском регистре ACACIA перед выпиской АСК и клопидогрель получали 87,4 и 56,9%, а через 12 мес – 71,9 и 40,8% больных соответственно [5]. В международном регистре GRACE около 13% человек после перенесенного ИМ не принимали АСК; клопидогрель употребляли треть пациентов [11]. В российском регистре РЕКОРД через 6 мес после выписки также наблюдали уменьшение приема АСК на 2%, клопидогреля – на 18%, статинов – на 33% [4].

В табл. 2 представлены данные приверженности к лечению умерших и тех, кто выжил на протяжении года после выписки из стационара.

Как видно из табл. 2, лица, которые умерли в первый год после острого ИМ, в два раза реже принимали АСК,  $\beta$ -адреноблокаторы и ингибиторы АПФ ( $p < 0,01$ ). Частота приема статинов и клопидогреля у всех пациентов была низкой, хотя именно эти препараты оказывают благоприятное влияние на прогноз. Причиной прекращения приема указанных лекарственных средств может быть отсутствие быстрого субъективного эффекта от их применения на организм, а также высокая стоимость. Прекращение приема АСК является недопустимым, так как

Таблица 2

Приверженность к лечению и показатель однолетней смертности

| Препарат                 | Умерли после выписки (n=140) |       | Выжили после выписки (n=404) |       | p      |
|--------------------------|------------------------------|-------|------------------------------|-------|--------|
|                          | N                            | %     | N                            | %     |        |
| АСК                      | 55                           | 39,29 | 279                          | 69,06 | <0,001 |
| Клопидогрель             | 10                           | 7,14  | 75                           | 18,56 | нд     |
| Статины                  | 21                           | 15,0  | 107                          | 26,49 | нд     |
| $\beta$ -Адреноблокаторы | 54                           | 38,57 | 274                          | 67,82 | <0,001 |
| Ингибиторы АПФ           | 46                           | 32,86 | 231                          | 57,18 | <0,01  |

она является препаратом первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и после перенесенного ИМ ее должны принимать все пациенты, кроме тех, у кого отмечена непереносимость АСК [12].

### Выводы

1. Частота зафиксированных в реестре STIMUL осложнений мало отличается от официальных статистических данных Украины, но существенно выше, чем в экономически развитых странах мира ( $p < 0,001$ ).

2. Через 12 мес после перенесенного острого Q-ИМ двойную антитромбоцитарную терапию принимали 14,4% человек, гиполипидемическую – 24,2%,  $\beta$ -адреноблокаторы – 63,3%.

3. Факторами неблагоприятного прогноза были возраст, класс острой СН по Killip и время от начала возникновения симптомов до госпитализации. Дополнительно отягощают прогноз невозможность проведения реперфузии, неназначение антитромбоцитарных средств в стационаре и низкая приверженность пациентов к лечению (проведение двойной антитромбоцитарной и гиполипидемической терапии) в постинфарктный период.

4. Большинство факторов, которые отягощают прогноз, являются социальными, что открывает большие потенциальные возможности для улучшения качества и продолжительности жизни больных после перенесенного Q-ИМ.

### Список литературы

1. Валуева С.В. Пилотный реестр острых коронарных синдромов отягощает элевацией сегмента ST «STIMUL»: характеристика больных, организация медицинской помощи на госпитальном этапе лечения / С.В. Валуева, В.И. Денисюк // Укр. кардіол. журн. – 2012. – № 3. – С. 76–83.
2. Валуева С.В. Український реєстр «STIMUL»: результати дворічного спостереження за хворими, які перенесли Q-інфаркт міокарда / С.В. Валуєва // Укр. кардіол. журн. – 2012. – № 6. – С. 32–40.
3. Пархоменко А.Н. Украинский регистр острого инфаркта миокарда как фрагмент Европейского: характеристика больных, организация медицинской помощи и госпитальная терапия / А.Н. Пархоменко, Я.М. Лутай, Н. Дашан // Укр. мед. часопис. – 2011. – № 1 (81). – С. 20–24.
4. Эрлих А.Д. Результаты шестимесячного наблюдения за больными с острыми коронарными синдромами в Российском регистре РЕКОРД / А.Д. Эрлих, Н.А. Грацианский от имени участников регистра РЕКОРД // Кардиология. – 2011. – № 12. – С. 11–16.
5. Invasive management and late clinical outcomes in contemporary Australian management of acute coronary syndromes: observations from the ACACIA registry / D. Chew, J. Amerena, D. Brieger et al. // Med. J. Aust. – 2008. – V. 188 (12). – P. 691–697.
6. FINESSE Investigators. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction / Ellis S.G., Tendera M., de Belder M.A. et al. // N. Engl. J. Med. – 2008. – № 358. – P. 2205–2217.
7. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction / P. Ho, J. Spertus, F. Masoudi et al. // Arch. Intern. Med. – 2006. – Vol. 166. – P. 1842–1847.
8. Jackevicius C. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes / C. Jackevicius, M. Mamdani, J. Tu // JAMA. – 2002. – Vol. 288. – P. 462–467.
9. Comparison primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review randomised trials / E.C. Keeley, J.A. Boura, C.L. Grines et al. // Lancet. – 2006. – Vol. 367. – P. 579–588.
10. Second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment and outcome patients with ACS in Europe and Mediterranean basin in 2004 / Mandelzweig L., Battler A., Boyko V. et al. // Eur. Heart J. – 2004. – Vol. 27 (19). – P. 2285–2293.
11. Association statin therapy with outcomes acute coronary syndromes: GRACE Study / F.A. Spencer, J. Allegro, R.J. Goldberg et al., for GRACE Investigators // Ann. Int. Med. – 2004. – Vol. 140. – P. 857–866.
12. Management acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: Task Force on Management ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction European Society Cardiology / F. Van De Werf, J. Bax, A. Betriu et al. // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 29. – P. 2909–2945.

### Український реєстр «STIMUL»: результати однорічного спостереження за пацієнтами, які перенесли Q-інфаркт міокарда

С.В. Валуєва

**РЕЗЮМЕ.** Наведено результати вивчення однорічної прихильності до лікування і визначення частоти розвитку інфаркту міокарда (ІМ) із зубцем Q у 1103 пацієнтів, яких включили до реєстру «STIMUL». Даний реєстр є першим в Україні, мета якого – тривале спостереження за пацієнтами. Протягом року з 872 пацієнтів померли 140 (16,06%) осіб. З 480 пацієнтів, які були анкетовані через рік після перенесення Q-ІМ, у 75 (15,63%) відзначено повторний нефатальний ІМ, 121 (25,21%) пацієнту проведено планові операції з реваскуляризації міокарда. Чинниками несприятливого прогнозу були вік, клас гострої серцевої недостатності за Killip і час від початку виникнення

симптомів. Додатково обтяжували прогноз відсутність можливості проведення реперфузійної терапії, непризначення антитромбоцитарних засобів у стаціонарі, а також низька прихильність хворих до лікування (прийом подвійної антитромбоцитарної та гіполіпідемічної терапії) у післяінфарктний період.

**Ключові слова:** Q-інфаркт міокарда, реєстр «STIMUL», однорічне спостереження, прихильність до лікування.

#### Ukrainian STIMUL Registry: Results of one-year follow-up after myocardial infarction with ST segment elevation

S.V. Valueva

**SUMMARY.** The STIMUL is the first registry in Ukraine designed to conduct a two-year follow-up over the patients with myocardial infarction. This work presents the results of study on the one-year adherence to treatment guidelines and evaluation of the frequency of development of myocardial infarction with ST segment in 1,103 patients enrolled into the STIMUL Registry.

Within a year 140 (16.06%) of 872 patients have died. Of 480 patients who were enrolled one year after repeated non-fatal MI, 75 patients (15.63%) developed a new non-fatal infarction, 121 patients (25.21%) had myocardium revascularisation.

The factors of unfavourable prognosis for patients who died or had MI versus survivors were: old age, female sex, more often acute heart failure and late terms for symptom onset prior hospitalization. Important findings of this study were relatively low use of recommended treatment and high rate cessation in taking prescribed medications after discharge. Non-adherence to medical treatment leads to more frequent development of recurrent myocardial infarction and death.

**Key words:** myocardial infarction with ST segment elevation, STIMUL Registry, one-year observation, adherence to guidelines.

**Адрес для переписки:**

Светлана Валериевна Валуева  
Украинская военно-медицинская академия  
03049 Киев, ул. Курская, 13а

УДК 616.12-008.331.1+616.379-008.64]-053.9:612.826.33

О.В. Бондаренко

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

# Дисфункція ендотелію у пацієнтів похилого віку з гіпертонічною хворобою та інсулінорезистентністю і участь пінеальної залози в розвитку цих порушень

## АНОТАЦІЯ

Проаналізовано показники добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ) та стан функції ендотелію мікросудин у 100 пацієнтів похилого віку з гіпертонічною хворобою та інсулінорезистентністю (ІР). Визначено роль змін мелатонінотвірної функції епіфіза (МФЕ) мозку (пінеальної залози) в розвитку цих порушень. Дисфункцію ендотелію виявлено у хворих похилого віку зі зниженою МФЕ та проявами ІР. У 64% з цих обстежених діагностовано порушення ДМАТ і їх віднесено до типу «non-dippers».

## Ключові слова:

*ендотеліальна функція, гіпертонічна хвороба, мелатонін, інсулінорезистентність, похилий вік.*

Останнім часом активно вивчають стан ендотелію та його участь у розвитку різних патологічних станів. Визнаним є факт, що ендотелій визначає стан судинного здоров'я, а термін «ендотеліальна дисфункція» відображає порушення здатності ендотелію підтримувати судинний гомеостаз. Дисфункцію ендотелію визначають як дисбаланс між ендотеліальними вазодилаторами та вазоконстрикторами у бік збільшення продукції останніх [16].

Ендотелій відіграє важливу роль в регуляції артеріального тону завдяки синтезу біологічно активних речовин як із вазодилатуючими, так і з вазоконстрикторними властивостями, баланс між якими визначає тонус судин та величину периферичного кровотоку. У разі порушення цього балансу адекватне розслаблення судин не відбувається, що призводить до проліферації гладком'язових клітин судин та кардіоміоцитів і розвитку склеротичних процесів. До ендотеліальних вазоконстрикторів та проагрегантів відносять ендотеліні (I, II, III), ангіотензин II, простагландин  $F_{2\alpha}$ , тромбоксан  $A_2$ , лейкотрієни C і D. До вазодилаторів – оксиду азот (NO), брадикінін, ендотеліальний фактор гіперполяризації, простагландин  $E_2$ . Найважливішими серед цих факторів є ефекти ангіотензину II та NO. Основними нейрогуморальними медіаторами, які збільшують продукцію NO, є адреналін, норадреналін, ацетилхолін, гістамін, брадикінін, АДФ, серотонін, тромбін, ендотелін та мелатонін.

Ендотелійзалежна вазодилатація – важливий показник ендотеліальної функції при дослідженні цукрового діабету та судинних захворювань.

Результати досліджень, проведених останніми роками, підтверджують роль дисфункції ендотелію в розвитку патології. Так, ендотелійзалежна вазодилатація порушена у пацієнтів з ішемічною хворобою серця [12], гіпертонічною хворобою (ГХ) [3] та за наявності різних чинників ризику і, зокрема, інсулінорезистентності (ІР) [8]. На сьогодні ІР, гіперінсулінемія, надмірна маса тіла, зниження толерантності до вуглеводів та дисліпідемії віднесені до чинників кардіоваскулярного ризику, які досить часто супроводжують розвиток та клінічний перебіг артеріальної гіпертензії (АГ) та інших серцево-судинних захворювань [6, 17].

Під ІР розуміють стан зниженої чутливості периферичних тканин до інсуліну, у розвитку якого бере участь багато чинників. Серед них – зміни продукції соматотропного гормону, глюкокортикоїдів, мелатоніну, естрогенів, лептину, збільшення загальної маси тіла, зниження м'язової маси, генетична схильність, молекулярні дефекти білків, які транслюють сигнали інсуліну до його рецепторів, тощо [4].

Відомо багато нейрогуморальних медіаторів, які збільшують продукцію NO та призводять до ендотелійзалежної вазодилатації. Особливе місце серед них займає

гормон пінеальної залози – мелатонін. В експерименті показано, що застосування мелатоніну активує NO-синтазу і посилює продукцію NO ендотелієм судин, зменшує утворення ендотеліну-1, блокує активність повільних кальцієвих каналів, що зумовлює зниження тону та розширення периферичних судин [9].

В свою чергу дані експериментальних робіт, виконаних упродовж останніх років, також свідчать про участь пінеальної залози в регуляції вуглеводного та ліпідного обміну [19, 20]. Виявлено інгібуючий вплив мелатоніну на рівень глікемії та інсуліну в крові, після його прийому спостерігалось підвищення толерантності до глюкози [11, 18]. Автори, які досліджували вплив мелатоніну на секрецію інсуліну, визначили, що у щурів після обробки острівків Лангерганса мелатоніном зменшується секреція інсуліну у відповідь на введення глюкози. Встановлено також більш значне підвищення рівня інсуліну в крові після їжі у щурів з видаленням епіфізом, ніж у інтактних тварин [7]. На участь мелатоніну в регуляції продукції інсуліну вказує наявність специфічних рецепторів до мелатоніну в підшлунковій залозі. Вони були виявлені на бета-клітинах щойно народжених щурів і охарактеризовані як MT1-рецептори. Саме через ці рецептори в бета-клітинах відбувається пригнічення секреції інсуліну [10, 19]. Регулюючий вплив мелатоніну на продукцію підшлунковою залозою інсуліну відбувається також за рахунок стимуляції секреції соматотропного гормону та соматомединів, утворення яких різко знижується в процесі старіння [14]. Слід також відзначити його вплив на функцію підшлункової залози через продукцію глюкокортикоїдів. Підвищення рівня глюкокортикоїдів призводить до ожиріння, розвитку ІР, порушення толерантності до вуглеводів та АГ. У дослідженні, проведеному Н.Д. Гончаровою на мавпах, виявлено підвищення рівня кортизолу в плазмі крові при старінні, що зумовлює розвиток резистентності периферичних тканин до інсуліну та порушення толерантності до вуглеводів [13]. Враховуючи дані про інгібуючий вплив мелатоніну на продукцію кортизолу, визначено, що функціональна недостатність епіфіза може опосередковано впливати на ендокринну функцію підшлункової залози.

Мета роботи – дослідити стан функції ендотелію мікросудин у пацієнтів похилого віку з ГХ та ІР, а також з'ясувати роль змін мелатонінутворювальної функції епіфіза (МФЕ) мозку (пінеальної залози) в розвитку цих порушень.

### Матеріали і методи дослідження

У дослідженні брали участь 100 пацієнтів похилого віку (60–74 роки) з ГХ II стадії, які перебували в клініці ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України». В період обстеження не дозволялось вживання алкоголю, кави та фармакологічних засобів, які впливають на МФЕ.

Усі заплановані обстеження проводили після адаптації хворих до стандартних умов клініки.

Визначали рівні глюкози у сироватці крові та інсуліну в плазмі крові натще. Для стандартизації показників

обчислювали рівень глюкози в плазмі крові (в ммоль/л), перемножуючи показник рівня глюкози в сироватці крові на коефіцієнт перерахунку 1,11 [15].

Об'ємну швидкість шкірного кровотоку (ОШШК) визначали за допомогою двоканального лазерного доплерівського флоуметра BLF-21D (компанія «Transonic Systems Inc», США). Вимірювання кровотоку проводили в ділянці середньої третини внутрішньої поверхні передпліччя.

Функціональний стан ендотелію мікросудин визначали за методикою, запропонованою О.В. Коркушко та В.Ю. Лішневською [2]. Спочатку визначали об'ємну швидкість шкірного кровотоку у вихідному стані (ОШШК<sub>вих</sub>). Потім проводили функціональну пробу з реактивною гіперемією, для створення якої перетискали протягом 3 хв судини плеча манжеткою, у якій тиск перевищував рівень систолічного артеріального тиску (САТ) обстежуваного на 50 мм рт. ст. Після відновлення кровотоку (припинення перетиснення) відбувається зростання кровопостачання тканин внаслідок вазодилатації, зумовленої виділенням ендотелієм мікросудин NO. У цей період визначали показники максимальної об'ємної швидкості шкірного кровотоку (ОШШК<sub>макс</sub>) та тривалість періоду відновлення ОШШК до початкових значень ( $t_{\text{відн}}$ ). Чим вищі обидва показники, тим кращий функціональний стан ендотелію мікросудин.

Отже, дослідження ОШШК в стані спокою та при функціональній пробі з реактивною гіперемією дозволяє оцінити стан функції ендотелію мікросудин.

Стан МФЕ досліджували шляхом визначення нічної екскреції з сечею 6-гідроксимелатонінсульфату (6-ГМС), для чого сечу збирали відповідно до загальноприйнятого протоколу в період з 22.00 до 7.00. Імуноферментним методом досліджували концентрацію 6-ГМС на аналізаторі Multiscan EX (Labsystems, Фінляндія) з використанням стандартних імуноферментних наборів компанії IBL-Humburg GmbH (Німеччина). Виразовували нічну екскрецію шляхом множення концентрації 6-ГМС на об'єм сечі (в мкг) [5].

Рівень інсуліну в плазмі крові визначали радіоімунним методом із використанням стандартних ІРМА-наборів (IMMUNOTECH, Чехія).

Враховуючи рівні глюкози та інсуліну плазми крові, обчислювали індекс НОМА за формулою:

$$\text{НОМА} = (\text{глюкоза натще в ммоль/л}) \times (\text{інсулін натще в мкОД/мл}) / 22,5.$$

Якщо індекс НОМА становив більше 2,77 ум. од., вважали, що пацієнт має ІР. За допомогою апарата АВРМ-04 (Meditech, Угорщина) проводили 24-годинне амбулаторне моніторування АТ. Манжету розміщували на середній третині плеча. АТ реєстрували кожні 15 хв із 6.00 до 22.00 та кожні 30 хв – із 22.00 до 6.00. Визначали показники середньодобового, середньоденного, середньонічного САТ та діастолічного АТ (ДАТ), виразовували ступінь нічного зниження АТ – добовий індекс (ДІ), який є найбільш важливим та надійним показником добового ритму АТ. Оптимальним є ступінь нічного зниження АТ

з 10 до 20%. Хворих з таким ДІ названо «dippers», а пацієнтів без зниження АТ вночі – «non-dippers» (ДІ від 0 до 10%) [1].

Дані обробляли методами варіаційної статистики за допомогою програмного забезпечення EXCEL. Вірогідність різниці між групами та вірогідність змін показників оцінювали параметричним методом за t-критерієм Стьюдента.

### Результати дослідження та їх обговорення

Пацієнтів похилого віку з ГХ було розділено залежно від індексу ІР НОМА. У більшості (66%) з цих хворих виявлено ІР (індекс НОМА >2,77 ум. од.) та вірогідно вищі рівні імунореактивного інсуліну натще ( $13,2 \pm 1,5$  проти  $9,6 \pm 0,8$  мкМО/мл;  $p < 0,05$ ) порівняно з показниками в осіб без ІР, а також вищі концентрації глюкози в плазмі крові ( $6,4 \pm 0,1$  ммоль/л).

Враховуючи, що в дослідженнях, проведених упродовж останніх років, активно обговорюються питання участі пінеальної залози та її гормону мелатоніну в розвитку метаболічних порушень, а також його вплив на функціональний стан ендотелію мікросудин, ми визначили МФЕ у пацієнтів похилого віку з ГХ II стадії залежно від наявності ІР. Виявилось, що нічна екскреція 6-ГМС в групі хворих з ІР є вірогідно нижчою порівняно з такою в осіб без неї ( $5,2 \pm 0,3$  проти  $12,7 \pm 0,6$  мкг;  $p < 0,05$ ), що свідчить про погіршення в цій групі МФЕ (табл. 1).

Таблиця 1  
Показники вуглеводного обміну у пацієнтів похилого віку з ГХ II стадії без ІР та з ІР ( $M \pm m$ )

| Показник                            | Група без ІР (n=34) | Група з ІР (n=66)   |
|-------------------------------------|---------------------|---------------------|
| Нічна екскреція 6-ГМС, мкг          | $12,7 \pm 0,6$      | $5,2 \pm 0,3^{***}$ |
| Інсулін плазми крові натще, мкМО/мл | $9,6 \pm 0,8$       | $13,2 \pm 1,5^*$    |
| Глюкоза плазми крові натще, ммоль/л | $6,1 \pm 0,1$       | $6,4 \pm 0,1^*$     |
| Індекс НОМА, ум. од.                | $2,6 \pm 0,2$       | $3,7 \pm 0,3^*$     |

**Примітка.** Тут і в табл. 2: \* – вірогідність різниці між групами ( $p < 0,05$ ).

В свою чергу у пацієнтів похилого віку з ГХ II стадії, в яких було виявлено зниження МФЕ, показники судинорухової функції ендотелію також були гіршими. Так, ОШШК в стані спокою у них становила  $1,04 \pm 0,03$  мл/хв·100 г тканини проти  $1,16 \pm 0,05$  мл/хв·100 г ( $p < 0,05$ ). Максимальна ОШШК на піку реактивної гіперемії також виявилась нижчою, ніж в осіб зі збереженою МФЕ та без проявів ІР (відповідно  $4,92 \pm 0,22$  проти  $5,66 \pm 0,7$  мкг;  $p < 0,05$ ), що говорить про порушення функції ендотелію у цих хворих (табл. 2).

Аналіз результатів ДМАТ виявив вірогідно вищі показники середньонічного САТ та середнього АТ (табл. 3) у хворих зі зниженою МФЕ, а також порушення у них добового профілю АТ. Зокрема, ДІ САТ та середнього АТ у них становили відповідно  $5,3 \pm 0,8$  та  $8,1 \pm 0,7\%$ , тобто має місце недостатнє зниження АТ вночі,

Таблиця 2  
Показники ОШШК у пацієнтів похилого віку з ГХ без ІР та з ІР ( $M \pm m$ )

| Показник                                                                    | Група без ІР (n=34) | Група з ІР (n=66)   |
|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|
| Нічна екскреція 6-ГМС, мкг                                                  | $12,7 \pm 0,6$      | $5,2 \pm 0,3^{***}$ |
| ОШШК в спокої, мл/хв·100 г тканини                                          | $1,2 \pm 0,05$      | $1,04 \pm 0,03^*$   |
| Максимальна ОШШК на висоті реактивної гіперемії (3 хв), мл/хв·100 г тканини | $5,7 \pm 0,3$       | $4,9 \pm 0,2^*$     |
| Час відновлення ОШШК, с                                                     | $105,5 \pm 5,5$     | $103,6 \pm 5,4^*$   |

Таблиця 3  
Нічна екскреція 6-ГМС і показники ДМАТ у пацієнтів похилого віку з ГХ без ІР та з ІР ( $M \pm m$ )

| Показник                                              | Група без ІР (n=34)                                  | Група з ІР (n=66)                                       |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Нічна екскреція 6-ГМС, мкг                            | $12,7 \pm 0,6$                                       | $5,2 \pm 0,3^{***}$                                     |
| Середньодобовий САТ<br>ДАТ<br>Середній АТ, мм рт. ст. | $137,7 \pm 2,2$<br>$76,5 \pm 1,5$<br>$96,8 \pm 1,6$  | $142,2 \pm 1,4$<br>$77,7 \pm 0,9$<br>$99,1 \pm 1,0$     |
| Середньоденний САТ<br>ДАТ<br>Середній АТ, мм рт. ст.  | $142,1 \pm 2,0$<br>$80,4 \pm 1,6$<br>$100,8 \pm 1,5$ | $144,8 \pm 1,5$<br>$80,6 \pm 1,0$<br>$102,0 \pm 1,0$    |
| Середньонічний САТ<br>ДАТ<br>Середній АТ, мм рт. ст.  | $128,9 \pm 3,1$<br>$69,5 \pm 1,7$<br>$89,1 \pm 1,6$  | $136,9 \pm 1,6^*$<br>$71,8 \pm 0,9$<br>$93,5 \pm 1,0^*$ |
| Добовий індекс, %<br>САТ<br>ДАТ<br>Середній АТ        | $9,5 \pm 1,3$<br>$13,2 \pm 1,4$<br>$11,4 \pm 1,2$    | $5,3 \pm 0,8^*$<br>$10,8 \pm 0,8$<br>$8,1 \pm 0,7^*$    |

що є чинником ризику розвитку серцево-судинних ускладнень. Отже, більшість пацієнтів цієї групи (64%) належать до типу «non-dippers». У групі без ІР та з відносно збереженою МФЕ ДІ САТ та середнього АТ становили відповідно  $9,5 \pm 1,3$  та  $11,4 \pm 1,2$  мкг, що вказує на достатнє зниження рівня АТ вночі.

