

Українська асоціація «Мікроциркуляція, гемореологія, тромбоутворення»

№ 3–4' грудень 2014 (45–46)

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
імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»
(протокол № 10 від 31.10.2014 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

Макетування

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: vshatilo@ukr.net

http: //www.circhem.org.ua

Реєстраційне свідоцтво

КВ № 8754 від 18.05.2004 р.

Наклад

1000 прим.

Ум. друк. арк. 15,81. Зам. № 86

Надруковано в

ТОВ «СВІТ ПРІНТ»

04074, м. Київ, вул. Шахтарська, 4а

Кровообіг та гемостаз

Кровообращение и гемостаз

Circulation and haemostasis

Науково-практичний журнал

Головний редактор

О.В. Коркушко

Заступники головного редактора

В.Ю. Жаринова, В.Б. Шатило

Редакційна колегія

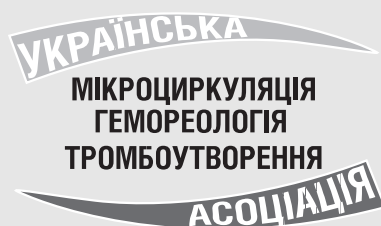
К.М. Амосова, О.Я. Бабак, В.В. Безруков, Г.В. Дзяк, Д.Д. Зербино,
В.М. Коваленко, В.З. Нетяженко, В.Ф. Сагач

Редакційна рада

Н. Антонова	(Болгарія)
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 Ю.Т. Ярошенко

У вільному доступі журнал можна знайти за посиланням: <http://www.circhem.org.ua>
www.nbuv.gov.ua



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

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

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

Матеріали друкуються українською,
російською та англійською мовами.
Рукописи рецензуються

ЗМІСТ

О.В. Коркушко, А.В. Писарук, В.Б. Шатило
Методологія аналізу варіабельності ритму серця: вікові аспекти

5

Л.М. Єна, В.О. Ярош
Діагностика хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду в похилому та старечому віці. Огляд

18

О.В. Коркушко, Ю.Т. Ярошенко
Кінетика споживання кисню в періоди впрацювання й відновлення як показник функціонального стану організму

28

І.М. Фуштей, І.В. Філімонова, Є.В. Сідь
Оптимізація лікування стрес-індукованої ішемії міокарда у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями

41

Ю.В. Гавалко
Застосування хелатних сполук в медичній практиці на засадах доказової медицини

47

О.О. Торбас, Г.Д. Радченко, Ю.М. Сіренко
Зв'язок рівня офісного, середньодобового та центрального артеріального тиску із ураженням органів-мішеней у хворих з артеріальною гіпертензією

50

О.В. Денесюк, В.І. Денесюк
Ефективність стандартної комплексної однорічної медикаментозної терапії в корекції гіпертрофії та ендотеліальної дисфункції плечової артерії у хворих з гострим коронарним синдромом та коморбідною артеріальною гіпертензією

57

Г.В. Демиденко, О.М. Ковальова, Т.В. Ащеулова
Медіатори кардіоваскулярного континууму у пацієнтів з гіпертонічною хворобою із ремоделюванням міокарда лівого шлуночка

63

О.В. Денесюк, В.І. Денесюк, Ю.Ю. Шушковська
Вплив стандартної комплексної дворічної терапії на досягнення цільового рівня артеріального тиску і регрес ступеня гіпертрофії лівого шлуночка у хворих на нестабільну стенокардію з коморбідною артеріальною гіпертензією

69

В.Ю. Приходько, О.А. Кононенко
Особливості впливу антигіпертензивної терапії інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту і сартанами на показники системної та інтракардіальної гемодинаміки і функціонального стану серця залежно від рівня тиреотропного гормону у хворих з артеріальною гіпертензією

75

Е.О. Асанов
Вплив дихальних тренувань з позитивним тиском наприкінці видиху на стан серцево-судинної системи у пацієнтів похилого віку з хронічним обструктивним захворюванням легень

81

В.К. Серкова, В.О. Романова
Показники вазорегулювальної функції ендотелію у хворих на мікроvasкулярну стенокардію

86

О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, Г.В. Дужак, О.В. Бондаренко
Кардіоаргінін покращує функціональний стан ендотелію і реологічні властивості крові у хворих літнього віку з гіпертонічною хворобою

90

І.Є. Дзісь
Метаболічні, прозапальні та коагулологічні маркери серцево-судинного ризику і тромботичних ускладнень у хворих з множинною мієломою

98

В.П. Войтенко, А.В. Писарук, М.Г. Ахаладзе, Н.М. Кошель, Л.В. Мехова
Смертність від серцево-судинних захворювань в країнах Європи: зв'язок з показниками системи охорони здоров'я (медико-демографічне дослідження)

103

М.С. Романенко
Харчування осіб літнього віку з метаболічним синдромом: видимі та приховані ризики

112

К.О. Апіхтін
Вплив віку та стажу роботи в умовах змінної праці на електричну стабільність міокарда шлуночків

118

В.А. Монастирський
Старіння та омолодження організму — проблеми не стільки геронтологічні, скільки генетично-коагулологічні (огляд власних досліджень)