Таким чином, відзначене погіршення функції ендотелію, порушення добового профілю АТ, вищі рівні середньонічного САТ та середнього АТ (за даними ДМАТ) у хворих похилого віку зі зниженою МФЕ та проявами ІР можуть свідчити про участь пінеальної залози та її гормону мелатоніну в розвитку АГ.

### Висновки

1. У більшості пацієнтів похилого віку з ГХ II стадії з ІР спостерігається зниження МФЕ.
2. Вірогідно нижчі рівні ОШШК у спокої та на піку реактивної гіперемії у пацієнтів похилого віку з ГХ II стадії з ІР та зниженою МФЕ свідчать про порушення у них функції ендотелію мікросудин.
3. Аналіз показників ДМАТ показав порушення добового профілю АТ у 64% хворих, що має надзвичайно

важливе клінічне значення і є чинником ризику серцево-судинних подій.

#### Список літератури

- Дзяк Г.В. Суточное мониторирование артериального давления / Г.В. Дзяк, Т.В. Колесник, Ю.Н. Погорельский. – К.: Ферзь, 2005. – 200 с.
- Коркушко О.В. Эндотелиальная дисфункция. Клинические аспекты проблемы / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневская // Кровообіг та гемостаз. – 2003. – № 2. – С. 4–15.
- Кузьминова Н.В. Функциональное состояние сосудистого эндотелия у больных гипертонической болезнью / Н.В. Кузьминова, В.К. Серова // Укр. терапевт. журн. – 2008. – № 2. – С. 21–27.
- Мітченко О.І. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування. Методичні рекомендації робочої групи з проблем атеросклерозу та хронічних форм ІХС та робочої групи з проблем метаболічного синдрому, діабету та серцево-судинних захворювань Українського наукового товариства кардіологів / О.І. Мітченко, М.І. Лутай. – К.: Четверта хвиля, 2007. – 56 с.
- Ночная экскреция 6-гидроксимелатонинсульфата у больных пожилого возраста с нарушениями сна: влияние длительного приема Вита-мелатонина и мелатонина в дозе 1,5 мг / В.Б. Шатило, И.А. Антонюк-Щеглова, О.В. Коркушко, Л.В. Магдич // Кровообіг та гемостаз. – 2006. – № 1. – С. 56–63.
- Abel E.D. Cardiac remodeling in obesity / E.D. Abel, S.E. Litwin, G. Sweeney // *Physiol. Rev.* – 2008. – Vol. 88 (2). – P. 389–419.
- A daily rhythm in glucose tolerance: a role for the suprachiasmatic nucleus / S.E. Fleur, A. Kalsbeek, J. Wortel [et al.] // *Diabetes.* – 2001. – Vol. 50, № 6. – P. 1237–1243.
- Brachial artery flow-mediated vasodilation in patients with cardiac syndrome X / A.H. Li, B.C. Lee, K.C. Chen [et al.] // *Angiology.* – 2008. – Vol. 59, № 5. – P. 581–586.
- Deniz E. Nitric oxide synthase inhibition in rats: melatonin reduces blood pressure and ischemia/reperfusion-induced infarct size / E. Deniz, E. Sahna, H.E. Aksulu // *Scand. Cardiovasc. J.* – 2006. – Vol. 40, № 4. – P. 248–252.
- Diabetic Goto Kakizaki rats as well as type 2 diabetic patients show a decreased diurnal serum melatonin level and an increased pancreatic melatonin-receptor status / E. Peschke, T. Frese, E. Chankiewicz [et al.] // *J. Pineal Res.* – 2006. – Vol. 40, № 2. – P. 135–143.
- Effect of melatonin and zinc on glycemic control in type 2 diabetic patients poorly controlled with metformin / S.A. Hussain, H.M. Khadim, B.H. Khalaf [et al.] // *Saudi Med.* – 2006. – Vol. 2, № 10. – P. 1483–1488.
- Endothelial cell markers reflecting endothelial cell dysfunction in patients with mixed connective tissue disease. / P. Soltesz, D. Bereczki, P. Szodoray et al. // *Arthritis Res Ther.* – 2010. – Vol. 12, № 3. – P. 78.
- Goncharova N.D. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and antioxidant enzymes: Circadian rhythms, stress, and aging / N.D. Goncharova // *Frontiers Neuroendocrinology.* – 2006. – Vol. 27, № 1. – P. 52–53.
- Growth hormone, insulin-like growth factor-1 and the aging cardiovascular system / A.S. Khan, D.C. Sane, T. Wannenburger, W.E. Sonntag // *Cardiov. Res.* – 2002. – Vol. 54, № 1. – P. 25–35.
- International Federation of Clinical Chemistry Scientific Division Working Group on Selective Electrodes and Point of Care Testing. Approved IFCC recommendation on reporting results for blood glucose (abbreviated) / P. D'Orazio, R.W. Burnett, N. Fogh-Andersen [et al.] // *Clin. Chem.* – 2005. – Vol. 51, № 9. – P. 1573–1576.
- Lekakis J. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. / J. Lekakis, P. Abraham, A. Balbarini [et al.] // *Eur. J. Prev. Cardiology.* – 2011. – Vol. 18, № 6. – P. 775–789.
- Mancia G. New-onset diabetes and antihypertensive drugs / G. Mancia, G. Grassi, A. Zanchetti // *J. Hypertens.* – 2006. – Vol. 24. – P. 3–10.
- Melatonin stimulates glucose transport via insulin receptor substrate-1/phosphatidylinositol 3-kinase pathway in C2C12 murine skeletal muscle cells / E. Ha, S.V. Yim, J.H. Chung [et al.] // *J. Pineal. Res.* – 2006. – Vol. 41, № 1. – P. 67–72.
- Peschke E. Parallel signaling pathways of melatonin in the pancreatic beta-cell / E. Peschke, A.G. Bach, E. Villbaureur // *J. Pineal Res.* – 2006. – Vol. 40, № 2. – P. 184–191.
- The role melatonin in the pathogenesis of hypertension in rats with metabolic syndrome / A. Leibowitz, E. Peleg, Y. Sharabi [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2008. – Vol. 21, № 3. – P. 348–351.

#### Дисфункция эндотелия у пациентов пожилого возраста с гипертонической болезнью и инсулинорезистентностью и участие пинеальной железы в развитии этих нарушений

Е.В. Бондаренко

**РЕЗЮМЕ.** Проанализированы показатели суточного мониторирования артериального давления (СМАД) и состояние функции эндотелия микрососудов у 100 пациентов пожилого возраста с гипертонической болезнью и инсулинорезистентностью (ИР). Установлена роль снижения мелатонинобразующей функции эпифиза (МФЭ) мозга (пинеальной железы) в развитии этих нарушений.

Дисфункция эндотелия выявлена у пациентов пожилого возраста со сниженной МФЭ и проявлениями ИР. У 64% обследованных диагностированы нарушения СМАД и они отнесены к типу «non-dippers».

**Ключевые слова:** эндотелиальная функция, гипертоническая болезнь, инсулинорезистентность, пожилой возраст.

**Endothelial dysfunction in elderly patients with arterial hypertensive disease and insulin resistance: role of epiphysis function in the development of these factors**

E.V. Bondarenko

**SUMMARY.** The data on 24-hour arterial blood pressure and endothelial dysfunction in 100 elderly patients with stage II hypertensive disease and insulin resistance were analyzed. The role of decreasing melatonin-producing function of the pineal gland in the development of these disorders was studied. Endothelial dysfunction has been established in the patients with reduced melatonin-producing function and insulin resistance. Disturbances of 24-hour arterial blood pressure ascribed to «non-dippers» type were diagnosed in 64% study patients.

**Key words:** endothelium dysfunction, arterial hypertension, melatonin, insulin resistance, old age.

**Адреса для листування:**

Олена Володимирівна Бондаренко

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

04114, Київ, вул. Вишгородська, 67

## НОВИНИ

### Эффективность блокаторов β-адренорецепторов у пациентов с сердечной недостаточностью

В метааналитическом исследовании доктор Саурев Чаттерджи и соавторы провели сравнение эффективности препаратов группы блокаторов β-адренорецепторов в терапии пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка. Его результаты представлены в декабре в журнале «British Medical Journal». Главной целью научной работы было выяснение того факта, является ли какой-либо препарат превосходящим по действию у этой категории пациентов или и позитивный эффект возникает главным образом вследствие классовых особенностей.

В метаанализ включили 21 рандомизированное контролируемое клиническое испытание, в котором изучали эффективность атенолола, бисопролола, буциндолола, карведилола, метопролола и небиволола. Средний возраст участников составил 22 года, ишемическая болезнь

сердца выявлена у 57%, исходная фракция выброса левого желудочка находилась на уровне 25%. Медиана периода наблюдения составила 12 мес.

Согласно результатам применение блокаторов β-адренорецепторов значимо снижало риск смерти как в сравнении с плацебо, так и другими классами препаратов (относительный риск (ОР) 0,71; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,64–0,80). Для научных работ с периодом наблюдения <12 мес ОР составил 0,57 (95% ДИ 0,46–0,70) и при >12 мес – 0,70 (95% ДИ 0,60–0,81).

Блокаторы β-адренорецепторов также значимо снижали риск смерти от кардиоваскулярных причин при повышении фракции выброса левого желудочка в среднем на 4,1% и профиля безопасности, сравнимого с другими препаратами.

В наибольшей степени смертность снижал карведилол (самый низкий ОР), однако при индивидуальном внутриклассовом сравнении препаратов значимых различий в этом показателе не выявлено. Карведилол

также обладал статистически значимым преимуществом в отношении переносимости в сравнении с другими препаратами группы блокаторов β-адренорецепторов. Кроме того, его применение в наибольшей степени снижало абсолютный риск смерти – на 6,6%, при этом количество пациентов, которых необходимо пролечить этим препаратом для предотвращения одной дополнительной смерти, составило 15.

Таким образом, метаанализ подтвердил данные о снижении смертности при применении блокаторов β-адренорецепторов у пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка. Однако имеющаяся информация не позволяет судить о превосходстве какого-либо представителя группы над остальными. В дальнейшем для более детальной оценки их сравнительной эффективности необходимо проведение соответствующих рандомизированных клинических испытаний.

Chatterjee S. et al. (2013), BMJ

УДК 616.611-002-036.12+616.24-007.271]-08-035-092

Г.А. Ігнатенко, І.В. Мухін, О.В. Башкірцев

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

# Динаміка клінічних проявів і циркадного профілю артеріального тиску у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та супутньою ішемічною хворобою серця

## АНОТАЦІЯ

Проаналізовано динаміку клінічних проявів і визначено циркадну варіабельність артеріального тиску (АТ) у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та супутньою ішемічною хворобою серця. Встановлено, що включення гіпокситерапії в комплексну лікувальну програму сприяє не лише зменшенню клінічних проявів стенокардичного і гіпертензивного синдромів, але й більш інтенсивному зниженню АТ, більшому відсотку оптимального АТ та нормалізації його циркадних коливань.

## Ключові слова:

*артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, циркадна варіабельність артеріального тиску.*

Ішемічна хвороба серця (ІХС) і артеріальна гіпертензія (АГ) є найбільш частими захворюваннями людства [1, 5, 9, 17]. Між тим у 40–60% таких пацієнтів визначається поєднаний перебіг ІХС і АГ, що, з одного боку, суттєво погіршує прогноз, а з іншого – ускладнює вибір лікувальної тактики та її ефективність [2, 15]. Патогенез ІХС і АГ є складним і багатокомпонентним та розглядається з позиції спільності патофізіологічних механізмів [4, 16].

Через складність вибору терапевтичної тактики і не завжди задовільну її ефективність продовжуються пошуки нових напрямків медикаментозного і немедикаментозного лікування цієї коморбідної патології [4, 10, 11], які б дозволили впливати на спільні патогенетичні механізми прогресування ІХС і АГ, особливо в початкових стадіях захворювання. Одним з напрямків лікування таких хворих є використання інтервальної нормобаричної гіпокситерапії (ІНБГТ) в комплексній терапії сукупної кардіальної патології [8].

Мета дослідження – аналіз впливу двох режимів лікування (тільки медикаментозного і медикаментозного з ІНБГТ) на клінічні ознаки і циркадний профіль артеріального тиску (АТ) у пацієнтів з ІХС і АГ.

## Матеріали і методи дослідження

Дослідження проведено в рамках планової науково-дослідної роботи кафедри пропедевтичної і внутрішньої

медицини Донецького національного медичного університету ім. М. Горького «Застосування інтервальної нормобаричної гіпокситерапії в комплексному лікуванні моноорганної і поєднаної терапевтичної патології» (№ держреєстрації 0108U009884).

До дослідження залучено 92 пацієнтів віком від 49 до 68 років (середній вік –  $57,7 \pm 3,4$  року) з АГ і стабільною стенокардією (СС) напруження. Діагноз ґрунтувався на рекомендаціях Української асоціації кардіологів (2009, 2011 рр.). АГ встановлювали при значеннях систолічного АТ (САТ)  $\geq 140$  мм рт. ст. і/або діастолічного АТ (ДАТ)  $\geq 90$  мм рт. ст. Діагностику і лікування СС проводили згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2011 р.).

Функціональний клас (ФК) СС встановлювали на підставі результатів велоергометрії (велоергометр «Ergometrics 900», Jaeger, Німеччина). За наявності сумнівних результатів навантажувальної проби її, зазвичай, повторювали через кілька днів або використовували черезстравохідну електрокардіостимуляцію передсердь («Servocard SC 100 T-Hellige», Німеччина). Усім хворим виконували холтерівське моніторування ЕКГ і добове моніторування АТ (холтерівський монітор «Кардіотехніка-04-АД-3» М, Росія). Критеріями включення до дослідження були: АГ І–ІІ стадії і 1–2 ступеня, СС І–ІІ ФК, хронічна серцева недостатність (ХСН) І–ІІ ФК за NYHA.

Методом випадкової вибірки пацієнтів розділили в дві групи спостереження, що були статистично однорідні за віком ( $\chi^2=0,8$ ;  $p=0,48$ ), статтю ( $\chi^2=2,3$ ;  $p=0,22$ ), тривалістю АГ ( $\chi^2=1,3$ ;  $p=0,34$ ) і ІХС ( $\chi^2=3,6$ ;  $p=0,18$ ). Пацієнти 1-ї групи (47 осіб) після рандомізації отримували стандартну медикаментозну терапію (антагоністи кальцію, нітрати, інгібітори АПФ або сартани, статини, дезагреганти, бета-адреноблокатори, івабрадин). Хворим 2-ї групи (45 осіб) крім аналогічного лікування протягом 20 днів проводили щоденні сеанси ІНБГТ тривалістю до 50–60 хв за допомогою стаціонарних гіпоксикаторів «ГИП 10-1000-0» (фірма «ТрейдМедікал», Росія) і «Тибет-4» (фірма «Newlife», США, Росія) [13, 14] у відділенні кардіології, функціональної діагностики і терапії уحبово-науково-лікувального комплексу «Університетська клініка» Донецького національного медичного університету ім. М. Горького.

Перед початком процедури гіпокситерапії проводили пробу Штанге, за результатами якої визначали тривалість компонентів гіпоксичного циклу, а саме тривалість дихання гіпоксичною сумішшю та час дихання атмосферним повітрям [6]. Так, при затримці дихання до 10 с тривалість одного циклу гіпоксії складала 2 хв, від 10 до 20 с – 3 хв, від 20 до 30 с – 4 хв. У разі затримки дихання понад 30 с тривалість гіпоксичного циклу становила 5 хв. В подальшому виконували триступеневий гіпоксичний тест, що включає дихання протягом 5 хв газовою сумішшю з 16 об%  $O_2$  на першому ступені, потім з 14 об%  $O_2$  – на другому, а за умови задовільної переносимості ( $SO_2$  вище за 86%) – з 12 об%  $O_2$  на III ступені. Між вдиханням газової суміші з різним вмістом  $O_2$  нормоксичний інтервал складав не менше 10 хв. Якщо при диханні газовою сумішшю на перших двох ступенях  $SO_2$  була меншою за 86%, то наступний ступінь тесту не проводили.

Ознаки несприйнятливості гіпоксії: задишка, приріст частоти дихання понад 24 за 1 хв, пульсу більше 129 за 1 хв, зниження або підвищення АТ ( $\pm 30$  мм рт. ст.), інтенсивное серцебиття, гіпергідроз, запаморочення, блювання. Пацієнтам з ознаками несприйнятливості гіпоксії лікування не проводили. В той же час у деяких осіб можуть спостерігатися незначний фізіологічний приріст частоти пульсу і деяке зниження АТ. Таким пацієнтам в подальшому проводили «полегшені» гіпокситерапевтичні сеанси з «м'якшими» параметрами гіпоксичної суміші і концентрацією кисню 13–15%.

Тривалість компонентів гіпоксичного циклу коригували з урахуванням індивідуальної чутливості і сприйнятливості гіпоксії, показників сатурації кисню в капілярній крові (монітують за допомогою пульсоксиметра), частоти пульсу і величини АТ. У період вдихання гіпоксичної суміші оксигенація крові коливалася від 85 до 80%, що є показником оптимальності оптимальної тривалості компонентів циклу гіпоксії.

Показники циркадних коливань АТ визначали на підставі добового кардіомоніторингу. Протокол дослідження включав вимірювання АТ кожні 15 хв у денний період та кожні 30 хв – вночі. За допомогою комп'ютерної

програми обчислювали показники, що характеризують циркадну варіабельність АТ. Хворих, в яких ступінь зниження середньодобового АТ і добовий індекс протягом ночі в порівнянні з таким у денний період становив 10–20%, вважали *dippers*, від 0 до 10% – *non-dippers*, більше 20% – *over-dippers*, а менше 0% – *night-peakers*.

Статистичну обробку отриманих результатів виконували на персональному комп'ютері з використанням пакета ліцензійної програми «Statistica 6.0». Статистично значущі відмінності визначали при рівні значущості  $<0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

В табл. 1 наведено особливості клінічного перебігу стенокардичного і гіпертензивного синдромів. На тлі двох терапевтичних режимів відмінності частоти нападів стенокардії в кожній з груп спостереження до та після лікування становили 0,4 і 1,5 відповідно. Також спостерігалася зни-

Таблиця 1  
Динаміка клінічних проявів стенокардичного і гіпертензивного синдромів у хворих на СС і АГ до та після лікування

| Клінічний прояв                                                                   | 1-ша група (n=47)                | 2-га група (n=45)                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Клінічні прояви стенокардичного синдрому</b>                                   |                                  |                                   |
| Частота нападів стенокардії за добу                                               | 3,5 $\pm$ 0,06<br>3,1 $\pm$ 0,05 | 3,6 $\pm$ 0,04<br>2,1 $\pm$ 0,07* |
| Середня кількість таблеток нітрогліцерину                                         | 3,2 $\pm$ 0,03<br>2,1 $\pm$ 0,01 | 3,3 $\pm$ 0,01<br>1,3 $\pm$ 0,02* |
| Біль за грудиною тривалістю понад 1 хв, що виникає під час фізичного навантаження | 47 (100%)<br>36 (76,6%)          | 45 (100%)<br>28 (62,2%)*          |
| Типова іррадіація болю в ліву руку або пальці кінцівки                            | 16 (34,0%)<br>10 (21,3%)         | 17 (37,8%)<br>7 (15,6%)*          |
| Іррадіація болю в щелепу                                                          | 5 (10,6%)<br>3 (6,4%)            | 3 (6,7%)<br>1 (2,2%)*             |
| Позитивний ефект сублінгвального прийому нітрогліцерину                           | 31 (65,9%)<br>28 (59,6%)         | 30 (66,7%)<br>32 (71,1%)*         |
| <b>Клінічні прояви гіпертензивного синдрому</b>                                   |                                  |                                   |
| Головний біль                                                                     | 26 (55,3%)<br>15 (31,9%)         | 24 (53,3%)<br>7 (15,6%)*          |
| Запаморочення                                                                     | 7 (14,9%)<br>2 (4,3%)            | 6 (13,3%)<br>2 (4,4%)             |
| Погіршення зору                                                                   | 13 (27,6%)<br>11 (23,4%)         | 13 (28,9%)<br>9 (20,0%)           |
| Порушення ритму серця                                                             | 26 (55,3%)<br>20 (42,6%)         | 24 (53,3%)<br>14 (31,1%)*         |
| Серцебиття                                                                        | 18 (38,3%)<br>11 (23,4%)         | 17 (37,8%)<br>13 (28,9%)          |
| Задишка                                                                           | 8 (17,0%)<br>7 (14,9%)           | 7 (15,6%)<br>3 (6,7%)*            |

**Примітки:** 1. Тут і в табл. 2 у верхній частині клітини наведено дані до лікування, а в нижній – після лікування; 2. \* – відмінності між групами після лікування статистично достовірні.

ження частоти болю за грудиною на 23,4 і 37,8% відповідно. При цьому знизилася частота нападів болю і, як результат, зменшилась добова кількість нітрогліцерину на 1,1 і 2 таблетки відповідно. Відзначено зниження частоти іррадіації болю в ліву руку і в щелепу (на 12,7 і 22,2% і на 4,2 і 4,5% відповідно). Відносно ефекту нітратів, то в групах хворих ми спостерігали дещо різні результати. Так, якщо в 1-й групі визначалося зниження чутливості до нітрогліцерину, що можна пояснити поступовим формуванням нітратної толерантності, то в 2-й групі, навпаки, спостерігали збільшення ефекту нітратів на 11,5% порівняно з таким у пацієнтів 1-ї групи. Відомо, що одним з важливих ефектів гіпокситерапії є відновлення синтезу азоту оксиду судинним ендотелієм, який є одним з потужних вазодилататорів [11]. Тому можна припустити, що включення в комплекс лікувальних заходів сеансів гіпокситерапії сприяє підвищенню чутливості до нітратів саме через механізм активації синтезу азоту оксиду.

Відносно впливу двох режимів лікування на перебіг гіпертензивного синдрому, то можна засвідчити, що запропонований метод лікування у пацієнтів 2-ї групи ефективніше сприяв зниженню частоти головного болю (вдвічі порівняно з показником у 1-ї групи), порушень серцевого ритму (на 11,3%) і задишки (на 8,2%). Між тим частота серцебиття в 2-й групі виявилася вищою за показник у 1-ї (на 5,5%).

Протягом перших сеансів у багатьох пацієнтів спостерігали транзиторну «адаптаційну» тахікардію і плавне зниження АТ. У міру формування адаптації до гіпоксії вираженість цих проявів поступово зменшувалась. Такий підхід особливо важливий при лікуванні пацієнтів з ІХС і АГ, за яких небажаним є значні коливання АТ. У таких пацієнтів у разі тахікардії і надмірного зниження АТ плавно зменшували тривалість часу дихання гіпоксичною сумішшю. Відзначене деяке погіршення самопочуття, що виникає через 4–6 сеансів і проявляється в загостренні захворювання, проте швидко зникає за декілька днів. У період загострення сеанси гіпокситерапії доцільно проводити через день до зникнення небажаних явищ.

Оптимальний режим гіпоксичної стимуляції проводили за формулою 5-5-5 – тривалість гіпоксичної експозиції 5 хв, пауза нормобаричної респірації – 5 хв, кількість повторних серій в одному сеансі – 5 разів. У разі необхідності тривалість безперервного дихання гіпоксичної газової суміші (ГГС) зменшували до 4, 3 і 2 хв (залежно від результатів проби Штанге і гострого гіпоксичного тесту). Вміст кисню у вдихуваному повітрі знижували від сеансу до сеансу з 16 до 12 об%. Тривалість курсу – 15–20 сеансів.