124

Професору Володимирі Монастирському — 85 років

134

СОДЕРЖАНИЕ

О.В. Коркушко, А.В. Писарук, В.Б. Шатило Методология анализа вариабельности ритма сердца: возрастные аспекты	5	В.Ю. Приходько, Е.А. Кононенко Особенности влияния антигипертензивной терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и сартанами на показатели системной и интракардиальной гемодинамики и функционального состояния сердца в зависимости от уровня тиреотропного гормона у больных с артериальной гипертензией	75
Л.М. Ена, В.А. Ярош Диагностика хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса в пожилом и старческом возрасте. Обзор	18	Э.О. Асанов Влияние дыхательных тренировок с положительным давлением в конце выдоха на состояние сердечно-сосудистой системы у людей пожилого возраста с хроническим обструктивным заболеванием легких	81
О.В. Коркушко, Ю.Т. Ярошенко Кинетика потребления кислорода в периоды вработывания и восстановления как показатель функционального состояния организма	28	В.К. Серкова, В.А. Романова Показатели вазорегулирующей функции эндотелия у больных с микроваскулярной стенокардией	86
И.М. Фуштей, И.В. Филимонова, Е.В. Сидь Оптимизация лечения стресс-индуцированной ишемии миокарда у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями	41	О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, Г.В. Дужак, Е.В. Бондаренко Кардиоаргинин улучшает функциональное состояние эндотелия и реологические свойства крови у пациентов пожилого возраста с гипертонической болезнью	90
Ю.В. Гавалко Использование хелатных соединений в медицинской практике с позиции доказательной медицины	47	И.Е. Дзись Метаболические, провоспалительные и коагулологические маркеры сердечно-сосудистого риска и тромботических осложнений у больных с множественной миеломой	98
Е.А. Торбас, А.Д. Радченко, Ю.Н. Сиренко Связь уровня офисного, среднесуточного и центрального артериального давления с поражением органов-мишеней у больных с артериальной гипертензией	50	В.П. Войтенко, А.В. Писарук, Н.Г. Ахаладзе, Н.М. Кошель, Л.В. Мехова Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в странах Европы: связь с показателями системы здравоохранения (медико-демографическое исследование)	103
Е.В. Денесюк, В.И. Денесюк Эффективность стандартной комплексной медикаментозной одногодичной терапии в коррекции гипертрофии и эндотелиальной дисфункции плечевой артерии у больных с острым коронарным синдромом и коморбидной артериальной гипертензией	57	М.С. Романенко Питание лиц пожилого возраста с метаболическим синдромом: видимые и скрытые риски	112
А.В. Демиденко, О.Н. Ковалева, Т.В. Ащеулова Медиаторы кардиоваскулярного континуума у пациентов с гипертонической болезнью и ремоделированием миокарда левого желудочка	63	К.А. Апыхтин Влияние возраста и стажа работы в условиях сменного труда на электрическую стабильность миокарда желудочков	118
Е.В. Денесюк, В.И. Денесюк, Ю.Ю. Шушковская Влияние стандартной комплексной двухлетней терапии на достижение целевого уровня артериального давления и регресс степени гипертрофии левого желудочка у больных с нестабильной стенокардией и коморбидной артериальной гипертензией	69	В.А. Монастырский Старение и омоложение организма — проблемы не столько геронтологические, сколько генетически-коагулологические (обзор собственных исследований)	124
		Профессору Владимиру Монастырскому — 85 лет	134

CONTENTS

O.V. Korkushko, A.V. Pisaruk, V.B. Shatilo Methodology heart rate variability analysis: Age aspects	5	V.Yu. Prikhodko, E.A. Kononenko Influence of antihypertensive treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors and sartans on systemic and intracardial hemodynamics and functional state of the heart depending on the level of thyroid stimulating hormone in hypertensives	75
L.M. Ena, V.A. Yarosh Diagnostics of chronic heart failure with preserved ejection fraction in old and advanced old age. Review	18	E.O. Asanov Influence breathing exercises with positive end expiratory pressure on the cardiovascular system in older people with chronic obstructive pulmonary disease	81
O.V. Korkushko, Yu.T. Yaroshenko Oxygen uptake kinetics during warming-up and recovery as indicator of organism functional state	28	V.K. Serkova, V.O. Romanova Vasoregulatory endothelium function indicators in the patients with microvascular angina	86
I.M. Fushtey, I.V. Filimonova, E.V. Sid Optimization of stress-induced ischemia treatment in the patients with cardio-vascular diseases	41	O.V. Korkushko, V.B. Shatilo, G.V. Duzhak, E.V. Bondarenko Cardioarginin improves endothelium functioning and blood rheologic properties in elderly patients with hypertensive disease	90
Yu.V. Gavalko Use of chelate compounds in medical practice from the perspective of evidence-based medicine	47	I.Y. Dzis Metabolic, pro-inflammatory and coagulation markers of cardiovascular risk and thrombotic complications in patients with multiple myeloma	98
O.O. Torbas, G.D. Radchenko, Yu.M. Sirenko Connection of office, 24-hour and central blood pressure values in target organ damage in patients with arterial hypertension	50	V.P. Voitenko, A.V. Pisaruk, N.G. Akhaladze, N.M. Koshel, L.V. Mehova Cardiovascular mortality rates in the European countries associated with health system indicators (medico-demographic survey)	103
E.V. Denesiuk, V.I. Denesiuk, Yu.Yu. Shushkovska Effect of two-year standard therapy to achieve target blood pressure levels and regression of left ventricular hypertrophy in the patients with unstable angina and comorbid hypertension	57	M.S. Romanenko Nutrition of elderly people with metabolic syndrome: visible and hidden risks	112
A.V. Demidenko, O.N. Kovaleva, T.A. Ascheulova Mediators of cardiovascular continuum in the patients with essential hypertension and left ventricle myocardium remodeling	63	K.A. Apykhtin Influence of age and shift work experience on the electrical stability of myocardium ventricles	118
E.V. Denesiuk, V.I. Denesiuk, Yu.Yu. Shushkovska Effect of a comprehensive two-year standard therapy to achieve target blood pressure levels and degrees of regression of left ventricular hypertrophy in patients with unstable angina with comorbid hypertension	69	V.A. Monastyrskiy Aging and rejuvenation are the genetic-coagulation rather than gerontological problems: a review of the author's own research data	124
		Professor Volodimir Monastyrskiy is 85	134

УДК 612.171:612.67

О.В. Коркушко, А.В. Писарук, В.Б. Шатило

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

Методология анализа вариабельности ритма сердца: возрастные аспекты

АННОТАЦИЯ

В статье представлена методология анализа и интерпретации вариабельности ритма сердца в соответствии с международными стандартами. Представлены современные данные о физиологических механизмах вариабельности ритма сердца. Приведены результаты многолетних исследований авторами вариабельности ритма сердца у здоровых людей разного возраста (20–80 лет) и данные о суточных ритмах вегетативной нервной системы. Проанализированы возможные механизмы возрастных изменений вариабельности ритма сердца.