Результати добового моніторування АТ до і після лікування наведено в табл. 2. Включення ІНБГТ в комплексну лікувальну програму гіпертензивного синдрому сприяє додатковому зниженню як денного, так і нічного АТ. Це в рівній мірі стосується як САТ, так і ДАТ. При цьому встановлено позитивні зміни практично всіх параметрів циркадного ритму.

Відносно впливу двох режимів терапії на типи циркадної варіабельності АТ, то доцільно зауважити, що у па-

Таблиця 2  
Показники циркадної варіабельності АТ у хворих на СС і АГ до та після лікування

| Показник циркадної варіабельності АТ            | Група хворих           |                         |
|-------------------------------------------------|------------------------|-------------------------|
|                                                 | 1-ша (n=47)            | 2-га (n=45)             |
| Середній добовий САТ (M±m), мм рт. ст.          | 155,2±1,0<br>150,2±1,3 | 156,6±1,3<br>135,4±1,9* |
| Середній добовий ДАТ (M±m), мм рт. ст.          | 96,1±2,2<br>90,2±1,2   | 95,1±2,2<br>85,2±1,5*   |
| Середній денний САТ (M±m), мм рт. ст.           | 151,2±1,5<br>147,2±1,9 | 150,6±2,0<br>138,2±1,4* |
| Середній денний ДАТ (M±m), мм рт. ст.           | 91,3±3,1<br>88,4±2,8   | 92,2±2,9<br>80,5±2,4*   |
| Середній нічний САТ (M±m), мм рт. ст.           | 154,5±3,9<br>133,2±1,5 | 155,1±4,1<br>120,4±1,5* |
| Середній нічний ДАТ (M±m), мм рт. ст.           | 98,1±2,0<br>88,9±1,1   | 99,5±1,2<br>81,7±1,0*   |
| Середній добовий пульсовий АТ (M±m), мм рт. ст. | 59,2±3,5<br>55,5±1,2   | 60,9±2,0<br>51,7±1,9*   |
| Систолічний індекс часу                         | 60,0±4,2<br>54,3±3,7   | 61,7±2,4<br>47,2±2,1*   |
| Діастолічний індекс часу                        | 61,2±4,8<br>56,8±3,9   | 61,8±2,7<br>45,6±1,9*   |

**Примітка.** Тут і в табл. 3: \* – відмінності між групами хворих після лікування статистично достовірні.

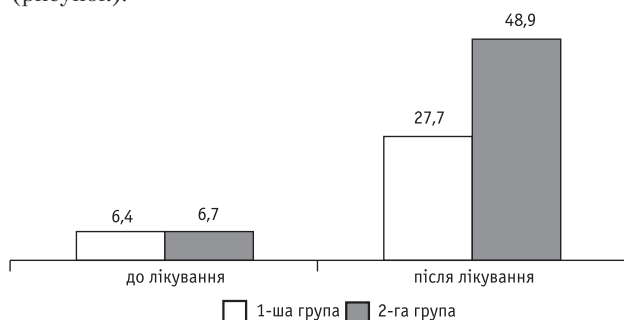
цієнтів 1-ї групи впродовж лікування спостерігали збільшення кількості dippers за рахунок часткового перерозподілу категорій non-dippers і night-peakers (табл. 3). У хворих 2-ї групи приріст dippers виявився більш суттєвим порівняно з таким у 1-ї групи. При цьому більшою мірою зменшився відсоток non-dippers і night-peakers та навіть з'явився тип over-dippers. Наведені дані свідчать як про вищу антигіпертензивну ефективність терапії у 2-ї групи, так і про нормалізацію циркадних коливань. До того ж, інтенсивність зниження АТ була більшою саме у цих хворих. Через це поява типу over-dippers зумовлена саме потужним адитивним антигіпертензивним ефектом за рахунок як медикаментозних засобів, так і додаткового

Таблиця 3  
Типи циркадної варіабельності АТ у хворих на СС і АГ до та після лікування

| Тип циркадної варіабельності АТ | До лікування  |               | Після лікування |                |
|---------------------------------|---------------|---------------|-----------------|----------------|
|                                 | 1-ша (n=47)   | 2-га (n=45)   | 1-ша (n=47)     | 2-га (n=45)    |
| Dippers                         | 3<br>(6,4%)   | 3<br>(6,7%)   | 9<br>(19,1%)*   | 15<br>(33,3%)* |
| Non-dippers                     | 31<br>(65,9%) | 30<br>(66,7%) | 29<br>(61,7%)   | 23<br>(51,1%)* |
| Over-dippers                    | –             | –             | –               | 2<br>(4,4%)    |
| Night-peakers                   | 13<br>(27,7%) | 12<br>(26,7%) | 9<br>(19,1%)*   | 5<br>(11,1%)*  |

антигіпертензивного ефекту гіпокситерапії, а поява типу over-dippers саме й свідчить про досить суттєве зниження АТ у нічні години. Безумовно, що така тенденція послужила підставою для зниження вечірньої дози антигіпертензивних препаратів з метою запобігання надмірному зниженню АТ вночі.

Частота досягнення оптимальних (цільових) величин АТ наприкінці дослідження в 1-й групі становила 27,7%, у 2-й – 48,9% (відмінність між групами – 21,2%) (рисунк).



**Рисунок.** Частота досягнення оптимальних (цільових) значень АТ у хворих на СС і АГ до та після лікування

Зниження  $pO_2$  до 11–12% у вдихуваному повітрі впливає на всі життєві процеси в організмі, зумовлює зниження  $pO_2$  послідовно в альвеолярному просторі, артеріальній крові, тканинах та клітинах організму [18]. Саме цей чинник відіграє вирішальну роль в енергетичному забезпеченні усіх функцій організму [11].

Головний механізм цих перетворень полягає у виникненні «м'якого» стресу, який зумовлює ситуацію швидкої реакції та спричиняє низку суттєвих перебудов, що завершуються станом довгострокової та тривалої адаптації [14]. Гіпоксія сприяє активації функції систем транспорту кисню, внаслідок чого виникає гіпервентиляція легень, збільшується хвилинний об'єм серця, розширюються судини серця, головного мозку і нирок, знижується АТ, звужуються судини м'язів та органів черевної порожнини [12]. Одночасно відбувається мобілізація симпатoadреномедулярної системи, тобто власне стрес-реакція як неспецифічний компонент адаптації. Включення стрес-реалізуючих систем забезпечує термінове посилення функції органів кровообігу та функції зовнішнього дихання, мобілізацію і розподіл між органами, що реалізують адаптацію, енергетичних та пластичних резервів за рахунок депо (глікогену печінки та м'язів, жирової клітковини) і глюконеогенезу з використанням білків [8].

Адаптація до гострої гіпоксії, що настає в перші дні проведення ІНБГТ, відповідає першій стадії стрес-реакції і супроводжується зниженням природної резистентності організму. На другому етапі формування довгострокової адаптації до гіпоксії зростає потужність функціональних систем організму, що реалізують його адаптацію саме до конкретного стрес-впливу. При цьому активується синтез нуклеїнових кислот, білків і мембранних структур клітини, збільшується кількість мітохондрій, відбувається проліферація і регенерація клітин [6].

У легеневій тканині активація синтезу нуклеїнових кислот та білків забезпечує проліферацію епітеліоцитів, збільшення дихальної поверхні і дифузійної здатності легень, а також підвищення активності сурфактантів [3]. У серці суттєво збільшується коронарний резерв за рахунок зниження тонуусу вільцевих артерій, підвищуються концентрація міоглобіну та потужність енергозабезпечення серця [3]. Кількість капілярів у тканинах, адаптованих до гіпоксії, збільшується у 5–10 разів порівняно з такою в контролі [7]. У цій стадії формування адаптації не спостерігається напруження функціональних систем, як це відбувається в перші дні лікування [8, 18].

### Висновки

1. Включення сеансів ІНБГТ в комплексну лікувальну програму хворих на АГ І–ІІ стадії і 1–2 ступеня та СС ФК І–ІІ сприяє додатковому зниженню частоти і зменшенню тяжкості нападів стенокардії, добової кількості таблеток нітрогліцерину, вираженості головного болю, перебоїв у роботі серця та задишки на тлі відновлення чутливості до нітратів.

2. Запропоноване комплексне лікування з включенням гіпокситерапії сприяє більш активному зниженню як денного, так і нічного САТ і ДАТ та нормалізації циркадних ритмів АТ.

3. Комбінована терапія із включенням ІНБГТ порівняно з традиційним лікуванням дозволяє на 21,2% підвищити частоту досягнення оптимальних (цільових) значень АТ.

### Список літератури

- Амосова Е.Н. Внутренняя медицина / Е.Н. Амосова, О.Я. Бабак. – К.: Фундаментальный учебник, 2008. – Т. 1. – 1064 с.
- Артериальная гипертензия высокого риска: приоритет комбинированной терапии / Н. Мухин, С. Моисеев, Е. Сагинова и др. // Врач. – 2007. – № 4. – С. 22–26.
- Асанов Э.О. Коррекция гипоксических нарушений в тканях у пожилых людей / Э.О. Асанов // Проблемы старения и долголетия. – 2008. – № 3. – С. 262–266.
- Бабак О.Я. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца – эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса / О.Я. Бабак, Ю.Н. Шапошникова, В.Д. Немцова // Укр. терапевт. журн. – 2004. – № 1. – С. 14–21.
- Ватутин Н.Т. Кардиология / Н.Т. Ватутин. – Донецк: Каштан, 2008. – С. 197–209.
- Велижанина И.А. Оценка эффективности нормобарической гипоксии и низкоинтенсивного лазерного излучения у больных гипертонической болезнью по данным суточного мониторинга артериального давления / И.А. Велижанина, Л.И. Гапон, О.В. Евдокимова // Вопросы курортологии. – 2001. – № 1. – С. 14–18.
- Горанчук В.В. Гипокситерапия / В.В. Горанчук, Н.И. Сапова, А.О. Иванов. – СПб: ООО Элби-СПб, 2003. – 536 с.
- Закощиков К.Ф. Гипокситерапия / К.Ф. Закощиков, С.О. Катин. – М.: Бумажная Галерея, 2002. – 64 с.

9. Кардиология: национальное руководство / Под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 1232 с.
10. Коваленко В.М. Виконання Державної програми боротьби з гіпертензіями в Україні / В.М. Коваленко, В.М. Корнацький // Укр. кардіол. журн. – 2010. – № 6. – С. 7–12.
11. Коркушко О.В. Застосування гіпоксичних тренувань в геріатричній практиці: метод. рекомендації / О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, В.О. Іщук та ін. – К., 2008. – 24 с.
12. Коркушко О.В. Вибір оптимальних режимів для проведення інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань у медичній практиці та спортивній медицині: метод. рекомендації / О.В. Коркушко, Т.В. Серебровська, В.Б. Шатило та ін. – К., 2010. – 30 с.
13. Лопата А.В. Гипоксикаторы: обзор принципов действия и конструкций / А.В. Лопата, Т.В. Серебровская // Буковинський мед. вісн. – 2011. – № 3. – С. 217–226.
14. Лопата А.В. Аппаратное обеспечение технологии гипокситерапии / А.В. Лопата, Т. В. Серебровская // Таврический медико-биологический вестн. – 2012. – Ч. 2, № 3. – С. 158–161.
15. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії // Артеріальна гіпертензія. – 2009. – № 1. – С. 38–75.
16. Свіщенко Є.П. Гемодинамічні предиктори несприятливого прогнозу у хворих з гіпертонічною хворобою / Є.П. Свіщенко, О.Г. Купчинська, Л.І. Зелененька // Укр. кардіол. журн. – 2007. – № 5. – С. 91–94.
17. Сіренко Ю.М. Гіпертонічна хвороба і артеріальні гіпертензії / Ю.М. Сіренко. – Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2011. – 288 с.
18. Шилова О.В. Гипокситерапия в реабилитации / О.В. Шилова // Физиотерапия, бальнеология, реабилитация. – 2005. – № 6. – С. 35–39.

**Динамика клинических проявлений и циркадного профиля артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующей ишемической болезнью сердца**

Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, А.В. Башкирцев

**РЕЗЮМЕ.** Проанализированы динамика клинических проявлений и циркадная вариабельность артериального давления (АД) у пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующей ишемической болезнью сердца. Включение гипокситерапии в комплексную лечебную программу способствует не только уменьшению клинических проявлений стенокардического и гипертензивного синдромов, но и более интенсивному снижению АД, большему проценту оптимального АД и нормализации его циркадных колебаний.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, циркадная вариабельность артериального давления.

**Dynamics of clinical symptoms and circadian blood pressure in hypertensive patients with coronary heart disease**

G.A. Ignatenko, I.V. Mukhin, A.V. Bashkirtsev

**SUMMARY.** The authors have analyzed the dynamics of clinical symptoms and the circadian variation of blood pressure in hypertensive patients with concomitant coronary heart disease. Inclusion of hypoxotherapy into complex treatment program reduced clinical manifestations of angina pectoris and hypertension syndromes. Besides, such treatment led to more intensive blood pressure fall, higher percentage of optimal arterial pressure and normalization of its circadian oscillations.

**Key words:** arterial hypertension, ischemic heart disease, circadian blood pressure variability.

**Адреса для листування:**

Григорій Анатолійович Ігнатенко  
Донецький національний медичний університет ім. М. Горького  
83003, Донецьк, просп. Ілліча, 16

УДК 616.12-008.331.1+616.1-005.4]-053.9: 615.22

**А.М. Христофорова, Л.М. Ена**

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

# Влияние триметазидина в составе комплексной гемодинамической терапии на циркадные ритмы артериального давления и степень прессорных реакций во время физического стресса у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией и сопутствующей ишемической болезнью сердца

## АННОТАЦИЯ

Обследованы 60 больных с артериальной гипертензией и сопутствующей ИБС, получавших стабильную антигипертензивную и антиангинальную терапию и достигших целевого уровня артериального давления (АД). 30 пациентов дополнительно принимали триметазидин в составе комплексной гемодинамической терапии, 30 пациентов (контрольная группа) продолжили базисное лечение. Оценивали показатели офисного и суточного профиля АД и реакцию АД во время физического стресса. Показано, что дополнительное назначение препаратов метаболического действия потенцирует эффективность базисной гемодинамической терапии, приводит к нормализации циркадных ритмов АД и уменьшению прессорных реакций во время физического стресса.

## Ключевые слова:

*артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, триметазидин, циркадные ритмы АД, физический стресс.*

Несмотря на достигнутые успехи в лечении и профилактике, артериальная гипертензия (АГ) по-прежнему остается широко распространенным заболеванием с высоким уровнем осложнений и смертности, поэтому повышение эффективности лечения пациентов с АГ и ассоциированной с ней патологией является актуальной проблемой и требует разработки новых подходов к терапии [3, 11]. Одним из возможных путей оптимизации лечения у больных с АГ является дополнительное применение триметазидина – препарата с цитопротекторным действием, улучшающим энергетические процессы в миокарде. Использование триметазидина в составе комплексной гемодинамической терапии позволило значительно повысить эффективность лечения у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом [10, 13].

Проведенные в последние годы исследования показывают влияние триметазидина не только на энергетический обмен в миокарде, но и на системные механизмы формирования сердечно-сосудистой патологии [7–9, 14]. Опосредованное воздействие препарата на сосудистый эндотелий расширяет спектр его клинического применения и предполагает возможное его применение для повышения эффективности лечения пациентов с АГ [2, 4, 5].

## Материалы и методы исследования

Объектом исследования были 60 пациентов в возрасте 60–75 лет с АГ (мягкая и умеренная АГ) и сопутствующей хронической ИБС: стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса (ФК). Все паци-

енты получали базисную антигипертензивную и антиишемическую терапию не менее 3 мес и имели приверженность к лечению. Базисная терапия включала: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) – периндоприл в дозе 10 мг/сут или лизиноприл в дозе 20 мг/сут, блокаторы кальциевых каналов – амлодипин в дозе 5 мг/сут, мочегонные – гидрохлоротиазид 12,5 мг/сут и бета-адреноблокаторы – бисопролол в дозе 2,5–5 мг/сут. Из сопутствующих препаратов назначали ацетилсалициловую кислоту (АСК) в дозе 75–125 мг/сут и нитраты короткого действия для купирования приступов стенокардии и статины в виде симвастатина.

Критерием включения в исследование было достижение целевого уровня АД по данным офисного измерения и результатам суточного мониторинга АД (СМАД) в соответствии с критериями, регламентируемыми Украинским обществом кардиологов [3].

При включении в исследование пациентов равномерно распределяли в 2 группы, сопоставимые по возрасту, полу, стадии ГБ, гипотензивной и сопутствующей терапии.

В I группу (группа сравнения, или контроль), вошли 30 пациентов, продолживших прием базисной антигипертензивной и антиишемической терапии.

Во II группу (группа триметазидина) вошли 30 пациентов, которым дополнительно назначали триметазидин короткого действия в таблетках по 20 мг 3 раза в день после еды. Продолжительность лечения составила 3 мес.

Офисное АД измеряли методом Короткова в положении сидя после 5-минутного отдыха. За уровень офисного АД принимали среднее значение систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) после трех измерений с интервалом не менее 1 мин. Стандартную ЭКГ в покое и при велоэргометрическом (ВЭМ) тесте регистрировали на аппаратно-программном комплексе Megacart с велоэргометром EM 940 («Siemens», Германия, программная версия 4.8). Реализована ступенчато возрастающая непрерывная ВЭМ с начальной мощностью нагрузки 25 Вт, длительностью и мощностью ступени соответственно 3 мин и 25 Вт [6]. АД регистрировали на каждом этапе нагрузки и через каждую минуту восстановительного периода. Для оценки выраженности гипертензивной реакции использовали коэффициент прироста САД (КПСАД) на единицу выполненной работы в условных единицах. Расчет производили по формуле:  $АДС \text{ на } \text{ пороговой } \text{ нагрузке} - АДС \text{ исходное} / \text{объем выполненной работы} \cdot 100$ .

Суточное мониторирование АД проводили на аппарате «Кардиотехника-2000» (Санкт-Петербург) с автоматическим анализом полученных данных. Измерение АД во время суточного мониторирования проводили осциллометрическим методом с добавлением регистрации тонов по Короткову. Определяли суточные показатели: среднесуточные, среднедневные и средненочные для САД и ДАД, пульсовое АД (ПАД), вариабельность (ВАД) для САД, ДАД, ПАД; индексы нагрузки давлением: индекс времени (ИВ), индекс площади (ИП) для САД и ДАД,

скорость утреннего подъема САД (СУПСАД) и ДАД (СУПДАД), степень ночного снижения САД (СНССАД) и ДАД (СНСДАД). За нормальные средние величины принимали: за сутки САД/ДАД <130/80 мм рт. ст., за день <140/90 мм рт. ст., за ночь <120/70 мм рт. ст., ИВ определяли как процент времени, в течение которого уровень АД превышает <130/80 мм рт. ст. за сутки, <140/80 мм рт. ст. за день, <120/70 мм рт. ст. за ночь. ИВ <15% рассматривали как нормальный, >30% как повышенный. ВАД рассчитывали как среднее квадратическое отклонение от средних значений САД и ДАД. За верхнюю границу нормы в дневные часы были приняты значения для САД/ДАД 15/15 мм рт. ст., в ночные часы – 14/12 мм рт. ст. Суточный ритм оценивали по степени снижения АД в ночное время. Суточный индекс (СИ) рассчитывали по формуле:  $СИ = \frac{АД \text{ день} - АД \text{ ночь}}{АД \text{ день}} \cdot 100$ . На основании данных СИ выделяли типы суточных кривых отдельно для САД и ДАД. СИ 10–20% – нормальная степень ночного снижения АД (Dipper). СИ 0–10% – недостаточная степень ночного снижения АД (Non-dipper); СИ >20% – чрезмерное ночное снижение АД (Over-dipper); СИ <0% – устойчивое повышение ночного АД (Night peaker). Время утреннего подъема (ВУП) и СУП для САД и ДАД оценивали в промежутке между 4.00–10.00 как отношение абсолютного прироста АД к промежутку времени (ВУП), в течение которого этот прирост произошел.  $СУПАД = \frac{АД \text{ максимальное, мм рт. ст.} - АД \text{ минимальное, мм рт. ст.}}{t \text{ (мин) утреннего подъема}}$ . Нормальной СУП принято считать для САД <10 мм рт. ст., для ДАД <6 мм рт. ст. [1].

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0 for Windows. Рассчитывали средние величины, их средние стандартные ошибки. Достоверность различий попарно связанных выборок оценивали при помощи параметрических и непараметрических методов с использованием t-критерия Стьюдента и критерия Вилкоксона. Для оценки межгрупповых различий независимых выборок использовали t-критерий Стьюдента и методы факторного дисперсионного анализа (ANOVA). Достоверным считали уровень значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Регулярный контролируемый прием антигипертензивных препаратов сопровождался сходными изменениями АД в обеих группах и свидетельствовал об адекватном эффективном лечении. После лечения у всех пациентов не только сохранялся достигнутый целевой уровень офисного САД и ДАД, но и наблюдалась динамика к дальнейшему его снижению (табл. 1).

В группе триметазидина после лечения отмечалось достоверное снижение офисного САД, статистически значимое в сравнении с контрольной группой ( $p = 0,002$ ). Так, если в контрольной группе уровень САД уменьшился в среднем на  $1,8 \pm 0,9$  мм рт. ст. ( $p = 0,04$ ), то в группе триметазидина на  $3,3 \pm 0,9$  мм рт. ст. ( $p = 0,00009$ ). Такая же тенденция наблюдалась и в отношении ДАД, уровень которого в контрольной группе достоверно не изменился,

Таблиця 1

**Динамика показателей офисного АД ( $M \pm m$ ) у пациентов с АГ и сопутствующей ИБС на фоне комбинированной гемодинамической и метаболической терапии триметазидином**

| Показатель      | Контроль (n=30) |                  | Триметазидин (n=30) |                     |
|-----------------|-----------------|------------------|---------------------|---------------------|
|                 | до лечения      | после лечения    | до лечения          | после лечения       |
| АДС, мм рт. ст. | 132 $\pm$ 1,5   | 130,3 $\pm$ 1,3* | 134,4 $\pm$ 1,2     | 131,2 $\pm$ 1,2**.# |
| АДД, мм рт. ст. | 80,5 $\pm$ 0,9  | 79,8 $\pm$ 0,7   | 82,3 $\pm$ 0,7      | 78,9 $\pm$ 0,8*.#   |

**Примечания** (здесь и далее в таблицах): \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  – достоверность при сравнении внутригрупповых различий до и после лечения; # –  $p < 0,05$  – достоверность при сравнении межгрупповых различий после лечения.

тогда как в группе триметазидина отмечалось более выраженное его снижение на  $3,5 \pm 1,2$  мм рт. ст. ( $p = 0,0069$ ). Офисное измерение АД недостаточно полно отражает изменения, которые наблюдаются у пациентов даже на фоне хорошо медикаментозно контролируемой АГ, и не дает полного представления о суточном профиле АД и диапазоне его колебаний. Особенно это касается пациентов пожилого возраста, у которых, даже несмотря на эффективную гипотензивную терапию, суточный ритм АД часто бывает нарушен. Результаты среднесуточных значений САД (САД24) и ДАД (ДАД24), полученные при СМАД, в целом отражают те же тенденции, которые отмечались и при анализе результатов офисного измерения АД. У пациентов с АГ комбинация гемодинамических препаратов и триметазидина приводит к дополнительному снижению уровней как САД24, так и ДАД24 (табл. 2).