Ключевые слова:

вариабельность ритма сердца, методология, возраст.

Клинические исследования показали, что реакция сердечно-сосудистой системы, ее нейрогуморальной регуляции на внешние стрессовые воздействия во многом зависит от состояния автономной регуляции, активности симпатического и парасимпатического звеньев вегетативной нервной системы (ВНС), их взаимодействия между собой в каждом конкретном случае. В условиях, когда в исходном состоянии преобладает симпатическая активность, в ответ на внешнее воздействие (физическую нагрузку, психоэмоциональное напряжение и др.) наблюдается более выраженная реакция со стороны симпатико-адреналовой и сердечно-сосудистой систем. Напротив, когда преобладает парасимпатическая активность, при одной и той же интенсивности воздействия сдвиги со стороны указанных систем выражены значительно меньше. Особенно отчетливо такая зависимость проявляется у людей старшего возраста.

Анализ литературных данных и результатов наших исследований свидетельствует о возможности оценки состояния ВНС путем изучения вариабельности ритма сердца (ВРС). Следует отметить, что клиническое значение ВРС было впервые оценено в 1965 г., когда Ноп и Лее показали, что дистрессу плода предшествовала альтернация интервалов между сокращениями до того, как произошли какие-либо различимые изменения в собственно сердечном ритме. Двадцать лет спустя Sayers и соавт. обратили внимание на присутствие физиологических ритмов в сигнале сердцебиения. В 1970-х годах Ewing и соавт. предложили несколько простых тестов, с помощью которых по кратковременным изменениям интервала $R-R$ выявляли автономную нейропатию у больных сахарным диабетом. Взаимосвязь более высокого риска смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда, со сниженной ВРС была впервые продемонстрирована Wolf

и соавт. в 1977 г. В 1981 г. Akselrod и соавт. использовали спектральный анализ колебаний сердечного ритма для количественного определения показателей сердечно-сосудистой системы. Клиническая значимость ВРС была установлена в конце 1980-х годов, когда было подтверждено, что ВРС представляет собой устойчивый и независимый предиктор смерти у больных, перенесших острый инфаркт миокарда.

Родоначальниками метода спектрального анализа ВРС в СССР были проф. Д. Жемайтис из Каунасского Института сердечно-сосудистой патологии, возглавляемого акад. З.И. Янушкевичусом, и проф. Р.М. Баевский из Института медико-биологических проблем (Москва). Их исследования начались еще в 60-е годы прошлого столетия. В конце 70-х годов в отделении клинической физиологии и патологии внутренних органов (ОКФПВО) Института геронтологии АМН СССР (ныне ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины») под руководством акад. АМН СССР Д.Ф. Чеботарева и проф. О.В. Коркушко начались исследования возрастных аспектов ВРС (А.Г. Бутенко, В.Г. Шатило), которые успешно продолжаются и в настоящее время (А.В. Писарук, Э.О. Асанов).

Программное обеспечение для спектрального анализа ВРС было передано Институту геронтологии АМН СССР акад. З.И. Янушкевичусом. В дальнейшем оно было усовершенствовано нами совместно с математиком-программистом Йонасом Каукенесом. В 1978–1984 гг. в Институте геронтологии были проведены первые исследования ВРС у больных пожилого возраста с экстрасистолической аритмией и у здоровых людей разного возраста, изучено влияние на ВРС многих антиаритмических препаратов. В 1985–1990 гг. сотрудником ОКФПВО В.Б. Шатило детально исследованы особенности ВРС у

здоровых людей от 3 мес до 89 лет и у долгожителей. Также были изучены изменения ВРС при ортостатической пробе, физических нагрузках, психоэмоциональном напряжении, фармакологических пробах. Эти исследования позволили уточнить механизмы формирования спектральных компонент и их связь с тонусом симпатического и парасимпатического отделов ВНС.

Развитие микроэлектроники привело к появлению в 90-х годах портативных автономных приборов, позволяющих непрерывно регистрировать ЭКГ в течение суток, так называемых холтеровских мониторов. Одним из методов анализа суточной ЭКГ стал анализ ВРС. Первый прибор для суточной регистрации интервалов $R-R$ и анализа ВРС в Украине разработан киевской фирмой «Сольвейг» в 1997 г. С этого времени с помощью этого прибора в ОКФПВО проводятся исследования суточной ВРС у здоровых и у больных людей разного возраста. В 1995 г. сотрудником ОКФПВО А.В. Писаруком разработана компьютерная программа для анализа суточной ВРС «КардиоБиоритм».

Анализ суточной ВРС, как составная часть холтеровского мониторирования ЭКГ, в настоящее время приобрел широкое распространение в кардиологии для оценки автономной нервной регуляции и состояния сердца, прогнозирования риска развития аритмий и внезапной смерти. Оценка состояния ВНС, получаемая методами анализа волновой структуры сердечного ритма, имеет большое значение для патогенетической терапии ряда заболеваний. Так, в патогенезе приступов бронхиальной астмы часто играет важную роль повышение парасимпатического тонуса, а в развитии гипертонических кризов и приступов стенокардии – симпатикотония. Наибольшее значение анализ ВРС имеет в кардиологии. Установлено, что ВРС у пациентов с ИБС ниже, чем у здоровых лиц того же возраста. ВРС снижается при нарастании тяжести заболевания и увеличивается при благоприятной динамике болезни. Показатели ВРС имеют высокую прогностическую ценность при ИБС, которая характеризуется значительным ее снижением при суточном мониторировании ЭКГ. Риск неблагоприятных исходов заболевания (развитие инфаркта миокарда, внезапная смерть) значительно растет при низкой ВРС.