Как видно из представленных данных, после лечения, в группе триметазидина наблюдалось не только выраженное статистически более значимое по сравнению с груп-

пой контроля уменьшение среднесуточных показателей АД, но и более значительные количественные изменениями САД в ночное время (САДн). Так, если уровни САД24, ДАД24 и диастолического АД в ночной период (ДАДн) в группе триметазидина уменьшились в среднем на  $5,6 \pm 1,9$  мм рт. ст. ( $p = 0,005$ ),  $5,3 \pm 1,5$  мм рт. ст. ( $p = 0,002$ ) и  $4,9 \pm 1,8$  мм рт. ст. ( $p = 0,001$ ) соответственно, то для САДн снижение показателя было более выраженным и составило  $9,8 \pm 2,5$  мм рт. ст. ( $p = 0,0005$ ). Уменьшение ночных значений АД в группе триметазидина при отсутствии достоверной динамики АД в период бодрствования сопровождалось увеличением степени ночного снижения как для САД (на  $7,2 \pm 2,0\%$ ;  $p < 0,01$ ), так и для ДАД (на  $8,6 \pm 2,2\%$ ;  $p < 0,01$ ) и нормализацией суточного ритма АД у пациентов. При анализе совокупной выборки выявлено, что, несмотря на достигнутые целевые уровни АД до лечения, нормальный тип циркадного ритма АД (dipper) регистрировался меньше чем у половины обследованных больных. Недостаточное ночное снижение (non-dipper тип) или отсутствие ночного снижения (night-peaker тип)

Таблиця 2

**Изменение суточного профиля АД у пациентов пожилого возраста с АГ и сопутствующей ИБС на фоне комбинированной гемодинамической и метаболической терапии триметазидином**

| Показатель           | Контроль (n=30) |                 | Триметазидин (n=30) |                     |
|----------------------|-----------------|-----------------|---------------------|---------------------|
|                      | до лечения      | после лечения   | до лечения          | после лечения       |
| САД24                | 123,7 $\pm$ 2,1 | 123,1 $\pm$ 2,0 | 123,4 $\pm$ 1,8     | 117,8 $\pm$ 1,6*.#  |
| ДАД24                | 72,3 $\pm$ 1,8  | 68,6 $\pm$ 2,9* | 74,4 $\pm$ 1,5      | 69,8 $\pm$ 1,3*.#   |
| Вариабельность САД24 | 11,9 $\pm$ 1,2  | 11,5 $\pm$ 1,2  | 11,5 $\pm$ 1,1      | 11,4 $\pm$ 1,3      |
| Вариабельность ДАД24 | 10,0 $\pm$ 0,8  | 10,1 $\pm$ 0,7  | 6,1 $\pm$ 0,7       | 6,5 $\pm$ 0,7       |
| ПАД24                | 51,4 $\pm$ 2,4  | 54,5 $\pm$ 3,0  | 48,3 $\pm$ 2,1      | 48,0 $\pm$ 1,9      |
| САДд                 | 127,5 $\pm$ 2,7 | 128,3 $\pm$ 2,6 | 125,1 $\pm$ 1,9     | 124,0 $\pm$ 1,9     |
| ДАДд                 | 73,9 $\pm$ 1,9  | 74,5 $\pm$ 1,9  | 72,5 $\pm$ 1,2      | 73,7 $\pm$ 1,2      |
| Вариабельность АДСд  | 15,0 $\pm$ 0,9  | 15,5 $\pm$ 0,7  | 16,4 $\pm$ 0,7      | 15,4 $\pm$ 0,9      |
| Вариабельность АДдд  | 11,2 $\pm$ 1,0  | 11,9 $\pm$ 1,2  | 10,6 $\pm$ 0,5      | 9,8 $\pm$ 0,6       |
| ПАДд                 | 53,5 $\pm$ 2,5  | 53,8 $\pm$ 2,3  | 52,7 $\pm$ 1,6      | 50,3 $\pm$ 1,3      |
| САДн                 | 114,9 $\pm$ 2,1 | 114,0 $\pm$ 2,1 | 117,5 $\pm$ 1,6     | 107,5 $\pm$ 2,0**.# |
| ДАДн                 | 66,5 $\pm$ 1,6  | 64,6 $\pm$ 1,6* | 68,0 $\pm$ 1,2      | 63,1 $\pm$ 1,5*.#   |
| Вариабельность АДСн  | 13,5 $\pm$ 1,5  | 15,3 $\pm$ 1,3  | 12,1 $\pm$ 1,1      | 11,7 $\pm$ 0,9      |
| Вариабельность АДдн  | 9,9 $\pm$ 0,7   | 10,3 $\pm$ 0,7  | 8,9 $\pm$ 0,7       | 9,5 $\pm$ 0,6       |
| ПАДн                 | 48,4 $\pm$ 2,0  | 49,4 $\pm$ 1,9  | 49,3 $\pm$ 1,6      | 44,4 $\pm$ 1,7      |
| СНССАД,%             | 9,2 $\pm$ 1,8   | 10,7 $\pm$ 1,6* | 5,8 $\pm$ 1,7       | 13,0 $\pm$ 1,5**.#  |
| СНСДАД,%             | 9,2 $\pm$ 2,4   | 12,5 $\pm$ 2,4* | 5,9 $\pm$ 1,5       | 12,2 $\pm$ 1,8*.#   |
| СУПСАД               | 12,8 $\pm$ 1,0  | 10,6 $\pm$ 0,9  | 13,7 $\pm$ 1,4      | 11,7 $\pm$ 1,3*.#   |
| СУПДАД               | 2,6 $\pm$ 0,3   | 2,5 $\pm$ 0,2   | 6,9 $\pm$ 0,9       | 5,1 $\pm$ 0,7*.#    |

САД или ДАД отмечалось более чем у 66% в группе триметазида и у 57% – в контрольной группе с преобладанием non-dippers типов в структуре суточных нарушений (рис. 1, 2).

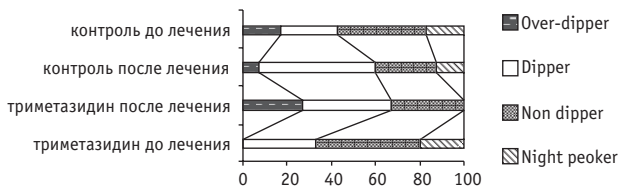


Рис. 1. Изменение типов циркадного ритма для САД под влиянием триметазида в составе комплексной гемодинамической терапии

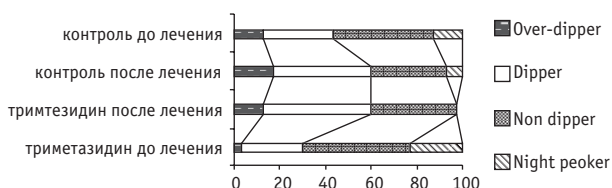


Рис. 2. Изменение типов циркадного ритма для ДАД под влиянием триметазида в составе комплексной гемодинамической терапии

Более чем у 20% пациентов основной группы и у 17% – контрольной регистрировалась монофазная суточная кривая АД и отмечался night-peaker тип ночного снижения САД или ДАД. После лечения как в основной группе, так и в группе сравнения количество пациентов, имеющих non dippers тип, сократилось практически в 2 раза. Однако если в группе сравнения night-peaker тип сохранялся у 13% больных по САД и у 7% по ДАД, то в основной группе ни у одного больного не было выявлено отрицательного значения СИ. При сравнении наблюдаемых и ожидаемых частот отмечена достоверная разница между группами в отношении уменьшения non-dippers типов реакции как по САД ( $p=0,001$ ), так и по ДАД

( $p=0,001$ ). Важно отметить, что при анализе суточной структуры сердечного ритма в группе триметазида в сравнении с контрольной группой выявлено достоверное увеличение числа больных с избыточной (более 20%) степенью ночного снижения САД ( $p=0,0004$ ), которое не сопровождалось ухудшением течения сопутствующей ИБС и увеличением продолжительности и длительности ишемических эпизодов в ночное время. Процентное увеличение over-dippers типов на фоне стабильной гемодинамической и метаболической терапии триметазином, судя по всему, не столько отрицательное явление, сколько свидетельство дополнительного потенцирования триметазином эффектов основных базисных препаратов.

Во многих исследованиях показано, что использование динамики показателей индексов нагрузки давлением у пациентов с пограничными значениями АД является наиболее информативным по сравнению с результатами среднесуточных измерений и отражает реальную динамику АД [1]. Следует еще раз отметить, что несмотря на то, что результаты как офисного, так и среднесуточного АД находились в пределах нормальных значений, в совокупной выборке индексы нагрузки САД давлением и ДАД в ночной период превышали допустимые нормальные величины. У пациентов как группы сравнения, так и группы триметазида среднесуточные и среднедневные значения индекса времени САД (ИВСАД) колебались в диапазоне более 15% и менее 30% времени, а для ночного САД и более 30% времени, в течение которого АД превышает пороговые значения, что свидетельствует о несомненно повышенном САД. Для ДАД в обеих группах регистрировалось повышенное более чем 10% времени увеличение ИВ в ночной период. Результаты исследования, представленные в табл. 3, отражают изменения индексов нагрузки САД и ДАД после лечения.

Таблица 3

Динамика индексов нагрузки давлением у пациентов пожилого возраста с АГ и сопутствующей ИБС на фоне комбинированной гемодинамической и метаболической терапии триметазином

| Показатель    | Контроль (n=30) |               | Триметазидин (n=30) |                         |
|---------------|-----------------|---------------|---------------------|-------------------------|
|               | до лечения      | после лечения | до лечения          | после лечения           |
| ИВСАД 24, %   | 29,9±4,0        | 28,7±3,7      | 28,9±3,6            | 15,2±2,9*. <sup>#</sup> |
| ИВСАДд, %     | 23,8±4,5        | 24,7±4,1      | 16,9±3,1            | 14,4±3,0                |
| ИВСАДн, %     | 35,5±5,8        | 36,3±4,9      | 46,2±6,3            | 17,0±4,3*. <sup>#</sup> |
| ИВДАДс, %     | 10,5±2,8        | 10,1±2,9      | 8,6±1,8             | 6,7±0,9*. <sup>#</sup>  |
| ИВДАДд, %     | 10,0±3,4        | 10,1±3,7      | 6,1±1,9             | 3,9±0,9                 |
| ИВДАДн, %     | 12,3±2,8        | 11,3±2,9      | 11,1±2,4            | 9,6±4,0*. <sup>#</sup>  |
| ИПСАД24, мм·ч | 72,2±12,9       | 67,8±10,2*    | 72,8±12,0           | 39,8±9,7*. <sup>#</sup> |
| ИПСАДд, мм·ч  | 38,5±8,2        | 38,3±7,5      | 29,7±6,2            | 24,8±7,1                |
| ИПСАДн, мм·ч  | 27,0±4,6        | 30,0±4,1      | 42,4±8,9            | 15,6±4,7*. <sup>#</sup> |
| ИПДАД24, мм·ч | 19,0±8,1        | 16,5±3,7*     | 9,6±2,6             | 7,6±2,3*                |
| ИПДАДд, мм·ч  | 14,7±6,6        | 15,4±4,2      | 6,5±2,2             | 4,7±1,4                 |
| ИПДАДн, мм·ч  | 4,5±1,7         | 4,7±1,7       | 3,1±0,8             | 2,2±1,0*. <sup>#</sup>  |
| СНССАД        | 9,2±1,8         | 10,7±1,6*     | 5,8±1,7             | 13,0±1,5*. <sup>#</sup> |
| СНСАДд        | 9,2±2,4         | 12,5±2,4*     | 5,9±1,5             | 12,2±1,8*               |
| СУПСАД        | 12,8±1,0        | 10,6±0,9      | 13,7±1,4            | 11,7±1,3*               |
| СУПДАД        | 5,2±0,6         | 5,0±0,5       | 6,9±0,9             | 5,1±0,7*. <sup>#</sup>  |

Согласно полученным данным, в основной группе отмечалась значительная положительная динамика и снижение ИВСАД24 (на  $12,8 \pm 4,7\%$ ;  $p=0,008$ ), ИВСАДн (на  $29,3 \pm 8,2\%$ ;  $p=0,0009$ ), ИПСАД24 (на  $33,0 \pm 12,2$  мм·ч;  $p=0,006$ ) и ИПСАДн (на  $26,7 \pm 8,2$  мм·ч;  $p=0,002$ ) до уровня нормальных значений. Наряду с этим уменьшение показателей нагрузки давлением отмечается и для ДАД. ИВДАД24 снизился на  $2,7 \pm 0,5$  ( $p=0,01$ ), ИВДАДд на  $2,3 \pm 0,8$  ( $p=0,037$ ) и ИВДАДн и ИПДАДн на  $1,4 \pm 1,3$  ( $p=0,002$ ) и  $0,9 \pm 0,6$  ( $p=0,006$ ) соответственно. В группе сравнения отмечены достоверные разности только в отношении снижения ИПСАД24 и ИПДАД24 (на  $4,5 \pm 7,2$  и  $2,5 \pm 6,6$  мм·ч соответственно) при сравнимо меньшей динамике данных показателей в сравнении с группой триметазидина.

Важность оценки уровня АД в ранние утренние часы у пациентов пожилого возраста с АГ и сопутствующей ИБС обусловлена циркадной зависимостью между пиком АД и частотой внезапной смерти в период времени между 4.00 и 10.00. Наиболее полное представление об утреннем пике дает расчет скорости утреннего подъема, интегрального показателя, зависящего от величины и времени роста АД, особенно у пациентов с non-dipper и over-dipper типами циркадного ритма АД [1, 3]. До лечения как в основной группе, так и в группе контроля регистрировались повышенные (более 10 мм рт. ст./ч) показатели СУПСАД, СУПДАД была выше нормальной (больше

6 мм рт. ст./ч) только в группе триметазидина. После лечения в основной группе регистрировалось достоверное снижение показателя СУП для САД и ДАД на  $2,0 \pm 1,2$  и  $1,9 \pm 0,5$  мм рт. ст./ч соответственно и тенденция к его снижению в группе контроля. Вариабельность АД и ПАД – еще одни показатели, имеющие тесные корреляционные связи с частотой неблагоприятных событий у пациентов с АГ, особенно в пожилом возрасте. При статистическом анализе с использованием многомерных критериев значимости не выявлено достоверной динамики показателей вариабельности АД ни в основной группе (критерий Уилкса 0,86;  $f=1,38$ ;  $p=0,24$ ) ни в группе сравнения (критерий Уилкса 0,96;  $f=0,93$ ;  $p=0,29$ ). Средние суточные значения ПАД в обеих группах также не изменились, однако в группе триметазидина отмечена достоверная тенденция к уменьшению ПАД в ночной период на  $4,8 \pm 2,2$  мм рт. ст. ( $p=0,03$ ).

Полученные нами данные, свидетельствующие о том, что метаболическая терапия создает более благоприятные условия для реализации эффекта антигипертензивной терапии, нашли свое отражение и при анализе результатов динамики АД во время физического стресса. Результаты статистического анализа показали наличие достоверных различий между группами контроля и триметазидина в отношении уменьшения выраженности гипертензивных реакций во время физической нагрузки (табл. 4).

Таблица 4

**Влияние триметазидина в составе комплексной антигипертензивной и антиишемической терапии на динамику гемодинамических показателей во время велоэргометрического теста**

| Показатель                                         | Контроль (n=30) |                      | Триметазидин (n=30) |                        |
|----------------------------------------------------|-----------------|----------------------|---------------------|------------------------|
|                                                    | до лечения      | после лечения        | до лечения          | после лечения          |
| <b>Исходные показатели</b>                         |                 |                      |                     |                        |
| АДС, мм рт. ст.                                    | $129,2 \pm 1,6$ | $127,3 \pm 1,4^*$    | $130,5 \pm 1,8$     | $127,8 \pm 1,6^{*,\#}$ |
| АДД, мм рт. ст.                                    | $77,8 \pm 0,1$  | $77,7 \pm 0,74$      | $79,3 \pm 0,7$      | $76,2 \pm 0,9^{*,\#}$  |
| ЧСС, в 1 мин                                       | $70,7 \pm 1,8$  | $69,7 \pm 1,6$       | $67,3 \pm 2,3$      | $63,6 \pm 1,4^{*,\#}$  |
| <b>Стандартная нагрузка 50 Вт</b>                  |                 |                      |                     |                        |
| АДС, мм рт. ст.                                    | $160,0 \pm 2,8$ | $155,7 \pm 3,0^{**}$ | $159,5 \pm 3,7$     | $151,6 \pm 3,1^{*,\#}$ |
| АДД, мм рт. ст.                                    | $93,2 \pm 2,1$  | $87,7 \pm 1,6^{**}$  | $89,7 \pm 1,7$      | $85,0 \pm 1,3^{**}$    |
| ЧСС, в 1 мин                                       | $105,2 \pm 2,3$ | $102,4 \pm 2,2^*$    | $93,6 \pm 3,2$      | $86,5 \pm 3,9^{*,\#}$  |
| <b>Пороговая нагрузка</b>                          |                 |                      |                     |                        |
| АДС, мм рт. ст.                                    | $183,3 \pm 3,5$ | $178,8 \pm 3,1^*$    | $177,0 \pm 2,8$     | $172,1 \pm 2,8^*$      |
| АДД, мм рт. ст.                                    | $103,0 \pm 2,3$ | $101,2 \pm 2,1$      | $96,0 \pm 1,8$      | $94,7 \pm 1,4$         |
| ЧСС, в 1 мин                                       | $128,4 \pm 2,5$ | $126,3 \pm 2,2$      | $109,2 \pm 3,5$     | $109,1 \pm 2,4$        |
| <b>3-я минута восстановительного периода</b>       |                 |                      |                     |                        |
| АДС, мм. рт. ст.                                   | $151,3 \pm 3,7$ | $148,8 \pm 3,3^*$    | $148,3 \pm 3,0$     | $141,5 \pm 3,0^*$      |
| АДД, мм рт. ст.                                    | $84,8 \pm 1,9$  | $84,2 \pm 1,2$       | $84,0 \pm 1,6$      | $78,1 \pm 1,5^*$       |
| ЧСС, в 1 мин                                       | $99,1 \pm 2,5$  | $97,2 \pm 2,8$       | $80,1 \pm 3,4$      | $76,8 \pm 2,7$         |
| <b>Последняя минута восстановительного периода</b> |                 |                      |                     |                        |
| АДС, мм рт. ст.                                    | $137,5 \pm 2,9$ | $134,2 \pm 2,6^*$    | $138,5 \pm 1,6$     | $129,0 \pm 3,4^*$      |
| АДД, мм рт. ст.                                    | $81,8 \pm 1,7$  | $80,7 \pm 1,5$       | $80,1 \pm 1,7$      | $77,2 \pm 1,0^*$       |
| ЧСС, в 1 мин                                       | $87,1 \pm 2,6$  | $85,4 \pm 1,9$       | $73,2 \pm 2,9$      | $69,3 \pm 2,3$         |
| $\Delta$ АДС/ОВР·100, усл. ед.                     | $1,57 \pm 0,12$ | $1,42 \pm 0,10^*$    | $1,54 \pm 0,12$     | $1,12 \pm 0,07^{*,\#}$ |
| $\Delta$ АДД/ОВР·100, усл. ед.                     | $0,70 \pm 0,06$ | $0,65 \pm 0,07$      | $0,57 \pm 0,08$     | $0,45 \pm 0,03^*$      |

При анализе полученных результатов во время физического стресса в группе триметазида, несмотря на тенденцию к снижению максимального уровня порогового как САД (на  $4,8 \pm 2,9$  мм рт. ст.;  $p=0,01$ ), так и ДАД (на  $1,3 \pm 1,5$  мм рт. ст.;  $p=0,05$ ), не было выявлено различий в отношении динамики этих показателей по сравнению с контролем ( $f=1,6$ ;  $p=0,2$ ). Для оценки выраженности реакций в динамике был использован коэффициент прироста (КП) АД на единицу выполненной работы, отражающий реальное изменение уровня АД на фоне увеличения продолжительности теста с нагрузкой и роста пороговой мощности. Динамика показателя в обеих группах показана на рис. 3.

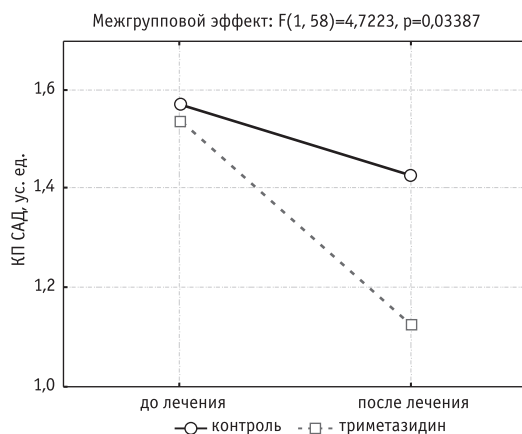


Рис. 3. Изменение КП САД во время физического стресса под влиянием дополнительной терапии триметазином у пациентов с АГ и сопутствующей ИБС

Рост КП САД достоверно уменьшился после приема триметазида более чем на 27,2% ( $p=0,001$ ). Несмотря на тенденцию к уменьшению показателя в группе триметазида ( $p=0,037$ ), не было получено достоверных различий в отношении динамики этого показателя при сопоставлении результатов, полученных в группе сравнения ( $f=1,6$ ;  $p=0,21$ ). Положительная динамика в отношении реакции АД отмечалась не только на этапах физической нагрузки, но и в восстановительный период. Так, при уменьшении продолжительности восстановительного периода более чем в 2 раза наблюдается более быстрое восстановление исходных уровней как САД, так и ДАД. К концу 2-й минуты восстановительного периода уровни САД и ДАД были достоверно ниже на  $7,0 \pm 0,1$  мм рт. ст. ( $p=0,006$ ) и  $6,2 \pm 0,1$  мм рт. ст. ( $p=0,0009$ ) в сравнении с показателями до лечения.

Прием метаболического препарата способствовал более выраженному снижению показателей гемодинамики после прекращения нагрузки. Если до лечения к концу восстановительного периода уровень САД удерживался на верхней границе нормы и был достоверно выше исходного на  $8,0 \pm 1,2$  мм рт. ст. (на 6%), то после лечения САД снижалось до первоначальных значений. Проведенный анализ показал наличие достоверных межгрупповых различий в отношении динамики АД в период реституции (критерий Уилкса 0,78;  $f=3,6$ ;  $p=0,01$ ).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что терапия триметазином у больных с АГ не

только потенцирует антигипертензивную эффективность гемодинамических препаратов и сопровождается нормализацией суточного циркадного ритма АД, но и уменьшает выраженность гипертензивных реакций во время физического стресса. Одним из возможных механизмов реализации полученных эффектов триметазида у пациентов с АГ может быть его способность оказывать влияние на функциональное состояние сосудистого эндотелия [4–6, 13, 14], а также влияние препарата на вариабельность сердечного ритма, что сопровождается снижением активности симпатического отдела вегетативной нервной системы, особенно в ночное время [9, 10]. В литературе также имеются указания, что у пациентов с АГ триметазидин может снижать АД вследствие периферической вазодилатации за счет опосредованного воздействия препарата на тонус крупных сосудов, что подтверждается и наличием в показаниях к применению триметазида таких состояний, как хореореетинальные и кохлеовестибулярные сосудистые нарушения [12].

### Выводы

1. Применение триметазида в составе комплексной антигипертензивной и антиишемической терапии у пациентов с АГ и сопутствующей ИБС потенцирует гипотензивный эффект гемодинамических препаратов: достигнутые целевые уровни АД не только удерживаются, но и имеют тенденцию к дальнейшему снижению.

2. Триметазидин в составе гемодинамической терапии оказывает нормализующее влияние на циркадный ритм АД, что сопровождается уменьшением количества пациентов с Night-peaker и Non-dippers типом суточных кривых АД и увеличением числа больных с нормальным (dippers) типом суточного ритма АД.

3. Дополнительное назначение триметазида уменьшает выраженность прессорных реакций при физическом стрессе и обеспечивает экономизацию работы сердечно-сосудистой системы во время нагрузки: уменьшается КП САД, отмечается быстрое восстановление исходных уровней АД.