В 1996 г. группой экспертов Европейского общества кардиологии и Североамериканского общества стимуляции и электрофизиологии были разработаны стандарты анализа ВРС, в соответствии с которыми сейчас выполняется большинство исследований. Это дало возможность сопоставлять данные, получаемые разными исследователями и использовать метод анализа ВРС в клинической практике. В настоящее время накоплен огромный материал по ВРС при различных функциональных и патологических состояниях организма. Однако для корректной клинической оценки получаемых при холтеровском мониторировании ЭКГ значений показателей ВРС необходимо знать диапазоны нормы этих показателей. Эти диапазоны нормы могут быть разными в различных возрастных группах. В ряде работ приводятся данные о возрастных изменениях некоторых показателей

ВРС, однако эти данные касаются в основном коротких (2–5 мин) записей интервалов $R-R$. Кроме того, эти исследования выполнены до разработки стандартов анализа ВРС и не полностью им соответствуют. В то же время возрастные нормы стандартных показателей ВРС при непрерывной суточной регистрации интервалов $R-R$ изучены недостаточно. Чтобы восполнить этот пробел, нами изучены возрастные изменения показателей, получаемых стандартными методами анализа ВРС при холтеровском мониторировании ЭКГ в течение суток.

Физиологические механизмы ВРС. ВРС – это естественные изменения интервалов времени между сердечными сокращениями (длительности кардиоциклов) нормального синусового ритма сердца. Поэтому такие интервалы времени называют интервалы $N-N$ (Normal to Normal). Обычно длительность кардиоинтервалов регистрируется с помощью записи ЭКГ и измерения интервалов времени между зубцами R . Тогда такие интервалы времени называют интервалами $R-R$.

Причины ВРС. Денервированное сердце сокращается практически с постоянной частотой. Изменения ЧСС (длительности кардиоциклов) обусловлены влияниями ВНС на синусный узел сердца – симпатическими (n. sympaticus) и парасимпатическими (n. vagus). Симпатические импульсы ускоряют ритм сердца (укорачивают кардиоинтервалы), парасимпатические – замедляют (удлиняют кардиоинтервалы). Основной целью регуляции ЧСС является стабилизация артериального давления (АД), что реализуется с помощью барорефлекторного механизма. Это самый быстрый механизм регуляции АД, с латентным периодом около 1–2 с. Поэтому барорефлекторные реакции являются основной причиной ВРС в частотном диапазоне от 0,04 до 0,4 Гц. Медикаментозное выключение влияний ВНС на сердце с помощью сочетания холинолитика с β -адреноблокатором может сделать ритм сердца практически полностью стабильным. При этом значительно ухудшится регуляция гемодинамики.

Кроме воздействий на сердце со стороны ВНС изменения ЧСС вызывают и гуморальные факторы, в первую очередь катехоламины (адреналин). Колебаниями концентрации в крови адреналина и других гуморальных агентов объясняют происхождение очень медленных волн сердечного ритма ($<0,04$ Гц).

ВРС может иметь внешнее и внутреннее происхождение. ВРС в состоянии полного покоя и в отсутствие каких-либо внешних возмущающих факторов имеет внутреннее происхождение. В основе такой вариабельности лежат регуляторные колебания и биологические ритмы физиологических процессов. Внешними причинами ВРС являются такие факторы, как изменение положения тела, физнагрузка, психоэмоциональный, температурный стресс и др.

Автономная нервная регуляция ритма сердца. Автономная регуляция ритма сердца осуществляется через влияние сердечных нервов на синусный узел. Парасимпатические (вагусные) влияния реализуются путем стимуляции М-холинорецепторов, симпатические – β -адренорецепторов. В покое, когда превалирует тонус парасимпатического отдела ВНС, ВРС обусловлена боль-

шей частью вагусными влияниями. Активация симпатического отдела ВНС происходит во время стресса. Парасимпатический и симпатический отделы ВНС находятся в определенном взаимодействии в регуляции сердечного ритма. Существует так называемый вегетативный баланс. В состоянии покоя влияние обоих отделов ВНС на сердце уравновешено.

В соответствии с международными стандартами ВРС исследуется двумя методами:

1. Регистрация интервалов $R-R$ в течение 5 мин;
2. Регистрация интервалов $R-R$ в течение суток.

Первый метод чаще всего используется для экспресс-оценки ВРС и проведения различных функциональных и медикаментозных проб. Для более точной оценки ВРС и изучения циркадных ритмов автономной нервной регуляции применяется метод суточной регистрации интервалов $R-R$. Однако и при суточной регистрации расчет большинства показателей ВРС проводится за каждые последовательные 5-минутные отрезки времени. Это связано с тем, что для спектрального анализа необходимо использовать только стационарные участки кардиоритмограммы (КРГ), а чем длиннее запись, тем чаще встречаются нестационарные процессы.

Анализ ВРС во временной области (Time Domain Methods). При статистическом анализе КРГ обычно оцениваются два типа величин: длительность интервалов NN и разность длительности соседних интервалов $N-N$.

В соответствии с вышеупомянутыми рекомендациями при анализе ВРС используются показатели (табл. 1).

Таблица 1
Показатели ВРС при статистическом анализе

Показатель	Единица измерения	Краткая характеристика
SDANN	мс	Стандартное отклонение средних интервалов $R-R$ на всех 5-минутных сегментах для всей ЭКГ-записи
SDNN-i	мс	Среднее значение стандартных отклонений всех интервалов $R-R$ для всех 5-минутных сегментов всей записи
RMSSD	мс	Корень квадратный из среднего значения суммы квадратов разностей между соседними интервалами $R-R$
pNN50	%	% пар соседних интервалов $R-R$, отличающихся более чем на 50 мс

$RR (NN)$ – средняя длительность интервалов $R-R$ и обратная величина этого показателя – средняя ЧСС. Показатель $R-R (N-N)$ отражает конечный результат многочисленных регуляторных влияний на синусовый ритм сложившегося баланса между парасимпатическим и симпатическим отделами ВНС;

$SDNN$ (*standard deviation of the NN interval*) – стандартное отклонение (SD) величин нормальных интервалов $R-R (N-N)$.

Аномальные интервалы $R-R$ из анализа исключают. Стандартное отклонение (SDNN) – один из основных показателей ВРС – характеризует состояние механизмов регуляции. SDNN является интегральным показателем, характеризующим ВРС в целом и зависит от влияния на синусный узел симпатического и парасимпатического отдела ВНС. Увеличение или уменьшение этого показателя свидетельствует о смещении автономного баланса в сторону преобладания одного из отделов ВНС, что, однако, не позволяет достоверно судить о влиянии на ВРС каждого из них в отдельности. Кроме того, необходимо принимать во внимание, что величина SDNN зависит от длительности анализируемого сегмента ЭКГ (имеет тенденцию возрастать при увеличении времени записи).

$SDANN$ – стандартное отклонение средних интервалов $R-R$ на всех 5-минутных сегментах для всей ЭКГ-записи. Характеризует ВРС с периодом, большим 5 мин – ультра-медленные волны ритма сердца. Механизм окончательно неизучен. Предполагается связь с гуморальной регуляцией, активностью центральных осцилляторов.

$RMSSD$ (*the square root of the mean squared differences of successive NN interval*) – квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интервалов NN .

$pNN50\%$ – процент (доля) последовательных интервалов NN , различие между которыми превышает 50 мс. Полагают, что значения показателей $RMSSD$, $pNN50\%$ определяются преимущественно влиянием парасимпатического отдела ВНС и являются отражением синусовой аритмии, связанной с дыханием. Как правило, показатели $SDNN$ и $RMSSD$, $pNN50\%$ изменяются однонаправленно. Однако при достаточно длинной записи, например, при проведении функциональных проб, регистрируется существенное увеличение $RMSSD$ и $pNN50\%$ без значительного роста $SDNN$. Причина в том, что первые два показателя отражают преимущественно кратковременную смену частоты ритма, зависящую от напряжения парасимпатического отдела нервной системы, а на значение $SDNN$ влияет разница между максимальной и минимальной частотой ЧСС.

Анализ ВРС в частотной области (Frequency Domain Methods). Основным методом анализа ВРС в частотной области является спектральный анализ КРГ. Спектральный анализ обычно используется для количественной оценки ВРС в различных диапазонах частот. Для предсказания риска смерти временной и частотный анализы вариабельности $R-R$ равноценны. В то же время для физиологических и фармакологических исследований автономной нервной регуляции частотный анализ вариабельности $R-R$ более адекватен, по сравнению с временным.

Расчет спектральной мощности временного ряда $R-R$ позволяет оценить циклические флуктуации кардиоритма в терминах их частоты и амплитуды. Физиологические и фармакологические пробы помогают определить физиологические системы, ответственные за циклические флуктуации интервалов $R-R$. Эти исследования показали, что высокочастотные колебания ритма сердца

(0,15–0,40 Гц) представляют собой чистый вагусный эфферентный сигнал, который модулируется вентиляцией легких (дыхательная синусовая аритмия). Колебания низкой частоты (0,04–0,15 Гц) имеют смешанную вагусно-симпатическую природу. Однако высоко- и низкочастотные колебания в спектре мощности временного ряда $R-R$ могут дать важную информацию относительно баланса ВНС.

Преобразование Фурье. Преобразование Фурье представляет временной ряд RR как сумму периодических функций и рассчитывает мощность для дискретной серии однородно распределенных частот, называемых периодограммой. Полная мощность спектра равняется дисперсии исходной последовательности интервалов $R-R$. Преобразование Фурье распределяет дисперсию входных данных в дисперсию на разных частотах. Методы для оценки периодических компонентов использовались с экспериментальными данными, начиная с XIX ст., но популярность этих методов существенно увеличилась, когда Cooley и Tukey были разработаны эффективные алгоритмы для вычисления преобразований Фурье. Дискретное преобразование Фурье – наиболее часто используемый метод для частотного анализа ВРС. Факторы, способствующие доминированию методов быстрого ПФ, следующие: простое теоретическое обоснование, эффективность и стандартизация вычислительных методов. Спектр мощности, вычисленный с помощью быстрого ПФ на 5-минутном сегменте интервалов $R-R$, представлен на рис. 1, а. Пик в низкочастотном диапазоне составляет 0,08 Гц и в высокочастотном диапазоне дыхательной модуляции сосредоточен на частоте 0,20 Гц.

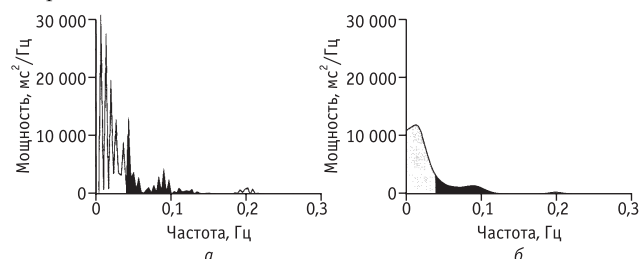


Рис. 1. Спектральный анализ мощности временного ряда интервала $R-R$: (а) FFT анализ 5-минутной регистрации интервалов $R-R$; (б) результаты анализа авторегрессии для той же самой 5-минутной регистрации. Алгоритм авторегрессии сглаживает данные, но дает почти идентичные области под кривыми в диапазонах частоты. Имеется пик в области 0,20 Гц в высокочастотном (HF) диапазоне мощности (0,15–0,40 Гц), и пик в области 0,08 Гц в низкочастотном диапазоне (LF) мощности (0,04–0,15 Гц). Больше половины мощности находится в VLF диапазоне мощности (ниже 0,04 Гц) (Bigger JT., 1994)

Спектральный анализ ВРС позволяет обнаружить периодические составляющие в колебаниях сердечного ритма и оценить количественно их вклад в динамику ритма. Спектральный анализ обычно основан на преобразовании Фурье, которое дает возможность получить спектры изменчивости интервалов $R-R$.

Обычно оценивается площадь под кривой спектра, соответствующая некоторому диапазону частот, – мощность (в ms^2) в пределах определенного частотного диапазона. Спектр КРГ – это зависимость амплитуды колеба-

ний сердечного ритма от частоты колебаний. В норме в спектре КРГ кардиоинтервалов имеются три пика колебаний примерно равной амплитуды: VLF, LF и HF (рис. 2–4).