### Список литературы

1. Дзяк Г.В. Суточное мониторирование артериального давления / Г.В. Дзяк, Т.В. Колесник, Ю.Н. Погорецкий. – Днепропетровск, 2005. – 200 с.
2. Зміни толерантності до фізичного навантаження при сукупній шестимісячній терапії периндоприлом та триметазином у хворих на гіпертонічну хворобу / Кошля В.І., Клочко О.В., Дмитрієва С.М. та ін. // Матеріали II з'їзду лікарів загальної (сімейної) практики України, 25–26 жовтня 2005 року. – Х., 2005. – С. 56.
3. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. – 4-те вид. – К.: ПП ВМБ, 2011. – 80 с.
4. Улучшение функции эндотелия цитопротектором триметазидин при эссенциальной гипертензии и ят-

- рогенной артериальной гипертензии, вызванной синитимбозом / Инжутова Т.П., Быкова Т.В., Новикова Т.П. и др. // Вестн. науки Сибири. – 2012. – № 3 (4). – С. 291–305.
5. Хлебодарова Ф.Е. Дисфункция сосудистого эндотелия и коррекция цитопротектарами у больных стабильной стенокардией напряжения и артериальной гипертензией / Ф.Е. Хлебодарова, П.Ю. Тюриков, В.П. Михин // Рос. кардиол. журн. – 2009. – № 6 (80). – С. 34–38.
  6. ACC/AHA 2002. – Guideline Update for Exercise Testing: Summary article. A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines) Gibbons R.J., Balady C.J. Bricker J.T. et al. // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 1883–1892.
  7. Belardinelli R. Trimetazidine improves endothelial dysfunction in chronic heart failure: an antioxidant effect / R. Belardinelli // Eur Heart J. – 2007. – Vol. 28 (9). – P. 1102–1108.
  8. Differential effects of trimetazidine on vascular smooth muscle cell and endothelial cell in response to carotid artery balloon injury in diabetic rats / Yoon J.W., Cho B.J., Park H.S., Kang S.M. et al. // Cardiovasc. Res. – 2011. – Vol. 90 (2). – P. 202–209.
  9. Efficacy comparison of trimetazidin with therapeutic alternatives instable angine pectoris: A network Meta-Analysis / Danchin N., Marzilli M., Parkhomenko A., Pibeiro J.P. // Cardiology. – 2011. – Vol. 120. – P. 59–72.
  10. European Guidelines on cardiovascular diseases prevention in clinical practice. The Task Force for the management of the European Society of Cardiology (ESC) and Other Societies on Cardiovascular diseases // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 38. – P. 1635–1701.
  11. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertension. – 2007. – Vol. 25. – P. 1105–1187.
  12. Kozakiewicz K. Effectiveness of trimetazidine in patient with hypertension and the symptoms of coronary disease / K. Kozakiewicz, T. Petelenz, T.L. Chrusciel // Pol. Tyg. Lek. – 1992. – Vol. 47. – P. 27–28.
  13. Tatarchenko I.P. Comprehensive assessment of ischemic episodes and vasomotor function of vascular endothelium in patients with type II diabetes mellitus/ I.P. Tatarchenko // Kardiologiya. – 2007. – Vol. 47 (4). – P. 28–31.
  14. Therapeutic inhibition of fatty acid oxidation in right ventricular hypertrophy: exploiting Randle's cycle / Fang Y.H., Piao L., Hong Z., Toth P.T., Marsboom G., Bache-Wiig P., Rehman J., Archer S.L. // J. Mol. Med. (Berl). – 2012. – Vol. 90 (1). – P. 31–43.

**Вплив триметазидину у складі комбінованої гемодинамічної терапії на циркадні ритми артеріального тиску та ступінь пресорних реакцій під час фізичного стресу у хворих похилого віку з артеріальною гіпертензією та супутньою ішемічною хворобою серця**

Г.М. Христофорова, Л.М. Єна

**РЕЗЮМЕ.** Обстежено 60 хворих з артеріальною гіпертензією та супутньою ІХС, які приймали стабільну антигіпертензивну та антиішемічну терапію та досягли цільового рівня артеріального тиску (АТ). 30 хворим додатково призначали триметазидин, 30 хворих (контрольна група) продовжили базисне лікування. Оцінювали показники офісного та добового профілю АТ та реакцію АТ при фізичному навантаженні. Показано, що додаткове призначення препаратів метаболічної дії потенціює ефективність гемодинамічної терапії, супроводжується нормалізацією циркадних ритмів АТ та зменшує пресорні реакції під час фізичного стресу.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, триметазидин, циркадні ритми АТ, фізичний стрес.

**Effects of Trimetazidin as part of haemodynamic-metabolic therapy on circadian blood pressure rhythm and pressure reactions during exercise stress in elderly patients with arterial hypertension associated with ischemic heart disease**

G.M. Khrystoforova, L.M. Yena

**SUMMARY.** The group of patients (n=60) with arterial hypertension and concomitant ischemic heart disease were examined for undergoing antihypertensive and anti-ischemic therapy. The stable blood pressure was recorded after treatment. Of them 30 patients additionally prescribed the drug, Trimetazidin, while 30 other patients (control group) remained basic treatment. Circadian blood pressure rhythm and pressure reactions under exercise stress were followed. It has been shown that additional administration of the drugs with metabolic action potentiates efficacy of hemodynamic therapy, normalizes circadian arterial blood pressure rhythms and reduces pressure reactions under exercise stress.

**Key words:** arterial hypertension, ischemic heart disease, trimetazidin, circadian blood pressure rhythms, exercise stress.

**Адрес для переписки:**

Анна Михайловна Христофорова

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

04114, Киев, ул. Вышгородская, 67

УДК 612.82-005:616.152.21

**О.В. Коркушко, С.М. Кузнецова, Ф.В. Юрченко, Е.Д. Осьмак**

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

# Возрастные особенности церебральной гемодинамики в условиях нормобарической гипоксии по данным реоэнцефалографического исследования и ультразвукового дуплексного сканирования

## АННОТАЦИЯ

Изучены особенности церебральной гемодинамики в условиях изокапнической нормобарической гипоксии со сниженным содержанием кислорода (12% O<sub>2</sub> и 88% N<sub>2</sub>) в течение 20 мин у 11 молодых (20–29 лет) и 11 пожилых (60–74 года) практически здоровых людей. Установлено, что более выраженный сосудистый ответ (централизация кровообращения) как защитная реакция в условиях гипоксии наблюдается у людей пожилого возраста. Централизация кровообращения проявляется в виде повышения кровотока в сосудах вертебробазилярного бассейна, в зоне перфузии которых находятся стволовые структуры головного мозга с располагающимися там жизненно важными центрами.

## Ключевые слова:

церебральная гемодинамика, реоэнцефалография (РЕГ), ультразвуковое дуплексное сканирование, гипоксия, старение.

Как известно, в условиях недостаточного кислородного обеспечения организма, больше всего страдает головной мозг, так как он утилизирует 20–25% потребляемого организмом кислорода [2–5, 22]. Кровоснабжение мозга характеризуется наличием оптимального режима, обеспечивающего в процессе жизнедеятельности непрерывное и своевременное пополнение его энергетических затрат. Это достигается последовательным включением ряда факторов, приводящих в действие механизмы саморегуляции мозгового кровообращения [8, 11, 13, 14, 28]. Однако при старении регуляция кровообращения головного мозга нарушается, что особенно проявляется при экстремальных состояниях, таких как гипоксия и гипоксические состояния, присущие заболеваниям сердечно-сосудистой, бронхолегочной системы [1, 19–21, 26, 27].

Анализ литературных данных показал, что снижение деятельности ЦНС при старении связано не только со снижением мозгового кровотока, но и с развитием энергетической недостаточности нейронов головного мозга [13–15, 17, 22, 25]. Установлено, что при старении

неравномерно изменяется активность ключевых ферментов энергетического обмена, формируются различные соотношения между биологическими циклами [25, 32, 33]. При этом, как отмечает В.В. Фролькис (1991), для поддержания энергетического гомеостаза в старости необходимо включение клеточного и нейрогуморального механизма адаптации [12, 16, 18, 22, 25, 29, 35]. При старении в мозге наряду со снижением тканевого дыхания, уменьшается и скорость гликолитического фосфорилирования, на 25% содержание глюкозы, в результате чего на 32% снижается содержание АТФ [24, 36]. Снижение активности Na, K-АТФазы, особенно микросомальной фракции, приводит к нарушению энергетического обмена функций нейрона. Все это является одной из причин высокой чувствительности ЦНС к гипоксическим состояниям в старости [25, 34, 36, 37]. Структурная перестройка ЦНС в условиях гипоксии приводит к активации биосинтеза нуклеиновых кислот и белка в нейронах и глиальных клетках головного мозга, происходят гипертрофия нейронов дыхательного центра и активация

ферментов, увеличивается количество митохондрий и протяженность активных синаптических контактов [15, 25, 32, 38].

В эксперименте на животных с живленными электродами в мозг было показано, что наиболее чувствительными к снижению кислорода являются лобная кора, гиппокамп и гипоталамус. Это, возможно, и есть зоны начального действия гипоксии [23]. Однако возрастные особенности реакции церебрального кровообращения в различных отделах головного мозга у людей на гипоксическое воздействие не изучались.

### Материалы и методы исследования

Обследованы 11 молодых (20–29 лет) и 11 пожилых (60–74 года) практически здоровых людей. При отборе исключали патологию сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной и других систем организма, что могло бы повлиять на результаты исследования. Участие было добровольным и по письменному согласию. Все пациенты предварительно были ознакомлены с методикой обследования, и с ними был проведен тренинг. Это позволило им адаптироваться к проведению гипоксической пробы. Данное клиническое исследование проводили в соответствии с законодательством Украины и принципами Хельсинкской декларации.

До начала исследования оценивали психический статус людей с помощью опросника MMSE (Mini Mental State Examination). Этот тест дал возможность исключить людей с когнитивными нарушениями, которые не соответствуют возрастным нормативам, разработанным в Институте геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины.

Для определения психологических личностных особенностей пациентов использовали тест Айзенка. Такой подход позволил создать репрезентативные группы, которые, в основном, не различались по состоянию психических функций.

Состояние изокапнической нормобарической гипоксии вызывали вдыханием газовой смеси со сниженным содержанием кислорода (12% O<sub>2</sub> и 88% N<sub>2</sub>) в течение 20 мин. Сатурацию крови (SpO<sub>2</sub>) непрерывно регистрировали с помощью монитора «ЮМ-300» («ЮТАС», Украина) пульсоксиметрическим методом.

Для изучения мозгового кровообращения применяли ультразвуковое дуплексное сканирование экстра- и интракраниальных сосудов каротидного и вертебробазиллярного бассейнов на приборе Sonosite Micromaxx Portable Ultrasound Machine (SonoSite, США), а также реографическим методом с помощью аппаратно-программного комплекса «REGINA 2002» (Украина). Оба исследования проводили в исходном состоянии в условиях дыхания воздухом и при гипоксической пробе в условиях дыхания гипоксической газовой смесью с 12% содержанием кислорода.

Ультразвуковое дуплексное сканирование экстра- и интракраниальных сосудов каротидного и вертебробазиллярного бассейнов в настоящее время является одной из наиболее информативных и современных методик

оценки церебрального кровотока, выявления атеросклеротических, патологических и гемодинамических изменений, а также признаков вазоспазма и изменения сосудистого тонуса [7].

В данной работе целью ультразвукового исследования артериальной системы головного мозга на экстра- и интракраниальном уровне было получение информации о состоянии магистральных артерий головы (МАГ). Исследование экстракраниального отдела: общей сонной (ОСА), внутренней сонной (ВСА), позвоночной (ПА) артерий проводили при помощи линейного датчика, работающего в частотном диапазоне 7,5 МГц. Анализ данных в В-режиме позволял получить количественную оценку следующих параметров: внутрисосудистый диаметр сосуда, толщина комплекса «интима-медиа», степень нарушения проходимости сосуда (при обнаружении атеросклеротических бляшек пациентов исключали из исследования). Величину внутрисосудистого диаметра измеряли между внутренними поверхностями интимы по передней и задней стенке исследуемого сосуда (относительно поверхности ультразвукового датчика). Для минимизации ошибки измерения внутрисосудистого диаметра сканирование производили под углом, близким к 90°.

Измерение толщины комплекса «интима-медиа» в ОСА проводили в стандартном месте проксимальнее бифуркации (на 1–1,5 см) по задней (по отношению к датчику) стенке артерии, что соответствует расстоянию между внутренней (по отношению к просвету сосуда) поверхностью интимы и наружной (по отношению к адвенции) поверхностью меди. Оценивали также состояние комплекса «интима-медиа»: степень дифференцировки на слои, форма поверхности, изменение экзогенности, наличие патологических утолщений [24].

При исследовании в спектральном доплеровском режиме возможно получение объективной количественной информации о наличии и характере изменения показателей локальной и системной гемодинамики.

Оценивали количественные (линейные) параметры кровотока головного мозга [30]: линейную систолическую скорость кровотока (ЛССК), которая характеризует амплитуду систолического пика; линейную диастолическую скорость кровотока (ЛДСК), отражающую амплитуду диастолического пика; индекс периферического сопротивления (Pi) – отражающий уровень периферического сопротивления кровотоку дистальнее исследуемого отрезка.

Методика транскраниального дуплексного сканирования включает исследование кровотока в крупных интракраниальных артериях (передняя (ПМА), средняя (СМА) и задняя (ЗМА) мозговая артерии, базилярная артерия (БА), позвоночные артерии (ПА) в сегменте V4) с использованием эффекта Доплера [39, 40]. Транскраниальное дуплексное сканирование проводится векторным (секторным) датчиком, генерирующим импульсные колебания с частотой 1–2,5 МГц (2 МГц). Оценивали такие показатели, как ЛССК, ЛДСК, индексы Pi и Ri (пульсационный) [31].

Метод реографии основан на регистрации изменений суммарной электропроводности, обусловленных пульсовыми колебаниями кровенаполнения участка мозга, расположенного между электродами с высокочастотным током по фронтастоидальному отведению. Мозговое кровообращение оценивали по реосистолическому (РИ), диастолическому (ДСИ) и дикротическому (ДКИ) индексам, максимальной скорости быстрого и медленного кровенаполнения, коэффициенту асимметрии. Важным является также и то, что реоэнцефалография позволяет изучить эластичность сосудов, определить сосудистый тонус церебральных сосудов и состояние венозного оттока по форме пульсового сигнала, выявить межполушарную асимметрию по форме волны.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft, USA). Рассчитывались средние значения показателей ( $M$ ), их ошибки ( $m$ ), коэффициент корреляции ( $r$ ). Все изученные показатели имели нормальное распределение и поэтому были использованы параметрические статистические процедуры. Различия средних величин показателей в изученных группах оценивали по критерию Стьюдента. Достоверными считались различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Как видно из представленных данных (табл. 1), исходное состояние церебрального кровотока в группе лиц молодого возраста соответствует возрастной норме. В то же время при оценке показателей церебральной гемодинамики у пожилых людей отмечен несколько сниженный кровоток в сосудах вертебробазиллярного бассейна, что

можно объяснить изменениями в структурах, формирующих «канал позвоночной артерии» в сегменте V2.

По форме РЭГ-волна в исходном состоянии у молодых людей характеризовалась заостренной вершиной, хорошо выраженной инцизурой и следующим за ней дикротическим зубцом, который расположен в средней трети нисходящей части волны. Характеризуя РЭГ-волну у пожилых людей, можно отметить сглаживание вершины кривой, инцизуры и дикротического зубца, а также снижение амплитуды волны. Все эти изменения РЭГ характеризуют сниженный церебральный кровоток у людей пожилого возраста в исходном состоянии в отличие от молодых людей. Необходимо отметить, что асимметрия кровообращения у обследованных молодых и пожилых людей была незначительной – коэффициент асимметрии не превышал 10%.

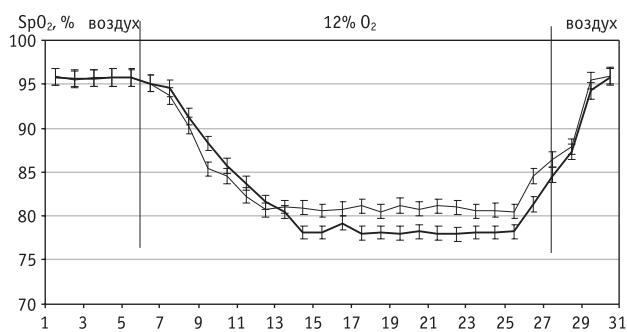
Оценивая влияния гипоксической смеси на организм, следует отметить, что гипоксическое воздействие приводило к снижению сатурации как в группе молодых, так и в группе пожилых обследованных (рисунок). Однако степень выраженности артериальной гипоксемии в обеих группах пациентов была различной. У людей пожилого возраста сдвиги сатурации в ответ на гипоксическое воздействие были более значительными, чем у молодых.

Оценка влияния гипоксической смеси на функциональное состояние церебрального кровотока выявила следующие возрастные различия. Так, у лиц молодого возраста наблюдалась тенденция усиления кровотока только в каротидных сосудах (обеих СМА), однако эти изменения были статистически недостоверными (табл. 1). В то же время характер изменений, возникших в условиях гипоксии у людей пожилого возраста, отличался от

Таблица 1  
Влияние дыхания 12% O<sub>2</sub> в течение 20 мин у молодых и пожилых людей на ЛССК в сосудах каротидного и вертебробазиллярного бассейнов, диаметр ОСА и ПА ( $M \pm m$ )

| Показатель        | Молодые люди |             |                          |             | Пожилые люди            |                         |                           |                          |
|-------------------|--------------|-------------|--------------------------|-------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|--------------------------|
|                   | Исход        |             | Гипоксия                 |             | Исход                   |                         | Гипоксия                  |                          |
|                   | D            | S           | D                        | S           | D                       | S                       | D                         | S                        |
| ЛССК по ОСА, см/с | 111,84±2,02  | 113,84±3,37 | 103,28±2,49              | 113,36±2,54 | 76,49±1,54 <sup>#</sup> | 73,86±1,93 <sup>#</sup> | 80,07±2,18 <sup>#</sup>   | 78,73±2,02 <sup>#</sup>  |
| ЛССК по ВСА, см/с | 106,22±2,27  | 100,92±3,65 | 107,10±2,65              | 97,20±3,36  | 72,74±2,56 <sup>#</sup> | 68,70±2,32 <sup>#</sup> | 74,10±2,18 <sup>#</sup>   | 72,92±1,92 <sup>#</sup>  |
| ЛССК по ПА, см/с  | 56,60±2,22   | 57,66±2,33  | 51,39±2,35               | 57,94±1,85  | 40,41±1,28 <sup>#</sup> | 42,56±1,18 <sup>#</sup> | 45,60±1,70 <sup>#</sup>   | 46,01±1,30 <sup>#</sup>  |
| ЛССК по СМА, см/с | 121,57±4,21  | 123,31±2,65 | 133,04±2,02 <sup>*</sup> | 134,64±4,48 | 85,68±2,50 <sup>#</sup> | 81,58±2,40 <sup>#</sup> | 101,25±4,21 <sup>*#</sup> | 99,08±5,26 <sup>*#</sup> |
| ЛССК по БА, см/с  | 73,38±2,44   |             | 76,58±2,09               |             | 54,44±1,91 <sup>#</sup> |                         | 67,93±2,36 <sup>*#</sup>  |                          |
| Диаметр ОСА, мм   | 5,2±0,89     | 5,09±0,39   | 5,39±0,56                | 5,48±0,45   | 5,47±0,11               | 5,50±0,12               | 5,68±0,12                 | 5,85±0,14                |
| Диаметр ПА, мм    | 2,61±0,77    | 3,04±0,23   | 2,81±0,21                | 3,30±0,16   | 2,79±0,10               | 3,03±0,11               | 2,89±0,11                 | 2,95±0,12                |

**Примечания:** \* – различия достоверны по сравнению с исходом,  $p < 0,05$ ; # – различия достоверны по сравнению с молодыми людьми,  $p < 0,05$ . ОСА – общая сонная артерия; ВСА – внутренняя сонная артерия; ПА – позвоночная артерия; СМА – среднемозговая артерия; БА – базилярная артерия.



**Рисунок.** Динамика сатурации крови при дыхании 12% O<sub>2</sub> в течение 20 мин у молодых (тонкая линия) и пожилых (толстая линия) людей

молодых: на фоне статистически достоверного роста кровотока (увеличение ЛССК) в сосудах каротидного бассейна (правой и левой СМА), отмечалось увеличение кровотока и в сосудах вертебробазилярного бассейна (в ПА с двух сторон и ОСА) (см. табл. 1). На наш взгляд, эти изменения, вероятно, связаны как с активацией в условиях гипоксии симпатoadренальной системы и высвобождением катехоламинов, так и с быстрым и значительным накоплением в ткани мозга метаболитов с сосудорасширяющим эффектом: аденозина, простаглицлина, кининов и других веществ. Они, как известно, препятствуют реализации вазоконстрикторного действия катехоламинов, а также обеспечивают расширение артериол и увеличение кровоснабжения корковых структур мозга в условиях гипоксии [35]. С другой стороны, возрастные особенности можно объяснить также исходно сниженным кровотоком в сосудах вертебробазилярного бассейна, в зоне перфузии которых находятся стволовые структуры головного мозга с располагающимися там жизненно важными центрами. Поэтому, как результат защитной реакции, в условиях гипоксии происходит более выраженный сосудистый ответ в этом бассейне.

Реакция мозгового кровотока по данным РЭГ в ответ на гипоксическое воздействие у людей молодого возраста имела тенденцию к повышению, однако была статис-

тически незначимой. У них отмечалось некоторое снижение дикротического индекса, который характеризует сопротивление в области мелких артерий исследуемого участка ткани (табл. 2). Снижение у молодых людей дикротического индекса в ответ на гипоксический стресс является следствием расширения мелких артерий мозга. На наш взгляд, выявленные изменения направлены на улучшение притока крови к мозгу. В то же время у пожилых людей гипоксический стресс приводил к усилению церебрального кровотока как результат защитной реакции – централизации гемодинамики. Об этом свидетельствуют достоверные сдвиги реосистолического индекса в ответ на гипоксию у людей пожилого возраста (см. табл. 2). Уменьшение дикротического индекса отражает снижение сопротивления мелких артерий мозга. При этом наблюдалось повышение диастолического индекса, что свидетельствует об ухудшении оттока крови от головного мозга. Наблюдаемые особенности, скорее всего, обусловлены недостаточностью компенсаторных резервов регуляции мозгового кровообращения и сосудистого тонуса у пожилых людей. Подобные изменения можно расценить как централизацию гемодинамики в условиях недостаточного кислородного обеспечения организма у пожилых людей [12, 17, 19]. Централизация гемодинамики является универсальной защитной реакцией организма, в частности ЦНС, в условиях недостатка кислорода [6, 9, 10]. Физиологический смысл этой реакции заключается в защите жизненно важных органов, прежде всего головного мозга и сердца, от кислородного голодания за счет периферии. Рассматривая причину более выраженных изменений умственных и психомоторных функций у пожилых людей при гипоксии, можно предположить, что централизация гемодинамики в этих условиях, а она выступает одним из компенсаторных механизмов, направленных на поддержание оптимальных функций жизненно важных органов (в частности, головного мозга), является недостаточной. Об этом может свидетельствовать тот факт, что у пожилых людей в силу морфофункциональных изменений сосудистой

**Влияние дыхания 12% O<sub>2</sub> в течение 20 мин на состояние церебральной гемодинамики по данным РЭГ у молодых и пожилых людей (M±m)** Таблица 2

| Показатель | Исход                     |                           | Гипоксия                |                         |
|------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------|-------------------------|
|            | Молодые                   |                           |                         |                         |
|            | D                         | S                         | D                       | S                       |
| РИ         | 1,120±0,019               | 1,122±0,017               | 1,273±0,027             | 1,289±0,015             |
| ДКИ        | 27,39±1,67                | 24,45±2,76                | 26,14±1,83              | 21,14±2,75              |
| ДСИ        | 19,44±2,61                | 22,59±2,72                | 21,33±2,65              | 23,17±2,57              |
|            | Пожилые                   |                           |                         |                         |
| РИ         | 0,672±0,011* <sup>#</sup> | 0,680±0,008* <sup>#</sup> | 1,262±0,022*            | 1,455±0,079*            |
| ДКИ        | 57,31±2,10 <sup>#</sup>   | 57,41±1,34 <sup>#</sup>   | 45,42±1,36 <sup>#</sup> | 45,28±1,48 <sup>#</sup> |
| ДСИ        | 41,11±2,21 <sup>#</sup>   | 40,21±2,10 <sup>#</sup>   | 47,32±1,15 <sup>#</sup> | 46,82±1,22 <sup>#</sup> |

**Примечания:** \* – различия достоверны по сравнению с исходом,  $p < 0,05$ ; # – различия достоверны по сравнению с молодыми людьми,  $p < 0,05$ . РИ – реосистолический индекс; ДКИ – дикротический индекс; ДСИ – диастолический индекс.