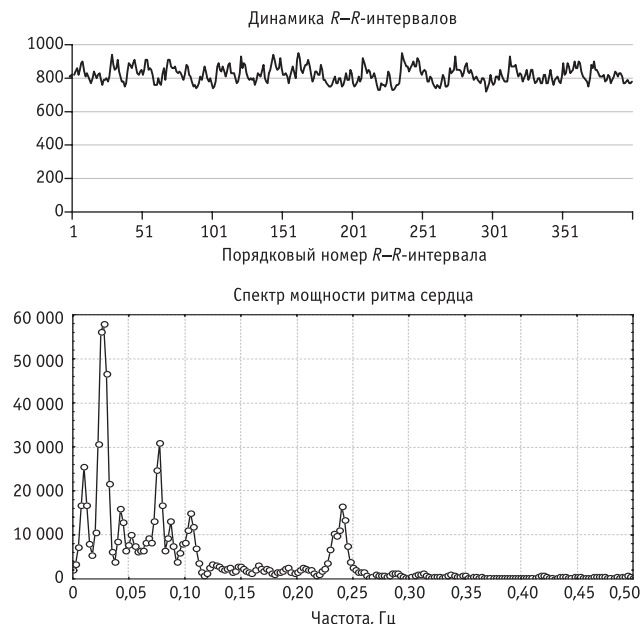


Рис. 2. Нормальная кардиоритмограмма и ее спектр мощности. Хорошо видны три основных пика, соответствующие колебаниям очень низкой (VLF), низкой (LF) и высокой (HF) частоты

Спектральный метод анализа ВРС является наиболее адекватным для оценки парасимпатической и симпатической активности за короткие промежутки времени (5 мин).

Как и любой другой метод, он имеет ряд ограничений:

1. Из анализируемого ритма должны быть исключены все артефакты и эктопические ритмы, иначе говоря, анализу подлежат только «нормальные» кардиоинтервалы.
2. Не следует анализировать КРГ, содержащие более 5–10% эктопических сокращений.
3. Нецелесообразно анализировать кривые при смещении водителя ритма (нижнепредсердный ритм, узловый ритм).
4. Анализу подлежат только стационарные процессы.

Следует исключить из анализа «переходные» периоды (например, первые одну-две минуты перехода в положение «стоя» при ортостатической пробе, первые пять-семь минут после проведения проб с физической нагрузкой в зависимости от уровня нагрузки; в ряде случаев, если не наступает «стабильное» состояние, то лучше вообще отказаться от проведения спектрального анализа после тяжелых физических нагрузок).

При спектральном анализе вычисляются следующие показатели (табл. 2).

1. **Высокочастотные колебания** (ВЧ, или HF – high frequency) – это колебания ритма сердца при частоте 0,15–0,40 Гц. Мощность в этом диапазоне, в основном, связана с дыхательными движениями и отражает вагусный контроль сердечного ритма (парасимпатическая активность).

Таблиця 2
Показатели ВРС при спектральном анализе

Показатель	Единица измерения	Краткая характеристика	Частотный диапазон
VLF	мс ²	Мощность колебаний очень низкой частоты	0,003–0,040 Гц
LF	мс ²	Мощность колебаний низкой частоты	0,040–0,150 Гц
HF	мс ²	Мощность высокочастотных колебаний	0,150–0,400 Гц
LFn	nu	Мощность LF в нормализованных единицах: LF/(общая мощность – VLF)×100	
HFn	nu	Мощность HF в нормализованных единицах: HF/(общая мощность – VLF)×100	
LF/HF		Отношение LF/HF	

2. Низкочастотные колебания (НЧ, или LF – low frequency) – это часть спектра в диапазоне частот 0,04–0,15 Гц. Они имеют смешанное происхождение. На мощность в этом диапазоне оказывают влияние изменения как симпатической (преимущественно), так и парасимпатической активности. Механизм этих колебаний имеет барорефлекторную природу.

3. Очень низкочастотные колебания (VLF – very low frequency) – диапазон частот 0,003–0,04 Гц, а при 24-часовой записи и сверхнизкочастотные колебания (ULF). Физиологические факторы, влияющие на них, неясны (предположительно ренин-ангиотензин-альдостероновая система, концентрация катехоламинов в плазме крови, системы терморегуляции и др.).

4. Симпатико-вагальный индекс (LF/HF) – этот показатель характеризует соотношение или баланс симпатических и парасимпатических влияний на ритм сердца.

5. Мощность в диапазоне высоких частот, выраженная в нормализованных единицах HFnu, вычисляется по формуле:

$$HFn = \frac{HF}{\text{Total} - VLF} \times 100.$$

6. Мощность в диапазоне низких частот, выраженная в нормализованных единицах LFn, вычисляется по формуле:

$$LFn = \frac{LF}{\text{Total} - VLF} \times 100.$$

Последние два показателя также характеризуют относительный вклад симпатических и парасимпатических влияний на ритм сердца.

7. Общая мощность спектра или полный спектр частот, характеризующих ВРС (TP – Total power) – это мощность в диапазоне от 0,003 до 0,40 Гц. Она отражает суммарную активность вегетативного воздействия на сердечный ритм и имеет тот же физиологический смысл, что

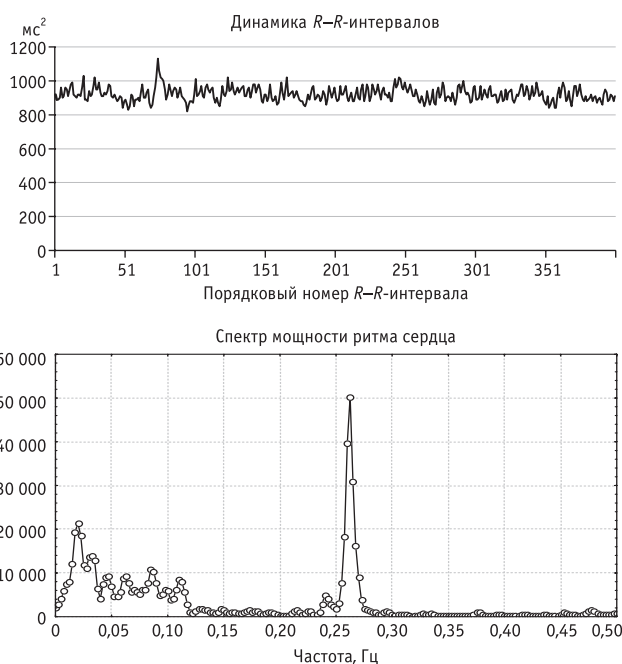


Рис. 3. Кардиоритмограмма и ее спектр мощности с доминированием высокочастотной компоненты (HF)