системы кровоснабжение головного мозга уже снижено по сравнению с молодыми. Недостаточность централизации гемодинамики в условиях гипоксии в пожилом возрасте была показана также в исследованиях сотрудников Института геронтологии НАМН Украины [12, 19].

При проведении реоэнцефалографии было важно провести скрининговое исследование как в условиях гипоксии, так и в условиях дыхания воздухом и доказать, что такой метод оценки состояния мозгового кровообращения, хотя и является суммарным, все же может быть использован для оценки реакции на стрессовые ситуации и оценить особенности централизации гемодинамики в целом. В то же время методика транскраниального дуплексного сканирования дала возможность отследить особенности централизации гемодинамики локально. Увеличение мозгового кровотока в условиях гипоксии было направлено больше в зоны ЦНС, где расположены жизненно важные центры. Сохранение активности мозговых структур в условиях гипоксии сопровождается активацией как механизмов, отвечающих за перераспределение крови во всем организме, так и механизмов, перераспределяющих большее количество крови к участкам, которые регулируются почти полностью автономно – зона кровоснабжения среднемозговой артерии [11].

### Выводы

1. У людей пожилого возраста снижен мозговой кровоток по сравнению с молодыми людьми. Это свидетельствует о сниженном резерве и несовершенной саморегуляции церебральной гемодинамики в пожилом возрасте.

2. Нормобарическое гипоксическое воздействие в течение 20 мин у пожилых людей, в отличие от молодых, приводит к увеличению кровотока головного мозга, что отражает централизацию гемодинамики в условиях недостаточного кислородного обеспечения организма. Такие изменения следует рассматривать как компенсаторную реакцию на гипоксемию.

3. Более выраженный сосудистый ответ, как защитная реакция в условиях гипоксии, проявляется в виде повышения кровотока в сосудах вертебробазилярного бассейна, в зоне перфузии которых находятся стволовые структуры головного мозга с находящимися там жизненно важными центрами. При этом у пожилых людей отмечена недостаточность интрацеребральных и внецеребральных механизмов саморегуляции для поддержания оптимального гомеостаза и функционирования головного мозга в условиях гипоксии в целом.

### Список литературы

- Агаджанян Н.А. Горы и резистентность организма [Текст] / Н.А. Агаджанян, М.М. Миррахимов. – М.: Наука, 1970. – 182 с.
- Агаджанян Н.А. Организм и газовая среда обитания [Текст] / Н.А. Агаджанян. – М.: Медицина, 1972. – 248 с.
- Адаптация к периодической гипоксии в терапии и профилактике [Текст] / Ф.З. Меерсон [и др.]. – М.: Наука, 1989. – 70 с.
- Бельченко Л.А. Адаптация человека и животных к гипоксии разного происхождения [Текст] / Л.А. Бельченко // Сорос. образоват. журн. – 2001. – Т. 7, № 7. – С. 33–39.
- Бехтерева Н.П. Здоровый и больной мозг человека [Текст] / Н.П. Бехтерева. – Л.: Наука, 1988. – 262 с.
- Влияние моделирования условий горного климата на общую и регионарную вентиляцию легких [Текст] / В.А. Березовский [и др.] // Кислородное голодание и способы коррекции гипоксии: сб. науч. ст. – К.: Наук. думка, 1990. – С. 68–75.
- Губский Л.В. Диагностика острых нарушений мозгового кровообращения методами компьютерной и магнитно-резонансной томографии [Текст] / Л.В. Губский, Н.А. Шамапов // Medicum Consilium. – 2003. – Т. 5, № 5. – С. 23–29.
- Демченко И.Т. Кровоснабжение бодрствующего мозга [Текст] / И.Т. Демченко. – Л.: Наука, 2007. – 174 с.
- Закощиков К.Ф. Гипокситерапия – «Горный воздух» [Текст] / К.Ф. Закощиков, С.О. Катин. – М.: Бумажная галерея, 2002. – 64 с.
- Игнатенко Г.А. Современные возможности адаптационной медицины [Текст] / Г.А. Игнатенко // Здоров'я України [Електронний ресурс]. – 2008. – Режим доступа: <http://health-ua.com/articles/2798.html>. – Дата доступа: 15.04.2013.
- Клоссовский Б.Н. Циркуляция крови в мозге [Текст] / М., 1951. – С. 356.
- Коркушко О.В. Возрастные особенности церебральной гемодинамики при психоэмоциональном стрессовом воздействии в условиях гипоксии [Текст] / О.В. Коркушко, Е.Д. Осьмак, Э.О. Асанов // Кровообіг і гемостаз. – 2012. – № 1–2. – С. 119–127.
- Корсунская Л.Л. Визуализация возрастных изменений головного мозга [Текст] / Л.Л. Корсунская, В.В. Кузнецов // Крымский терапевт. журн. – 2004. – № 1. – С. 42–48.
- Маньковский Н.Б. Возрастные изменения регионарного мозгового кровотока [Текст] / Н.Б. Маньковский, В.Г. Лизогуб // Врач. дело. – 1976. – № 10. – С. 89–93.
- Маньковский Н.Б. Старение и нервная система [Текст] / Н.Б. Маньковский, А.Я. Минц. – Киев: Здоров'я, 1972. – 278 с.
- Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации [Текст] / Ф.З. Меерсон. – М.: Нурокс Medical, 1993. – 331 с.
- Минц А.Я. Мозговое кровообращение и некоторые показатели функционального состояния мозга при старении [Текст] / А.Я. Минц, А.А. Литвиненко, Н.Ю. Бачинская // Журн. невропатологии и психиатрии. – 1985. – Т. 85, № 9. – С. 1374–1378.
- Михалкина Н.И. Реакция неспецифического иммунитета на действие гипоксии [Текст] / Н.И. Михалкина, Е.Г. Закрешев // Материалы VII Всероссийского симпозиума «Эколого-физиологические проблемы адаптации». – М., 1994. – С. 187.

19. Особенности реакции сердечно-сосудистой системы на гипоксию у пожилых людей с физиологическим и ускоренным старением [Текст] / О.В. Коркушко, А.В. Писарук, Н.Д. Чеботарев, Э.О. Асанов // Кровообіг и гемостаз. – 2009. – № 1–2. – С. 94–100.
20. Плахатнюк В.И. Изучение устойчивости организма человека к умеренной гипоксии [Текст] / В.И. Плахатнюк, М.П. Вавилов // Использование газовых гипоксических смесей для оптимизации лучевой терапии злокачественных новообразований: [сб. ст.] – Обнинск, 1984. – С. 85–87.
21. Состояние центрального звена регуляции дыхания у людей до и после воздействия прерывистой нормобарической гипоксии [Текст] / М.И. Левашов [и др.] // Физиол. журн. – 1996. – Т. 42, № 3–4. – С. 19–20.
22. Фролькис В.В. Старение мозга [Текст] / В.В. Фролькис. – Л.: Наука, 1991. – 227 с.
23. Шмидт-Нильсен К. Физиология животных: приспособление и среда: в 2 кн. [Текст] / К. Шмидт-Нильсен. – М.: Мир, 1982. – Т. 1. – 414 с.
24. Этиология и патогенетические механизмы медленного атеросклероза [Текст] / [Григорова И.А., Григоров Б.И., Погорелов В.Н. и др.]. – Харьков, 1997. – 37 с.
25. Age related differences in volumes of subcortical nuclei, brain matter, and cerebrospinal fluid in healthy men as measured with magnetic resonance imaging [Text] / D.G.M. Murphy, C. DeCarli, M.B. Schapiro et al. // Arch. Neurol. – 1992. – Vol. 49. – P. 839–845.
26. Bedi M. Role of cardiovascular reactivity to mental stress in predicting future hypertension [Text] / M. Bedi, V.P. Varshney, R. Babbar // Clin. Exp. Hypertens. – 2000. – 22, № 1. – P. 1–22.
27. Cardiovascular and sympathoadrenal responses to mental stress: a study of sensory intake and rejection reactions [Text] / U. Freyschuss, J. Fagius, B.G. Wallin et al. // Acta phisiol. scand. – 1990. – Vol. 139, № 1. – P. 173–183.
28. Conversion of ischemic brain tissue into infarction increases with age [Text] / H. Ay, W.J. Koroshetz, M. Vangel et al. // Stroke. – 2005. – Vol. 36. – P. 2632–2636.
29. Intermittent hypobaric hypoxia stimulates erythropoiesis and improves aerobic capacity [Text] / F.A. Rodriguez [et al.] // Med. Sci. Sports Exerc. – 1999. – Vol. 31, № 2. – P. 264–268.
30. Felberg R.A. Screening for intracranial stenosis with transcranial Doppler: the accuracy of mean flow velocity threshold [Text] / R.A. Felberg, I. Christou // J. Neuroimaging. – 2002. – Vol. 12. – P. 9–14.
31. Gao S. Novel observation of the characteristics of real-time genesis of thromboembolism in middle cerebral artery stenosis detected by transcranial Doppler [Text] / S. Gao // J. Neuroimaging. – 2002. – Vol. 12. – P. 196.
32. Katschinski D.M. Is there a molecular connection between hypoxia and aging? [Text] / D.M. Katschinski // Exp. Geront. – 2006. – Vol. 41, № 5. – P. 482–484.
33. Kitaev M.I. Effects of hypoxic hypoxia on development of atherosclerosis in rabbits [Text] / M.I. Kitaev, K.A. Aitbaev, V.T. Liamtsev // Aviakosm. Ecol. Med. – 1999. – Vol. 33, № 5. – P. 54–57.
34. Meerson F.Z. Differences in adaptive stabilization of structures in response to stress and hypoxia relate with the accumulation of hsp 70 isoforms [Text] / F.Z. Meerson, I.Yu. Malyshev, A.V. Zamotirsky // Mol. Cell. Biochem. – 1992. – Vol. 111. – P. 87–95.
35. Odio M. Age-related adaptation of pituitary-adrenocortical responses to stress [Text] / M. Odio, A. Brodish // Neuroendocrinology. – 1989. – Vol. 49, № 4. – P. 382–388.
36. Physiologic neuroendocrine arousal by mental arithmetic stress test in healthy subjects [Text] / K. Ushiyama, T. Ogawa, M. Ishii et al. // Amer. J. Cardiol. – 1991. – Vol. 67, № 1. – P. 101–103.
37. Powell F. L. Physiologic effects of intermittent normobaric hypoxia [Text] / F.L. Powell, N. Garcia // High Alt Med Biol. – 2000. – Vol. 1, № 2. – P. 125–136.
38. Raininko R. The normal brain stem from infancy to old age. A morphometric MRI study [Text] / R. Raininko, T. Autti, S.I. Vanhanen // Am. J. Neuroradiol. – 2000. – Vol. 36. – P. 364–368.
39. Samuels O.B. A standardized method for measuring intracranial stenosis [Text] / O.B. Samuels, G.J. Joseph // Am. J. Neuroradiol. – 2000. – Vol. 21. – P. 1488–1493.
40. Yield of Transcranial Doppler in acute cerebral ischemia [Text] / A.V. Alexandrov, A.M. Demchuk, T.H. Wein [et al.] // Stroke. – 1999. – Vol. 30. – P. 1604–1609.

### **Вікові особливості церебральної гемодинаміки в умовах нормобаричної гіпоксії по даним реоенцефалографічного дослідження і ультразвукового дуплексного сканування**

О.В. Коркушко, С.М. Кузнєцова, Ф.В. Юрченко, Є.Д. Осьмак

**РЕЗЮМЕ.** Вивчено особливості церебральної гемодинаміки в умовах ізокапнічної нормобаричної гіпоксії зі зниженим вмістом кисню (12% O<sub>2</sub> і 88% N<sub>2</sub>) протягом 20 хв у практично здорових 11 молодих (20–29 років) і 11 людей похилого віку (60–74 роки). Встановлено, що більш виражена судинна відповідь (централізація кровообігу) як захисна реакція в умовах гіпоксії спостерігається у людей похилого віку. Централізація кровообігу проявляється у вигляді підвищення кровотоку в судинах вертебробазиллярного басейну, в зоні перфузії яких знаходяться стовлові структури головного мозку з життєво важливими центрами.

**Ключові слова:** церебральна гемодинаміка, реоенцефалографія (РЕГ), ультразвукове дуплексне сканування, гіпоксія, старіння.

**Age-related characteristics of cerebral hemodynamics in normobaric hypoxia: rheoencephalography and duplex ultrasonography data**

O.V. Korkushko, S.M. Kuznetsova, F.V. Yurchenko, E.D. Osmak

**SUMMARY.** This work aimed to study cerebral hemodynamics in normobaric isocapnic hypoxia with reduced oxygen concentration (12% O<sub>2</sub> and 88% N<sub>2</sub>) during 20 minutes in essentially healthy young (n=20, 20–29 years) and elderly people (n=11, 60–74 years). There was a more pronounced vascular response (blood flow centralization) as a defensive reaction to hypoxia observed in the elderly. Circulation centralization manifested itself in the increased blood flow along vertebrobasilar basin (VBB) vessels, specifically in the zone of perfused brain stem structures, with the vital centers.

**Key words:** cerebral hemodynamics, rheoencephalography, ultrasound duplex scanning, hypoxia, aging.

**Адрес для переписки:**

Евгений Дмитриевич Осьмак

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

04114, Киев, ул. Вышгородская, 67

## НОВИНИ

### Психологический стресс чаще вызывает ишемию миокарда, чем физическая нагрузка

Широко известно, что психологический стресс, наряду с физической нагрузкой, способен вызвать ишемию миокарда у лиц с коронарными заболеваниями. Однако распространенность этого явления на сегодняшний день остается под вопросом.

В научной работе, недавно опубликованной в «Journal of the American College of Cardiology», доктор Вей Джианг и соавторы представили результаты анализа исследования REMIT, направленного на изучение влияния эсциталопрама на ишемию миокарда. В данном анализе ученые сконцентрировали внимание на распространенности ишемии, вызванной стрессом и физической нагрузкой.

Выборка состояла из 400 взрослых мужчин и женщин в возрасте старше 21 года с установленным заболеванием коронарных артерий (стеноз коронарных артерий  $\geq 70\%$  по данным ангиографии; инфаркт миокарда в анамнезе; реваскуляризационные оперативные вмешательства). 290 пациентов прошли необходимые тесты. Стресс-тест состоял из трех частей, включая проведение арифметических операций и индуцирование эмоциональных реакций, после чего у пациентов определяли наличие ишемических изменений (редукции фракции выброса левого желудочка на  $\geq 8\%$ ;

снижение или подъем сегмента ST на  $\geq 1$  мм как минимум в двух отведениях; нарушение кинетики стенки сердца). Также проводили тредмил-тест.

Как показали результаты, ишемия, спровоцированная психологическим стрессом, возникла у большего числа пациентов, чем после физической нагрузки (43,5 и 33,8% соответственно). Из всей выборки она отсутствовала у 46,6% больных, а у 23,8% ее наблюдали как после стресс-теста, так и тредмил-теста.

Также стресс-тест способствовал более частому возникновению нарушений в кинетике стенок сердца и снижению фракции выброса левого желудочка на  $\geq 8\%$ , чем физическая нагрузка (36,21 и 21,6%; 18,05 и 4,96% соответственно).

Более склонны к возникновению ишемии после психологического стресса были женщины (относительный риск (ОР) 1,88; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,04–3,42;  $p=0,04$ ), лица, не состоявшие в браке (ОР 1,99; 95% ДИ 1,19–3,36;  $p=0,009$ ), и пациенты, проживающие одни (ОР 2,24; 95% ДИ 1,19–4,20;  $p=0,01$ ). Однако мультивариантный анализ не подтвердил этой взаимосвязи вследствие наличия внутренней корреляции данных переменных.

Дополнительный анализ продемонстрировал, что у холостяков, в сравнении с женатыми мужчинами, риск ишемии после психологичес-

кого стресса был повышен в 2,57 раза. Это же сравнение показало повышение риска возникновения ишемии у незамужних женщин в 1,82 раза. Ишемия после физической нагрузки чаще возникала у пациентов, ранее прошедших реваскуляризационное оперативное вмешательство и имеющих более низкий индекс массы тела.

В выводах ученые отмечают, что ишемия вследствие психологического стресса является более распространенным явлением, чем предполагалось ранее. При использовании таких критериев, как снижение фракции выброса левого желудочка на  $\geq 8\%$  и нарушения кинетики стенки сердца, ишемия после психологического стресса возникла у почти половины пациентов со стабильным заболеванием коронарных артерий, что значимо выше, чем после тредмил-теста. При этом у женщин ишемия после психологического стресса возникала значимо чаще, чем у мужчин. Кроме того, проживание в браке в большей мере являлось протекторным фактором у мужчин, нежели у женщин. В дальнейшем, как подчеркивает исследовательская группа, необходимо более детально изучить механизмы, лежащие в основе ишемии, индуцированной психологическим стрессом, а также факторы, защищающие от ее возникновения.

Jiand W. et al. (2013), J. Am. Coll. Cardiol.

УДК 616.72-007.23-02:616.15:[612.014.462.9+532.135]

О.В. Синяченко, А.К. Павлюченко, Л.В. Лукашенко, П.О. Синяченко

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

# Физико-химические свойства крови при офтальмопатиях у больных с артритом

## АННОТАЦИЯ

Офтальмопатии (увеит, склерит, кератит, конъюнктивит, глаукома, катаракта) диагностированы у 37% больных с ревматоидным, реактивным хламидийным, псориатическим, ювенильным идиопатическим артритами и анкилозирующим спондилитом. Поражение глаз сопровождается повышением объемной вязкости и модуля вязкоэластичности сыворотки крови на фоне уменьшения времени релаксации, причем влияние отдельных офтальмопатий на адсорбционно-реологические свойства крови имеет свои особенности, а перечисленные физико-химические факторы участвуют в патогенетических построениях заболеваний глаз при воспалительных болезнях суставов.

## Ключевые слова:

артриты, офтальмопатии, кровь, адсорбция, реология.

В течение последнего времени на основе изучения физико-химических адсорбционно-реологических свойств сыворотки крови (АРСК) в интегральном виде быстро и точно можно получить информацию в контексте дифференциальной диагностики различных болезней суставов, оценки степени активности патологического процесса и тяжести костно-деструктивных артикулярных изменений [3, 4]. Продemonстрирована клиничко-прогностическая значимость нарушений АРСК при ревматоидном артрите (РА), псориатическом (ПА), реактивном хламидийном (РХА), ювенильном идиопатическом (ЮИА) и анкилозирующем спондилоартрите (АС) [1, 4, 6].

К очень частым внесуставным (системным) проявлениям перечисленных заболеваний опорно-двигательного аппарата относятся различные офтальмопатии [12, 20]. Среди всех обследованных пациентов со вторичным увеитом при артритах на долю серонегативных спондилоартропатий (РХА, ПА, АС) приходится 31% случаев, а РА – 18% [14, 19]. Помимо воспаления сосудистой оболочки глаза, офтальмии у таких больных могут протекать в виде склерита, кератита, катаракты, глаукомы и конъюнктивита [10, 13, 16].

Как считают А. Fonollosa, А. Adan [11], А. Zurutuza et al. [22], патология глаз при артритах является очень актуальной и сложной ревматологической и офтальмологической медицинской проблемой, а, по мнению В. Nölle et al. [18], поражение органа зрения может быть первым признаком начинающихся воспалительных болезней локomotorного аппарата, еще до суставного дебюта заболеваний.

Как известно, в развитии болезней глаз, не связанных с артритами, немаловажное значение отводится нарушениям АРСК [2]. Целью и задачами данной работы стали оценка отдельных физико-химических параметров АРСК при наличии и отсутствии офтальмий (увеита, склерита, кератита, глаукомы, катаракты, конъюнктивита) и их патогенетическая значимость у больных РА, ЮИА, РХА, ПА и АС.

## Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 448 больных, страдающих хроническими воспалительными болезнями суставов, среди которых было 133 с РА (25 мужчин и 98 женщин) в возрасте {45,7-[34,4+57,5]} лет, 61 ребенок с ЮИА (22 мальчика и 39 девочек) в возрасте {9,6-[6,1+13,1]} лет, 99 пациентов с РХА (52 мужчины и 47 женщин) в возрасте {32,4-[22,0+42,8]} лет, 76 – с ПА (31 мужчина и 45 женщин) в возрасте {41,5-[32,0+51,0]} лет и 79 – с АС (75 мужчин и 4 женщины) в возрасте {38,3-[26,9+49,7]} лет. Длительность заболевания в перечисленных группах составляла {9,5-[1,8+17,2]} лет, {4,6-[2,1+7,1]} лет, {3,8-[0,1+8,5]} лет, {11,5-[2,5+20,5]} лет, {11,4-[4,0+18,8]} лет. Полиартрит констатирован соответственно в 99, 80, 75, 70 и 53% наблюдений, высокая степень активности патологического процесса – в 30, 28, 26, 20, 28%, III–IV рентгенологические стадии РА, ЮИА и ПА диагностированы в 44, 33 и 20% случаев.

Пациентам выполняли рентгенологическое («Multix-Compact-Siemens») и ультразвуковое («Envisor-Philips») исследование периферических суставов, крестцово-

подвздошных сочленений и позвоночника, а также двухэнергетическую рентгенологическую остеоденситометрию проксимального отдела бедренной кости («QDR-4500-Delphi-Hologic»). Исследовали остроту зрения (фороптер «MaXxiline-Schwind»), офтальморефракцию (авторефрактометр «TR-3000-Tomey»), внутриглазное давление (пневмотонометр «AT-555-Reichert»), поля зрения (анализатор «Humphrey-Field-Analyzer-C. Zeiss»), проводили кератопахиметрию (пахиметр «AL-1000-Tomey»), кератотопографию (компьютерный кератотопограф «TMS-3-Tomey»), биомикроскопию и офтальмоскопию (щелевая лампа «Haag-Streit-Bern-900»).

Офтальмопатии выявлены у 20% больных РА, у 29% – АС, у 39% – ЮИА, у 41% – ПА и у 63% – РХА, а частота глаукомы, кератита, склерита, катаракты, конъюнктивита и увеита соответственно составила 7, 9, 9, 10, 17 и 24%. Увеит и конъюнктивит более свойственны РХА, склерит – АС, кератит и катаракта – ПА, глаукома – ЮИА.

Межфазную тензиореометрию сыворотки крови проводили с использованием компьютерных аппаратов «ADSA-Toronto» и «PAT2-Sinterface». Изучали модуль вязкоэластичности ( $\epsilon$ ), статическое поверхностное натяжение ( $\sigma$ ), время релаксации ( $\tau$ ), угол наклона ( $\lambda$ ) и фазовый угол тензиореограмм ( $\phi$ ). С помощью ротационного вискозиметра «Low Shear-30» исследовали объемную вязкость ( $\eta$ ) сыворотки крови. В качестве контрольной группы обследованы 52 практически здоровых человека разных возрастных групп.

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, корреляционного, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы «Microsoft Excel» и «Statistica-Stat-Soft»). Оценивали средние значения ( $M$ ), стандартные отклонения ( $SD$ ) и ошибки ( $m$ ), коэффициенты корреляции, критерии дисперсии, Стьюдента ( $t$ ), Уилкоксона–Рэо и достоверность статистических показателей ( $p$ ).

### Результаты исследования и их обсуждение

По нашим данным, при воспалительных заболеваниях суставов, по сравнению со здоровыми людьми, наблюдается достоверное повышение  $\eta$  на 69%,  $\sigma$  на 14% и  $\phi$  на 20%, что отмечается ( $>M+SD$  больных) соответственно у

18, 7 и 19% от числа обследованных пациентов. По данным многофакторного анализа Уилкоксона–Рэо на интегральное состояние АРСК влияют нозологические формы артрита, распространенность суставного синдрома, степень активности заболевания, наличие офтальмопатии и количество заболеваний глаз у одного больного. Как свидетельствует однофакторный дисперсионный анализ, с наличием офтальмопатии тесно связаны показатели  $\eta$  и  $\epsilon$ .

Как видно из табл. 1, при наличии офтальмопатии обнаруживается достоверное повышение  $\eta$  на 25%,  $\epsilon$  на 10% при уменьшении  $\tau$  на 6%. Изменения таких показателей (больше или меньше  $M \pm SD$  больных с артритом) соответственно выявляются в 15, 16 и 19% наблюдений глазной патологии. Необходимо отметить, что если параметры  $\epsilon$ ,  $\tau$ ,  $\lambda$  и  $\phi$  у больных без офтальмии статистически не отличаются от аналогичных в группе здоровых людей, то уже все без исключения показатели у пациентов с болезнями глаз разнятся от контрольных значений.

По данным многофакторного дисперсионного анализа Уилкоксона–Рэо, наличие офтальмопатий оказывает высокодостоверное воздействие на интегральное состояние АРСК. Сказанное в полной мере касается и отдельных вариантов глазной патологии. Все без исключения офтальмии воздействуют на отдельные показатели АРСК, что демонстрирует ANOVA. Обращает на себя внимание наибольшая зависимость от поражений глаз вязкозных свойств сыворотки крови. Считающиеся близкими по клиническим проявлениям и патогенезу склерит и кератит имеют свои особенности: в первом случае имеет место дисперсионная связь лишь с  $\phi$ , тогда как во втором именно со всеми другими показателями АРСК –  $\epsilon$ ,  $\sigma$ ,  $\tau$  и  $\lambda$ . У больных с патологией глаз показатели  $\eta$  тесно связаны с общей степенью активности заболевания, о чем свидетельствует дисперсионный и корреляционный анализ. Согласно увеличению продолжительности офтальмопатии возрастают значения  $\tau$ .

В случаях воспаления сосудистой оболочки глаз обнаруживается достоверное повышение  $\eta$  на 24%,  $\epsilon$  на 12% при уменьшении  $\tau$  на 8%. Изменения таких показателей соответственно выявляются в 14, 17 и 20% случаев увеита. Склерит при воспалительных заболеваниях суставов характеризуется более высокими (соответственно на 14 и

Таблица 1

Показатели АРСК у больных артритом с офтальмией и без таковой ( $M \pm SD \pm m$ )

| Показатель АРСК                                  | Группа больных артритом |                          | Отличия |        |
|--------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|---------|--------|
|                                                  | с офтальмией<br>(n=167) | без офтальмии<br>(n=281) | t       | p      |
| $\eta$ , мПа·с                                   | 2,5±0,67±0,05           | 2,0±0,53±0,03            | 7,49    | <0,001 |
| $\epsilon$ , мН/м                                | 26,1±7,21±0,56          | 23,7±6,90±0,41           | 3,53    | 0,001  |
| $\sigma$ , мН/м                                  | 48,4±19,96±1,55         | 48,9±20,71±1,24          | 0,29    | 0,774  |
| $\tau$ , с                                       | 103,5±29,84±2,31        | 110,7±31,66±1,89         | 2,38    | 0,019  |
| $\lambda$ , мН/м <sup>-1</sup> ·с <sup>1/2</sup> | 15,3±7,65±0,59          | 16,2±6,88±0,41           | 1,27    | 0,204  |
| $\phi$ , мН/м <sup>-1</sup> ·с <sup>1/2</sup>    | 182,3±83,79±6,48        | 166,8±78,67±4,69         | 1,96    | 0,051  |

18%) показателями  $\eta$  и  $\phi$  на фоне уменьшения  $\tau$  на 8%. Среди пациентов с таким вариантом офтальмии сдвиги этих параметров АРСК соответственно констатированы в 24, 12 и 21% случаев. Для кератита типично повышение на 29%, на 21%  $\epsilon$  и на 19%  $\phi$ , что отмечается в 15, 26 и 21% случаев. У больных с глаукомой увеличиваются на 18% и 19% значения  $\eta$  и  $\epsilon$  (в 17% и 23% наблюдений). Катаракта протекает с аналогичными нарушениями АРСК:  $\eta$  достоверно возрастает на 1/3, а  $\epsilon$  на 1/6, причем такие изменения АРСК отмечаются у 17% и 22% обследованных с катарактой. Конъюнктивит сопровождается повышением вязкозных свойств сыворотки крови на 19% при уменьшении релаксационных на 10%, что отмечено у 17% и 20% больных.

Степень направленности и достоверность изменений показателей АРСК при разных вариантах офтальмопатии у больных с воспалительными болезнями суставов представлены в табл. 2. Повышение  $\eta$  сыворотки крови характерно для всех форм глазной патологии и фактически гипервязкий синдром является основным и обязательным фактором в патогенетических построениях офтальмии при артритах. Повышение вязкоэластичных свойств сыворотки крови наблюдаются при развитии увеита, кератита, глаукомы и катаракты, а снижение релаксационных – в случаях увеита, склерита и конъюнктивита. Если увеличение параметров  $\sigma$  характерно только для пациентов, страдающих склеритом, то  $\phi$  – лишь для больных кератитом. На наш взгляд, высокие значения или межфазной поверхностной активности ( $\sigma$ ), или значений  $\phi$  можно использовать для диагностики склерита и кератита.

Таблица 2

**Достоверность изменений отдельных параметров АРСК при артритах с офтальмопатиями по сравнению с показателями у больных без поражения глаз**

| Офтальмопатия | Показатель АРСК |            |          |        |           |        |
|---------------|-----------------|------------|----------|--------|-----------|--------|
|               | $\eta$          | $\epsilon$ | $\sigma$ | $\tau$ | $\lambda$ | $\phi$ |
| Увеит         | ↑               | ↑          | –        | ↓      | –         | –      |
| Склерит       | ↑               | –          | ↑        | ↓      | –         | –      |
| Кератит       | ↑               | ↑          | –        | –      | –         | ↑      |
| Глаукома      | ↑               | ↑          | –        | –      | –         | –      |
| Катаракта     | ↑               | ↑          | –        | –      | –         | –      |
| Конъюнктивит  | ↑               | –          | –        | ↓      | –         | –      |

**Примечание:** ↑ увеличение показателя, ↓ уменьшение показателя, – отсутствие изменений показателя.

В патогенезе офтальмопатий при воспалительных болезнях суставов низкие значения  $\tau$  определяют развитие конъюнктивита, а высокие параметры  $\phi$  – кератита. От повышенных показателей вязкости и вязкоэластичности сыворотки крови при артритах зависит число офтальмий у одного больного, о чем свидетельствует выполненный ANOVA.

При РА развитие патологии глаз достоверно влияют  $\eta$ ,  $\epsilon$ ,  $\sigma$ ,  $\lambda$  и  $\phi$ . Число разных офтальмопатий на одного

больного у пациентов с РА зависит от вязких, вязкоупругих и межфазноактивных свойств сыворотки крови. АРСК не влияют на формирование склерита и конъюнктивита при РА и только релаксационные свойства данной биологической жидкости не участвуют в возникновении офтальмопатий. В свою очередь, увеит, кератит и катаракта связаны с  $\eta$ , увеит, кератит, катаракта и глаукома – с  $\epsilon$  и  $\phi$ , лишь увеит и катаракта – с  $\sigma$ . Как свидетельствует однофакторный дисперсионный анализ, на клинический вариант течения увеита оказывает воздействие  $\eta$ , на распространенность воспаления сосудистой оболочки глаза –  $\sigma$ , на зрелость катаракты –  $\phi$ . У больных ЮИА развитие офтальмопатий во многом обусловлено показателями  $\eta$  и  $\phi$  сыворотки крови. Среди всех изученных физико-химических параметров у детей с идиопатическим артритом только гипервязкость крови определяет возникновение офтальмопатий, да и то лишь увеита, глаукомы и катаракты. Распространенность воспаления сосудистой оболочки глаза тесно связана с  $\eta$ , форма увеита – с  $\lambda$ , зрелость катаракты – с  $\tau$ . При РХА развитие и число офтальмопатий у одного больного зависят от вязкозных характеристик сыворотки крови. На возникновение увеита влияют  $\eta$  и  $\tau$ , склерита –  $\eta$  и  $\sigma$ , глаукомы и конъюнктивита – только  $\eta$ , кератита – лишь  $\tau$ . Необходимо отметить, что при РХА на вариант катаракты и ее зрелость оказывает достоверное воздействие  $\epsilon$ . С вязкозными свойствами сыворотки крови связаны развитие патологии глаз и число разных офтальмопатий у одного пациента, страдающего ПА. Показатели  $\eta$  определяют возникновение увеита, склерита, кератита, глаукомы и катаракты, а значения межфазной поверхностной равновесной активности сыворотки крови – конъюнктивита. Следует подчеркнуть, что при ПА клинический вариант склерита определяет  $\lambda$ , а катаракты –  $\sigma$ . Развитие тех или иных офтальмий при АС обусловлено вязкими и вязкоэластичными свойствами сыворотки крови, причем, если формирование увеита, склерита и катаракты определяет  $\eta$ , то кератита, глаукомы и конъюнктивита –  $\epsilon$ . От вязкозных свойств крови зависят распространенность увеита, вариант склерита и зрелость катаракты.

В заключение отметим, что такой параметр АРСК, как  $\eta$ , самым тесным образом связан с эндотелиальной функцией сосудов, процессами вазоконстрикции/вазодилатации [9]. Нарушения вязкозных свойств сыворотки крови оказывают влияние на состояние эндотелиального гликокаликса [17] и сочетаются с изменениями эластичных (упругих) свойств сосудистой стенки [8]. Существуют прямые корреляционные связи жесткости сосудов с параметрами [15].

Нами ранее установлено [5], что  $\eta$  и  $\sigma$  у здоровых людей обратно коррелируют с содержанием в крови вазоконстриктора эндотелина-1, а  $\epsilon$  – с концентрацией вазодилатора простациклина. Подчеркнем, что эти показатели эндотелиальной функции сосудов во многом определяют развитие и тяжесть течения увеита и конъюнктивита [7, 21]. Следовательно, у больных артритом изменения таких показателей АРСК, как  $\eta$  и  $\sigma$ , могут стать предикторами формирования офтальмопатий.

## Выводы

1. Офтальмопатии (увеит, склерит, кератит, конъюнктивит, глаукома, катаракта) диагностированы более чем у 1/3 от числа больных РА, ЮИА, РХА, ПА и АС.

2. Поражение глаз при воспалительных болезнях суставов сопровождается повышением  $\eta$  и  $\epsilon$  сыворотки крови на фоне уменьшения  $\tau$ .

3. Влияние отдельных офтальмопатий на АРСК имеет свои особенности, а перечисленные физико-химические факторы участвуют в патогенезе заболеваний глаз при артритах.

4. Полученные данные позволят в будущем разработать надежные прогностические критерии в отношении офтальмопатии при РА, ЮИА, РХА, ПА и АС, усовершенствовать медицинскую технологию лечения отдельной патологии глаз путем коррекции изменений АРСК.

## Список литературы

- Брыжата Ю.О. Адсорбционно-реологические свойства сыворотки крови при артритах / Ю.О. Брыжата, Л.В. Лукашенко, О.В. Синяченко, Г.А. Гончар // Міжнарод. вісн. мед. – 2011. – Т. 4, № 1–2. – С. 17–20.
- Думанский Ю.В. (ред.) Физико-химические адсорбционно-реологические исследования в медицине / Ю.В. Думанский. – Донецк: Донеччина, 2011. – 385 с.
- Казаков В.Н. Физико-химические свойства биологических жидкостей в ревматологии / В.Н. Казаков, О.В. Синяченко, Г.А. Игнатенко [и др.]. – Донецк: Донеччина, 2003. – 279 с.
- Синяченко О.В. Адсорбционно-реологические свойства биологических жидкостей в ревматологии / О.В. Синяченко. – Донецк: Донеччина, 2011. – 286 с.
- Синяченко О.В. Адсорбционно-реологические свойства сыворотки крови здоровых людей / О.В. Синяченко, Л.В. Лукашенко, Л.Л. Челпан [и др.] // Кровообіг і гемостаз. – 2012. – Т. 35–36, № 1–2. – С. 103–107.
- Синяченко О.В. Изменения реологических свойств сыворотки крови при псориатическом артрите / О.В. Синяченко, О.В. Делятин // Укр. ревматол. журн. – 2012. – Т. 47, № 1. – С. 30–34.
- Agrawal R. Current concepts and future directions in the pathogenesis and management of non infectious uveitis // Eye. – 2012. – Vol. 9, N 5. – P. 45–48.
- 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.
- Baskurt O.K. In vivo correlates of altered blood rheology / J.K. Baskurt // Biorheology. – 2008. – Vol. 45, N 6. – P. 629–638.
- El Maghraoui A. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: prevalence, characteristics and therapeutic implications / A. El Maghraoui // Eur. J. Intern. Med. – 2011. – Vol. 22, N 6. – P. 554–560.
- Fonollosa A. Uveitis: a multidisciplinary approach / A. Fonollosa, A. Adan // Arch. Soc. Esp. Oftalmol. – 2011. – Vol. 86, N 12. – P. 393–394.
- Jakob E. Uveitis subtypes in a german interdisciplinary uveitis center – a nalysis of 1916 patients / E. Jakob, M.S. Reuland, F. Mackensen, N. Harsch // J. Rheumatol. – 2009. – Vol. 36, N 1. – P. 127–136.
- Kaliterna D.M. Spondyloarthritides – clinical features / D.M. Kaliterna // Reumatizam. – 2011. – Vol. 58, N 2. – P. 51–53.
- Lee S.Y. Retrospective study on the effects of immunosuppressive therapy in uveitis associated with rheumatic diseases in Korea / S.Y. Lee, W.T. Chung, W.J. Jung, S.W. Lee // Rheumatol. Int. – 2011. – Vol. 24, N 12. – P. 77–83.
- Martin E.M. Ultrasound-induced contraction of the carotid artery in vitro / E.M. Martin, F.A. Duck, R.E. Ellis, C.P. Winlove // Ultrasound. Med. Biol. – 2010. – Vol. 36, N 1. – P. 166–172.
- Morović-Vergles J. Extra-articular manifestations of seronegative spondyloarthritides / J. Morović-Vergles, M.I. Culo // Reumatizam. – 2011. – Vol. 58, N 2. – P. 54–56.
- 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.
- Nölle B. Typical questions from the rheumatologist to the ophthalmologist and cooperating radiologist / B. Nölle, M. Both, M. Heller, J.B. Roeder // Z. Rheumatol. – 2008. – Vol. 67, N 5. – P. 360–371.
- Rosenbaum J.T. Spondyloarthritis: the eyes have it: uveitis in patients with spondyloarthritis / J.T. Rosenbaum, H.L. Rosenzweig // Nat. Rev. Rheumatol. – 2012. – Vol. 8, N 5. – P. 249–250.
- Sampaio-Barros P.D. Epidemiology of spondyloarthritis in Brazil / P.D. Sampaio-Barros // Am. J. Med. Sci. – 2011. – Vol. 341, N 4. – P. 287–288.
- Tasso R., Ilengo C., Quarto R., Cancedda R. Mesenchymal stem cells induce functionally active T-regulatory lymphocytes in a paracrine fashion and ameliorate experimental autoimmune uveitis // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2012. – Vol. 53, N 2. – P. 786–793.
- Zurutuza A. Bilateral posterior scleritis / A. Zurutuza, J. Andonegui, L. Berástegui, N. Arruti // An. Sist. Sanit. Navar. – 2011. – Vol. 34, N 2. – P. 313–315.

**Фізико-хімічні властивості крові при офтальмопатіях у хворих на артрит**

О.В. Синяченко, А.К. Павлюченко, Л.В. Лукашенко, П.О. Синяченко

**РЕЗЮМЕ.** Офтальмопатії (увеїт, склерит, кератит, кон'юнктивіт, глаукома, катаракта) діагностовано в 37% хворих на ревматоїдний, реактивний хламідійний, псоріатичний, ювенільний ідіопатичний артрит та анкілозівний спондиліт. Ураження очей супроводжується підвищенням об'ємної в'язкості й модуля в'язкоеластичності сироватки крові на тлі зменшення часу релаксації, причому вплив окремих офтальмопатій на адсорбційно-реологічні властивості крові має свої особливості, а перераховані фізико-хімічні чинники беруть участь у патогенетичних побудовах захворювань очей при запальних хворобах суглобів.

**Ключові слова:** артрити, офтальмопатії, кров, адсорбція, реологія.

**Physico-chemical properties of the blood at oculopathy in patients with arthritis**

O.V. Syniachenko, A.K. Pavlyuchenko, L.V. Lukashenko, P.O. Syniachenko

**SUMMARY.** Oculopathies (uveitis, scleritis, keratitis, conjunctivitis, glaucoma and cataract) were diagnosed in 37% of patients suffering from rheumatoid, reactive chlamidia, psoriatic and juvenile idiopathic arthritis and ankylosing spondylitis. Eye injuries are accompanied with increase of volume viscosity and elastic viscosity module of the blood serum against a background of lesser time of the relaxation. Of note, effects of separate oculopathies on adsorption-reological properties of the blood show their own characteristics. The above-listed physical and chemical factors are involved in the nosotropic construction of eye diseases at inflammatory illnesses of the joints.

**Key words:** arthritis, ophthalmopathy, blood, adsorption, rheology.

**Адрес для переписки:**Андрей Константинович Павлюченко  
83003, Донецк, просп. Ильича, 16

## НОВИНИ

**Изменения на ЭКГ при применении антидепрессантов**

Как известно, фатальные аритмии, включая пируэтную тахикардию, могут возникать вследствие пролонгации желудочковой реполяризации, вызванной применением различных препаратов. На рынке присутствует достаточно большое количество лекарственных средств, которые потенциально могут удлинять интервал  $Q-T$ , снижая тем самым выживаемость пациентов. Таким эффектом, по данным научных исследований, обладают некоторые антидепрессанты, однако эта информация нуждается в дополнительном подтверждении.

Доктор Виктор Кастро и соавторы в своей новой научной работе, опубликованной в январе 2013 г. в журнале «British Medical Journal», изучали влияние различных антидепрессантов на длительность желудочковой реполяризации (в виде интервала  $Q-T$ ). Данные о пациентах получены из медицинских записей клиник США, вхо-

дящих в «Partners HealthCare system». Спектр изучаемых препаратов включал циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин, амитриптилин, бупропион, дулоксетин, мirtазапин, нортриптилин, венлафаксин и опиоид метадон. Для первичного анализа отбирали пациентов, принимавших один или более из указанных препаратов и прошедших электрокардиографическое исследование в период не менее 14, но не более 90 дней после начала применения препарата.

Всего критериям включения соответствовали 38 397 пациентов. Удлинение интервала  $Q-T$  отмечали у 20,4% лиц из всей выборки. Доза препарата была значимым предиктором пролонгации  $Q-T$  при применении циталопрама ( $p < 0,01$ ), эсциталопрама ( $p < 0,001$ ) и амитриптилина ( $p < 0,001$ ). Как и ожидалось, метадон также был ассоциирован с удлинением  $Q-T$  ( $p < 0,001$ ). Повышение дозы бупропиона достоверно укорачивало  $Q-T$  ( $p < 0,05$ ).

Значимым предиктором увеличения времени  $Q-T$  было повышение дозы циталопрама с 10 до 20 мг и с 40 до 60 мг, эсциталопрама – с 5 до 10 мг и с 10 до 20 мг, амитриптилина – с 10 до 20 мг и с 25 до 50 мг. У 13,1% пациентов группы циталопрама при нормальном исходном  $Q-T$  регистрировали этот интервал за пределами нормы при повышении дозы.

Как отмечают авторы, в данной работе такие антидепрессанты, как эсциталопрам, циталопрам и амитриптилин при повышении дозы достоверно увеличивали интервал  $Q-T$ . Однако величина эффекта в данном случае была малой, и процент пациентов с  $Q-T$  за пределами нормы был схожий при приеме различных антидепрессантов. Также, в отличие от других подобных работ, ученые не выявили дозозависимого укорочения  $Q-T$  при приеме мirtазапина и подтвердили этот эффект у бупропиона.

Castro V.M. et al. (2013), BMJ

УДК 616.12-008.331.1:615.22+615.27

Н.Я. Доценко, С.С. Боев, И.А. Шехунова, Л.В. Герасименко, В.О. Дедова

ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

# Изменение качества жизни больных с артериальной гипертензией и признаками недифференцированной дисплазии соединительной ткани в процессе лечения

## АННОТАЦИЯ

Проведено определение качества жизни (КЖ) у 55 взрослых пациентов с артериальной гипертензией (АГ). Из них 20 пациентов с АГ без недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) получали только стандартную антигипертензивную терапию (1-я группа), а 17 пациентов с АГ без НДСТ (2-я группа) и 18 больных с АГ и НДСТ (3-я группа) дополнительно получали Кардиоаргинин-Здоровье (10 дней внутривенно капельно по 5,0 мл в сутки, затем 10 дней в сиропе по 7,5 мл в день). КЖ оценивали с помощью EuroQol-5D до и через 3 мес после лечения.

Пониженное восприятие здоровья по шкале EuroQol-5D отмечали чаще у больных 3-й группы за счет увеличения тревоги/депрессии. У больных 1-й и 2-й групп было более выраженным ощущение боли/дискомфорта. Через 3 мес после стационарного лечения зафиксировано наиболее выраженное улучшение показателей КЖ в группах, которые получали Кардиоаргинин-Здоровье. Так, во 2-й группе выявлена положительная динамика по всем шкалам, а в 3-й группе – по шкалам «передвижение», «активность» и «тревога/депрессия».

## Ключевые слова:

*артериальная гипертензия, качество жизни, недифференцированная дисплазия соединительной ткани.*

Согласно определению ВОЗ здоровье – это состоянием полного физического, душевного и социального благополучия, а не только отсутствием болезней и физических дефектов. Качество жизни (КЖ) – это интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования индивидуума, основанная на его субъективном восприятии [10]. Определение КЖ отражает изменение восприятия жизни при заболевании, его лечении и чаще используется в тесной связи с определением здоровья.

Актуальность оценки КЖ у больных с артериальной гипертензией (АГ) обусловлена широкой распространенностью данной патологии, ее влиянием на физическое, моральное и социальное состояние пациента, возникновением грустных мыслей о «бренности бытия», проявлением неблагоприятных эффектов проводимого лечения. Так, более низким показателям КЖ больных с АГ характерно угнетенное, подавленное настроение, фиксация

внимания на состоянии своего здоровья [1, 2, 6, 12, 15]. Выявлено благоприятное влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на работоспособность, физическую и психическую активность таких пациентов [2, 12, 15]. Показано, что диуретики ухудшают соматический статус, усиливая слабость, сонливость, головокружение. Антагонисты кальция улучшают эмоциональное состояние, социальную адаптацию и психологический статус больных с АГ [2, 12, 14]. Установлена существенная зависимость эффективности антигипертензивных средств от экономических, социальных и психологических составляющих КЖ у больных с АГ [7, 11, 12].

Вопрос о КЖ лиц с признаками недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) изучен недостаточно [3, 5]. Педиатры отмечают снижение КЖ за счет синдрома вегетативной дисфункции у детей с признаками НДСТ. Есть данные, что у взрослых с признаками НДСТ интегральный показатель здоровья ниже,

хотя показатели КЖ находятся в интервале нормальных величин. Среди лиц с признаками НДСТ снижены общее восприятие здоровья, социальная активность и психическое здоровье по сравнению с пациентами без НДСТ [5].