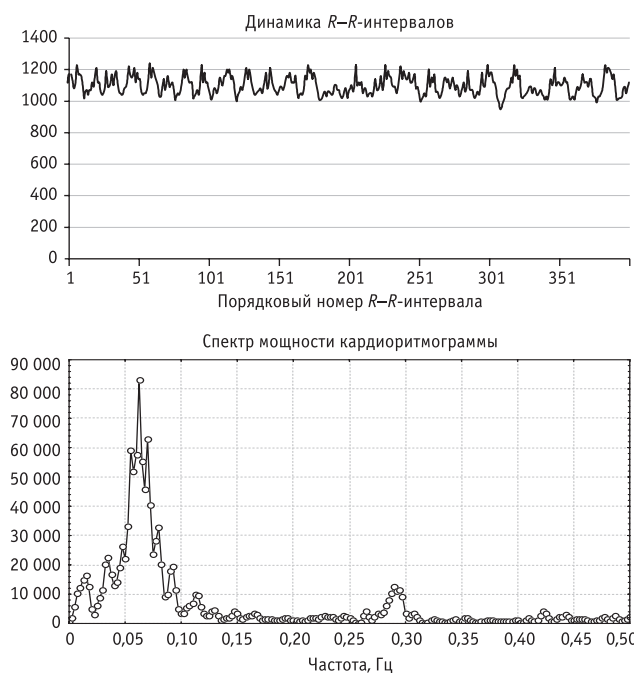


Рис. 4. Кардиоритмограмма и ее спектр мощности с доминированием низкочастотной компоненты (LF)

и SDNN. При этом увеличение симпатических влияний приводит к уменьшению TP, а активация вагуса – к обратному действию.

Физиологическая интерпретация показателей ВРС.

Вариации интервала R–R в состоянии покоя представляют собой точную подстройку механизмов контроля сердечбиений. Аfferентная вагусная стимуляция приводит к рефлекторному возбуждению эfferентной вагусной активности и ингибированию эfferентной

симпатической активности. Эффекты противоположно ориентированного рефлекса опосредуются стимуляцией афферентной симпатической активности. Афферентная вагусная активность также находится под тоническим сдерживающим влиянием афферентной кардиальной симпатической активности. Афферентная симпатическая и вагусная импульсации, направленные на синусный узел, характеризуются разрядом, преимущественно синхронизированным с каждым сердечным циклом, который модулируется центральными (например, вазомоторным и дыхательными центрами) и периферическими (например, колебаниями артериального давления и дыхательными движениями) осцилляторами. Эти осцилляторы генерируют ритмичные колебания нейрональных разрядов, проявляющихся в коротко- и долгосрочных колебаниях сердечной периодики. Анализ этих колебаний может позволить судить о состоянии и функции центральных осцилляторов, симпатической и вагусной афферентной активности, гуморальных факторов и синусного узла.

Понимание модуляторных эффектов нейрональных механизмов, контролирующих синусный узел, улучшилось благодаря спектральному анализу ВРС. Афферентная вагусная активность является важной составляющей HF-компонента, что было показано в клинических и экспериментальных наблюдениях воздействия на ВНС, а именно при электрической стимуляции вагуса, блокаде мускариновых рецепторов и ваготомии. Интерпретация LF компонента более противоречива. Одними авторами он рассматривается как маркер симпатической модуляции (особенно при выражении в нормализованных единицах), в то время как другие считают его параметром, зависящим как от симпатических, так и от вагусных влияний. Данное противоречие объясняется тем фактом, что в некоторых состояниях, связанных с симпатической активацией, наблюдается уменьшение абсолютной мощности LF. Важно помнить, что во время симпатической активации тахикардия обычно сопровождается выраженным снижением общей мощности, в то время как во время вагусной стимуляции наблюдается обратная картина. При выражении спектральных компонентов в абсолютных единицах (мс^2) изменения общей мощности влияют на HF- и LF-компоненты однонаправленно, исключая возможность оценки фракционного распределения энергии. Это объясняет причину, по которой в положении лежа при контроле дыхания атропин уменьшает как HF, так и LF, и почему во время нагрузки существенно снижается мощность LF.

Спектральный анализ 24-часовых записей показывает, что у нормальных субъектов выраженные в нормализованных единицах мощности LF- и HF-компонентов характеризуются циркадным поведением и реципрокными колебаниями с более высокими значениями LF днем и HF ночью. Такое поведение становится не выявляемым при применении одного спектра ко всей 24-часовой записи или усреднении последовательных коротких сегментов. В долгосрочных записях на HF- и LF-компоненты приходится около 5% общей мощности. Хотя VLF- и ULF-компоненты составляют оставшиеся 95%

общей мощности, их физиологический смысл остается неизвестным. Предполагают, что эти колебания обусловлены гуморальными факторами.

LF- и HF-компоненты могут повышаться при различных условиях. Прирост LF-компонента (выраженного в нормализованных единицах) наблюдается у здоровых субъектов при переводе из горизонтального в вертикальное положение, стоянии, ментальном стрессе и умеренной физической активности, а также в экспериментах на неанестезированных собаках во время умеренной гипотензии, физической активности и окклюзии коронарной или общей сонной артерии. Напротив, прирост HF-компонента вызывается контролируемым дыханием, холодным воздействием на лицо и вращающей стимуляцией.