Цель исследования: определить уровень КЖ у взрослых пациентов с АГ, в том числе с фенотипическими и висцеральными признаками НДСТ, а также изучить возможность применения шкал оценки КЖ для оценки эффективности лечения.

### Материалы и методы исследования

Обследованы 55 больных с эссенциальной АГ I–II стадии, 2–3 степени повышения артериального давления (АД), высокого и очень высокого риска (35 женщин, 20 мужчин, средний возраст  $47,35 \pm 0,7$  года). Из них у 18 пациентов диагностирована НДСТ согласно российским рекомендациям «Наследственные нарушения соединительной ткани» (2009) [8]. Критериями исключения были наличие эндокринной патологии, ишемической болезни сердца, хронической болезни почек, ожирения 3–4 степени, вторичной АГ. Длительность АГ у пациентов в среднем составила  $8,94 \pm 0,66$  года. Пациенты получали антигипертензивное лечение согласно рекомендациями Украинской ассоциации кардиологов (2011).

После первичного обследования больные были разделены на 3 группы в зависимости от получаемого лечения. 20 пациентов с АГ без признаков НДСТ (1-я группа) получали только стандартную антигипертензивную терапию. 17 пациентов с АГ без признаков НДСТ (2-я группа) и 18 больных с АГ и признаками НДСТ (3-я группа) дополнительно получали препарат Кардиоаргинин-Здоровье производства ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье». Кардиоаргинин-Здоровье в течение 10 дней вводили внутривенно капельно по 5 мл раз в сутки на 100 мл 5% раствора глюкозы. Затем переходили на пероральный прием препарата в виде сиропа в дневной дозе 7,5 мл в течение 10 дней.

КЖ оценивали с помощью недавно обновленного опросника авторитетной Европейской организации, занимающейся исследованием КЖ – EuroQol-5D (European Quality of Life Questionnaire) до и спустя 3 месяца после лечения [13]. Опросник состоит из двух частей. Первая базовая часть предназначена для оценки состояния здоровья индивидуума по 5 компонентам, отражающим: под-

вижность (передвижение в пространстве), а также самообслуживание, активность в повседневной жизни, наличие боли/дискомфорта и тревоги/депрессии. Каждый компонент оценивался по 3 уровням в зависимости от степени выраженности показателя (отсутствие, умеренная и выраженная проблема). Важно, что анкеты заполняли сами пациенты. Вторая часть опросника представляет собой визуально-аналоговую шкалу (ВАШ), которая является градуированной линейкой, где «0» означает самое плохое, а «100» – самое хорошее состояние здоровья. Эта часть опросника предназначена для индивидуальной количественной самооценки общего состояния здоровья.

### Результаты исследования и их обсуждение

Результаты анкетирования до начала лечения представлены в таблице. Оценивая абсолютные величины полученных показателей, можно констатировать низкую их величину по шкалам «передвижение» и «активность в повседневной жизни», что соответствует минимальному уровню проблем в этом направлении. По шкале «самообслуживание» вообще получен «0», что и должно быть, учитывая возраст пациентов и отсутствие осложнений АГ. И наоборот – величины показателей по шкалам «боль/дискомфорт» и «тревога/депрессия» составляют более 60%, что можно трактовать так: именно параметры этих шкал оказывают негативное влияние на КЖ у обследованных больных с АГ. Такие показатели тоже являются ожидаемыми, поскольку именно повышенный уровень тревожности заставляет пациентов госпитализироваться по поводу АГ. Высокий уровень тревожности также является базисом, приводящим к снижению порога болевой чувствительности. При этом не надо забывать и про явления гипертензивной энцефалопатии.

Представленные данные демонстрируют различия показателей КЖ в зависимости от наличия признаков НДСТ. Так, выраженная степень ощущения боли/дискомфорта регистрируется только у больных с АГ без признаков НДСТ. И наоборот, ощущения тревоги/депрессии выраженной степени наблюдались только у лиц с АГ и признаками НДСТ.

По шкале ВАШ пациенты без признаков НДСТ оценили свое состояние здоровья более высоко – на  $75,0 \pm 2,6$  балла, а при наличии признаков НДСТ – на  $68,0 \pm 2,5$  балла, что статистически существенно ( $p=0,05$ ).

Показатели КЖ больных с АГ до начала лечения

Таблица

| Компонент состояния здоровья    | Больные с АГ без признаков НДСТ (n=37) |                         | Больные с АГ и признаками НДСТ (n=18) |                         |
|---------------------------------|----------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|-------------------------|
|                                 | Умеренные нарушения, %                 | Выраженные нарушения, % | Умеренные нарушения, %                | Выраженные нарушения, % |
| Передвижение                    | 16,2                                   | 0                       | 11,1                                  | 0                       |
| Самообслуживание                | 0                                      | 0                       | 0                                     | 0                       |
| Активность в повседневной жизни | 24,3                                   | 0                       | 27,8                                  | 0                       |
| Боль/дискомфорт                 | 70,2                                   | 8,1                     | 61,1                                  | 0                       |
| Тревога/депрессия               | 62,1                                   | 0                       | 61,1                                  | 11,1                    |

Спустя 3 мес пациенты с АГ без признаков НДСТ отметили улучшение КЖ по сравнению с исходными данными (рис. 1). Параметры шкалы «самообслуживание» не изменились (остались на уровне «0») и поэтому не включены в рис. 1. Зарегистрирована положительная динамика по всем шкалам, в наибольшей степени по шкале «боль/дискомфорт», поскольку у пациентов исчезли выраженные проявления ( $p < 0,01$  для обеих групп). Также обращает на себя внимание положительная динамика по шкале «тревога/депрессия», хотя умеренные симптомы все равно отмечают более половины больных. В целом следует констатировать, что пациенты 2-й группы (с АГ без признаков НДСТ, которые получали дополнительно Кардиоаргинин-Здоровье) демонстрируют более выраженную положительную динамику по всем шкалам.

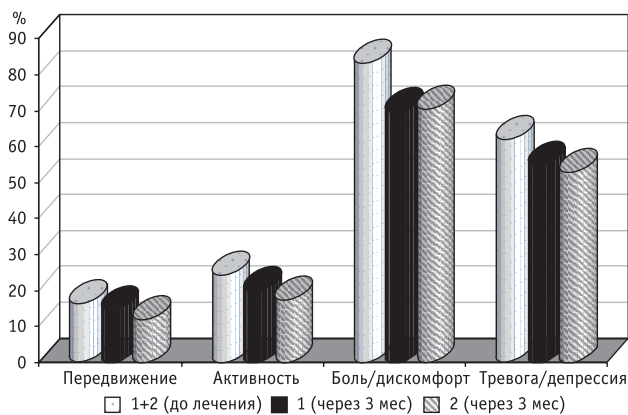


Рис. 1. Изменение компонентов КЖ у обследованных больных 1-й и 2-й групп до и после лечения

Анкетирование пациентов 3 группы (с АГ и признаками НДСТ, получавших дополнительно Кардиоаргинин-Здоровье), проведенное через 3 мес лечения также продемонстрировало положительную динамику (рис. 2). Исключение составила шкала «боль/дискомфорт», пока-

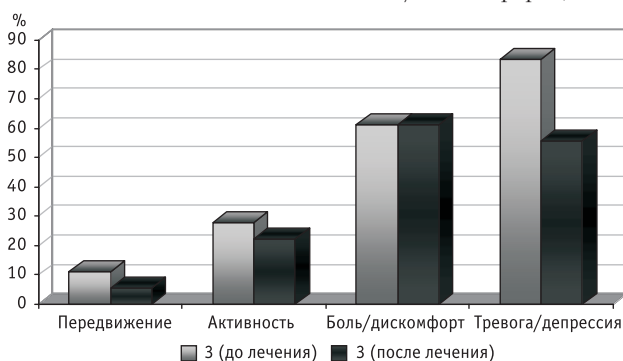


Рис. 2. Изменение КЖ у больных 3-й группы до и после лечения

затели которой практически не изменились по сравнению с исходными. И наоборот, показатели шкалы «тревога/депрессия» существенно снизились ( $p < 0,01$ ) за счет того, что исчезли выраженные проявления.

Через 3 мес свое состояние здоровья по шкале ВАШ опрошенные пациенты оценили следующим образом: в 1-й группе – на  $79,0 \pm 2,8$  балла, во 2-й группе – на  $85,0 \pm 2,8$  балла (различие относительно исходных данных

высоко достоверно –  $p = 0,01$ , между группами разница не достигает статистически достоверной величины,  $p > 0,05$ ), а в 3-й группе – на  $74,0 \pm 2,6$  балла ( $p = 0,05$  относительно исходного уровня, относительно 2-й группы после лечения –  $p < 0,01$ ).

К настоящему времени предложено немало тестов для оценки КЖ при АГ, например SF-36, RAND-36, SPQR, Health Status Index, General Perceived Health scale. Большинство из них громоздки, включают много вопросов, что может приводить к ошибкам при заполнении. Кроме того, вопросы этих тестов достаточно сложны для понимания и требуют немало времени для заполнения, например, опросник SPQR содержит 240 вопросов и рассчитан на заполнение в течение 4 ч. Следует также отметить, что в клинической практике трудно применять шкалы, которые должен заполнять медработник.

Общей тенденцией в медицине последнего времени является упрощение диагностических процедур с сохранением диагностической ценности. Наиболее ярким примером может служить широко известная нагрузочная проба с 6-минутной ходьбой. Отличием примененной нами шкалы является ее универсальность, простота в заполнении и трактовке, заполнение самим пациентом, отсутствие сложных вопросов.

При поверхностном взгляде может показаться, что полученные показатели мало отличаются спустя 3 мес наблюдения. Это объясняется тем, что КЖ не может быстро меняться в терапевтической кардиологии. Важно, что различия ряда показателей достигают достоверно значимой величины.

Хотим привлечь внимание к еще одному аспекту выбора тестов КЖ – их чувствительности. В настоящее время основным критерием эффективности лечения АГ является степень контроля АД. Но, на наш взгляд, КЖ является сравнимым по ценности критерием эффективности лечения. Как уже отмечалось выше, не все больные АГ ощущают повышение АД, но большинство оценивает проводимую терапию по основным показателям КЖ – вольно или невольно. И примененный нами опросник КЖ позволил зафиксировать значимые изменения КЖ всего за 3 мес наблюдения.

Подлежит обсуждению еще один вопрос: может ли такой препарат, как Кардиоаргинин-Здоровье, являющийся дополнительным по современным стандартам, существенно влиять на показатели КЖ? Во-первых, и в аннотации к данному средству указано, и нами ранее показано [4], что он способствует нормализации АД. Однако спектр действия в соответствии с аннотацией намного шире, чем только воздействие на АД. И именно эти эффекты препарата Кардиоаргинин-Здоровье, которые нам удалось зафиксировать.

Во-вторых, установлено, что основой неблагоприятных клинических эффектов НДСТ является так называемая митохондриальная недостаточность [3, 9]. Препараты метаболической направленности действия существенно уменьшают проявления последней, поэтому Кардиоаргинин-Здоровье можно считать препаратом выбора при лечении больных с АГ [4].

## Висновки

1. Среди лиц с АГ и НДСТ пониженное восприятие здоровья, оцененное по шкале EuroQol-5D, встречалось чаще, чем у больных с АГ без признаков НДСТ. Наибольшее влияние на снижение КЖ оказывало ощущение тревоги/депрессии. И наоборот, по сравнению с пациентами без признаков НДСТ у них меньше выражено ощущение боли/дискомфорта.

2. Через 3 мес после стационарного лечения зафиксировано улучшение показателей КЖ, наиболее выраженное в группах, которые в дополнение к базисной терапии получали препарат Кардиоаргинин-Здоровье, достигающее по ряду шкал статистически значимой величины.

## Список литературы

1. Айвазян Т.А. Исследование качества жизни больных гипертонической болезнью / Т.А. Айвазян, В.П. Зайцев // Кардиология. – 1989. – № 9. – С. 43–46.
2. Гельцер Б.И. Современные подходы к оценке качества жизни кардиологических больных / Б.И. Гельцер, М.В. Фрисман // Кардиология. – 2002. – № 9. – С. 4–9.
3. Кадурина Т.И. Дисплазия соединительной ткани / Т.И. Кадурина, В.Н. Горбунова. – СПб.: Элби, 2009. – 714 с.
4. Кардиоаргинин-Здоровье в терапии артериальной гипертензии у пациентов с признаками дисплазии соединительной ткани / Н.Я. Доценко, В.О. Дедова, С.С. Боев [и др.] // Український медичний часопис. – 2012. – № 4(90). – С. 99–101.
5. Качество жизни лиц с дисплазией соединительной ткани / А.В. Готов, О.В. Плотникова, Е.А. Белус [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2007. – Т. 88, № 5, приложение. – С. 12–15.
6. Комбинированная терапия артериальной гипертензии: оценка эффективности лечения и качества жизни / А.Н. Беловол, И.И. Князькова, А.И. Цыганков [и др.] // Укр. мед. часопис. – 2009. – № 3 (71). – С. 51–55.
7. Многоцентровое исследование «каптоприл и качество жизни»: влияние антигипертензивных средств основных групп на качество жизни больных различных популяций / В.И. Метелица, С.Г. Дуда, Т.П. Островская [и др.] // Терапевт. арх. – 1993. – № 1. – С. 33–35.
8. Наследственные нарушения соединительной ткани: российские рекомендации ВНОК 2009 г. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – № 8(6). – Приложение 5. – 24 с.
9. Нечаева Г.И. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение / Г.И. Нечаева, В.М. Яковлев, В.П. Конев [и др.] // Лечащий врач. – 2008. – № 2. – С. 22–28.
10. Новик А.А. Концепция исследования качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова, П. Кайнд. – СПб: Элби, 1999. – 139 с.
11. Новик А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова. – СПб.: Нева, М.: Олма-Пресс, 2002. – 315 с.
12. Яновский Г.В. Качество жизни у больных с заболеваниями системы кровообращения / Г.В. Яновский // Укр. кард. журнал. – 2005. – № 1. – С. 16–20.
13. EQ-5D-3L. User Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument. Version 4.0. April 2011 / Rosalind Rabin, Mandy Oemar, Mark Oppe // EuroQol Group. – 2011. – 22 p.
14. Hansson L. Calcium antagonists in the treatment of hypertension: state of the art / L. Hansson, B. Dahlöf // J. Cardiovasc. Pharmacology. – 1990. – Vol. 15. – P. 71–75.
15. Kostis J. Angiotensin-converting enzyme inhibitors / J. Kostis // Amer. Heart J. – 1988. – Vol. 116. – P. 1580–1605.

### Зміна якості життя хворих з артеріальною гіпертензією та ознаками недиференційованої дисплазії сполучної тканини в процесі лікування

М.Я. Доценко, С.С. Боев, І.О. Шехунова, Л.В. Герасименко, В.О. Дедова

**РЕЗЮМЕ.** Проведено визначення якості життя (ЯЖ) у 55 дорослих пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ). З них 20 пацієнтів з АГ без недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) отримували тільки стандартну антигіпертензивну терапію (1-ша група), а 17 пацієнтів з АГ без НДСТ (2-га група) та 18 хворих з АГ і НДСТ (3-я група) додатково отримували Кардіоаргінин-Здоров'я (10 днів доведено крапельно по 5 мл на добу, далі 10 днів у сиропі по 7,5 мл на добу). ЯЖ оцінювали за допомогою EuroQol-5D до та через 3 міс після лікування.

Знижене сприйняття здоров'я за шкалою EuroQol-5D зустрічалось частіше у хворих 3-ї групи за рахунок збільшення тревоги/депресії. У хворих 1-ї та 2-ї груп були більш виражені відчуття болю/дискомфорта. Через 3 міс після стаціонарного лікування зафіксовано найбільш виражене покращення показників ЯЖ у групах, що отримували Кардіоаргінин-Здоров'я. Так, в 2-й групі виявлена позитивна динаміка за усіма шкалами, а в 3-й групі – за шкалами «пересування», «активність» та «тревога/депресія».

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, якість життя, недиференційована дисплазія сполучної тканини.

**Change of life quality in patients with arterial hypertension and undifferentiated connective tissue dysplasia during treatment**

N.Ya. Dotsenko, S.S. Boev, I.A. Shekhunova, L.V. Gerasimenko, V.O. Dedova

**SUMMARY.** The quality of life (QoL) was assessed in 55 adult patients with arterial hypertension (AH). Of these, 20 patients with AH but without undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) received standard antihypertensive therapy (group 1) and 17 patients with AH but without UCTD (group 2) and 18 patients with AH and UCTD (group 3) received supplemental Kardioarginin-Zdorovie (i.v. infusion of 5.0 ml per day during 10 days followed by the syrup to 7.5 ml per day). QoL was assessed using EuroQol-5D before and 3 months after treatment.

Decreased perception of health on the EuroQol-5D scale occurred more frequently in Group 3 patients due to the feeling of anxiety/depression. Patients in Groups 1 and 2 had more pronounced perception of pain/discomfort. Three months after hospitalization the most significant improvement in QoL in the groups receiving Kardioarginin-Zdorovie was recorded. For example, in Group 2 there was a positive dynamics recorded on all scales, and in Group 3 on the scales «movement», «activity» and «anxiety/depression».

**Key words:** hypertension, quality of life, undifferentiated connective tissue dysplasia.

**Адрес для переписки:**

Николай Яковлевич Доценко  
ГУ «Запорожская медицинская академия  
последипломного образования МЗ Украины»  
69096, г. Запорожье, бул. Винтера 20

## НОВИНИ

### Блокаторы бета-адренорецепторов способны уменьшить объем повреждения мозга при болезни Альцгеймера

Согласно результатам нового исследования, которое будет представлено в марте 2013 г. на 65-м ежегодном собрании Американской неврологической академии (American Academy of Neurology), применение блокаторов бета-адренорецепторов для лечения пациентов с артериальной гипертензией ассоциировано с меньшим объемом поврежденной мозговой ткани, наблюдаемой при болезни Альцгеймера.

Эти данные получены после обработки результатов исследования «Honolulu-Asia Aging Study», организованного Национальным институтом по изучению старения США (US National Institute on Aging), в котором принимали участие жители США японского происхождения в возрасте 71 года–93 лет. Доктор Лон Вайт из Гавайского университета (University of Hawaii) в Гонолулу, руководитель исследовательской группы, в своем интервью изложил основные результаты указанной работы.

Начиная с 1991 г. все участники проходили регулярное медицинское обследование. Основываясь на под-

писанном участниками согласия, в случае смерти обследуемого проводили патологоанатомическое исследование.

Одной из ключевых целей данного исследования было изучение способов предотвращения развития деменции, наблюдаемой у 30–40% лиц пожилого возраста, и ее наиболее распространенной формы – болезни Альцгеймера. Ввиду недавно полученной научной информации относительно взаимосвязи между артериальной гипертензией, развивающейся в среднем возрасте, и повышенным риском возникновения болезни Альцгеймера в позднем возрасте, ученые решили более детально изучить влияние антигипертензивных препаратов на развитие последней.

Всего проведено 774 аутопсии мозга; 610 умерших при жизни имели артериальную гипертензию или проходили терапию антигипертензивными препаратами. В качестве монотерапии наиболее часто применяли блокаторы бета-адренорецепторов (n=40), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (n=35), диуретики (n=60), блокаторы кальциевых каналов (n=103) и вазодилататоры (n=13). Кроме того, 43 пациента принимали блокаторы бета-адренорецепторов в комбинации с

другими антигипертензивными препаратами.

Как показали результаты, у пациентов с артериальной гипертензией, принимавших блокаторы бета-адренорецепторов, наблюдали меньшее количество амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков, чем у тех, кто не проходил терапию или принимал другие препараты. Также при применении препаратов этой группы регистрировали значимое уменьшение количества инфарктов мелких артерий мозга (сосудистый маркер деменции).

Наименьшее количество очагов поражений мозга отмечено в группе пациентов без артериальной гипертензии и у лиц, принимавших блокаторы бета-адренорецепторов.

Также доктор Л.Вайт отметил, что терапия блокаторами бета-адренорецепторов может иметь определенные преимущества в отношении профилактики болезни Альцгеймера, однако какие-либо клинические рекомендации давать рано. Следующим шагом, по его мнению, должна быть проверка данной гипотезы на мышах с генетически смоделированной предрасположенностью к формированию очагов мозговых повреждений по типу болезни Альцгеймера.

[www.medscape.com/viewarticle/777239](http://www.medscape.com/viewarticle/777239)

# Ко дню рождения Григория Анатольевича Игнатенко

17 мая – день рождения заведующего кафедрой пропедевтической и внутренней медицины, заведующего отделением кардиологии, функциональной диагностики и терапии университетской клиники Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, члена-корреспондента НАМНУ, заслуженного деятеля науки и техники Украины, доктора медицинских наук, профессора Григория Анатольевича Игнатенко, под руководством которого нам посчастливилось учиться и работать. А учиться у него можно многому и, прежде всего, тяге к познанию, целеустремленности и постоянной готовности помогать людям.

Именно эти качества определили жизненный путь Григория Анатольевича и привели его, сельского мальчика, к вершинам медицинского искусства.

Чем бы он ни занимался, где бы ни учился, он все делал на «отлично». Школа – с отличием, Прилукское медучилище – с отличием, Донецкий медицинский институт – с отличием. Пройдя все ступени восхождения по научно-педагогической и практической лестнице от старшего лаборанта и клинического ординатора до руководителя кафедры и клиники, он стал блестящим врачом и педагогом, известным ученым и организатором, сумевшим создать и сплотить вокруг себя коллектив преданных делу единомышленников и учеников.

Под руководством Григория Анатольевича защищены 29 диссертаций, он является автором более 500 научных работ, 19 монографий, 27 учебных пособий, 5 изобретений.

Профессор Г.А. Игнатенко является одним из основателей современной кардиоревматологической школы Донбасса. В поле его интересов – разработка и внедрение современных методов диагностики, лечения и профилактики первичной и вторичной легочной гипертензии, кардиомиопатий, микрососудистой стенокардии, сочетанной кардиопульмональной патологии, заболеваний суставов у шахтеров. Он обосновал целесообразность использования и внедрил в практику новые способы лечения, в частности, метод интервальной нормобарической гипоксической терапии и применение липосомальных форм препаратов у больных с различными заболеваниями внутренних органов.

Имя профессора Игнатенко широко известно как в Донецке, так и далеко за пределами области. Он является председателем специализированного ученого совета по защите диссертаций по специальностям «Кардиология» и «Внутренние болезни», заместителем председателя ассоциации врачей-интернистов Донецкой области, членом Европейского общества кардиологов, членом Американской ассоциации сердца и инсульта, членом редколлегии пяти специализированных журналов.



За весомый личный вклад в развитие здравоохранения и высокий профессионализм, подготовку высококвалифицированных медицинских кадров, плодотворную научно-педагогическую деятельность профессор Г.А. Игнатенко неоднократно награждался Почетными грамотами Министерства здравоохранения Украины. За особые заслуги перед украинским народом в 2010 г. награжден Почетной Грамотой Верховной Рады Украины.

Григорий Анатольевич является талантливым организатором. Несмотря на огромную занятость научной, педагогической и лечебной работой, много внимания уделяет оснащению кафедры и отделения современной аппаратурой, созданию оптимальных условий для больных, сотрудников и студентов.

Требовательность, но доброжелательность и готовность помочь, строгость, но справедливость и чуткость, высокий профессионализм, но без высокомерия – вот черты, которые характеризуют Григория Анатольевича как руководителя.

Коллектив кафедры и клиники гордится тем, что работает под руководством видного ученого, прекрасного врача, талантливого педагога, интеллигентного, отзывчивого и высокодуховного человека.

Мы сердечно поздравляем Вас, дорогой Григорий Анатольевич, с днем рождения и желаем крепкого здоровья, новых творческих идей и их успешного воплощения в жизнь.

## 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](http://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](mailto:vadishchuk@ukr.net), [vshatilo@ukr.net](mailto:vshatilo@ukr.net)