Обобщение и рекомендации по интерпретации компонентов ВРС. Вагусная активность является основной составляющей HF-компонента. В оценке LF-компонента имеются противоречия. В ряде работ предполагается, что выраженный в нормализованных единицах LF является количественным маркером симпатической модуляции, в то время как другие исследователи рассматривают LF как отражающий и симпатическую, и вагусную активность. Имеется также точка зрения, согласно которой отношение LF-/HF-компонентов отражает симпатико-вагальный баланс или симпатические модуляции.

Физиологическая интерпретация низкочастотных компонентов ВРС (а именно VLF и ULF) требует дальнейшего изучения.

Важно обратить внимание, что ВРС измеряет колебания влияний ВНС на сердце, а не усредненный уровень состояния автономного тонуса. Таким образом, и вегетативное торможение, и высокий уровень симпатической стимуляции приводят к уменьшению ВРС.

Для интерпретации результатов анализа ВРС можно использовать данные о физиологических коррелятах показателей ВРС, представленные в табл. 3.

Стабильность и воспроизводимость измерений вариабельности сердечного ритма. Многочисленные исследования продемонстрировали, что показатели, характеризующие кратковременные составляющие вариабельности с коротким периодом, быстро возвращаются к базисной линии после временных возмущений, вызванных такими манипуляциями, как умеренные физические нагрузки, назначение короткодействующих вазодилаторов, временная коронарная окклюзия и др. Более сильные стимулы, как-то максимальная физическая нагрузка или назначение препаратов длительного действия, приводят к изменениям, существенно более длительное время не возвращающимся к контрольным значениям.

Имеется значительно меньше данных относительно стабильности долгосрочных составляющих вариабельности, полученных при 24-часовом холтеровском мониторинге. Все же достаточное количество данных свидетельствует о стабильности результатов анализа ВРС, проведенного на основе суточной записи ЭКГ как у здоровых, так и перенесших острый инфаркт миокарда, и у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма. Существуют отрывочные результаты в пользу того факта,

Физиологическая интерпретация ВРС

Таблица 3

Статистический показатель	
SDANN	Гуморальная регуляция, активность центральных осцилляторов?
SDNN-I	Симпатико-парасимпатическая модуляция
RMSSD	Парасимпатическая активность
pNN50	Парасимпатическая активность
Триангулярный индекс	Парасимпатическая активность
Амплитуда моды R–R	Симпатико-адреналовая активность
Индекс Баевского (ИБ)	Симпатико-адреналовая активность
Спектральный показатель	
VLF	Гуморальная регуляция (ренин-ангиотензин и др.), активность центральных осцилляторов, колебания метаболизма?
LF	Симпатико-парасимпатическая модуляция барорефлекторной природы
HF	Парасимпатическая активность
LFn	Относительная симпатическая активность
HFn	Относительная парасимпатическая активность
LF/HF	Симпатико-парасимпатический баланс

что параметры ВРС могут оставаться неизменными на протяжении месяцев и лет. Так как 24-часовые показатели представляются стабильными, они могли бы быть идеальными показателями для оценки влияния терапии.

Нормальные значения параметров вариабельности сердечного ритма. Поскольку всеобъемлющих исследований всех индексов ВРС в больших популяциях здоровых людей к настоящему времени не проводилось, ряд нормальных значений, приведенных в табл. 4, создан на основе работ, в которые включалось небольшое количество субъектов (стандарты анализа ВРС Европейского общества кардиологии и Североамериканского общества стимуляции и электрофизиологии, 1996). Таким образом, приведенные величины следует рассматривать как ориентировочные и на их основе нельзя делать каких-либо определенных клинических выводов. Разделение по полу, возрасту и другим факторам, которое также является необходимым, в табл. 4 не приводится ввиду ограниченности источников информации. В ней приведены только те параметры ВРС, которые предложены для стандартизации физиологических и клинических исследований.

Анализ ВРС по Р.М. Баевскому. «Классическая» методика оценки показателей ВРС изложена в работах Р.М. Баевского. Представления о математико-статистических показателях сердечного ритма как об индикаторах состояния различных уровней управления функциями оказались весьма продуктивными для клинической фи-

Нормальные значения показателей ВРС

Таблица 4

Величина	Единица	Нормальное значение (M±m)
Временной анализ 24-часовой записи		
SDNN	мс	141±39
SDANN	мс	127±35
RMSSD	мс	27±12
Триангулярный индекс ВРС		37±15
Спектральный анализ 5-минутной записи (покой, лежа на спине)		
Общая энергия	мс ²	3466±1018
НЧ	мс ²	1170±416
ВЧ	мс ²	975±203
НЧ	н.е.	54±4
ВЧ	н.е.	29±3
НЧ/ВЧ		1,5–2,0

зиологии и профилактической медицины. Приведем кратко основные положения взглядов Р.М. Баевского на математический анализ сердечного ритма. Предложено упрощенно рассматривать систему управления ритмом сердца, состоящую из двух контуров: автономного и центрального.

Автономный контур (АК) регуляции ритма сердца – это в определенной степени обособленная система, работающая в режиме компенсации отклонений в ответ на возмущения, вызванные дыханием. Активность автономного контура характеризуется выраженностью дыхательных волн сердечного ритма.

Центральный контур (ЦК) регуляции ритма сердца связан с недыхательной компонентой сердечного ритма. Он участвует в управлении ритмом сердца через автономный контур, заставляя его работать в вынужденном режиме. Центральный контур состоит из трех уровней: А, Б, В, соответствующих процессам управления:

А – взаимодействие организма с внешней средой;

Б – межсистемный уровень, обеспечивающий регулирование взаимодействия различных систем внутри организма;

В – внутрисистемный уровень, обеспечивающий взаимодействие различных параметров внутри одной системы.

Выделение указанных уровней является условным и сделано с целью разработки определенного методологического подхода к проблеме математического анализа структуры ритма сердца, который заключается в том, что по соотношению активности различных контуров регуляции ритма сердца можно судить о степени напряжения регуляторных механизмов. При этом необходимо иметь в виду следующее:

– при оптимальном регулировании управление происходит с минимальным участием высших (центральных) уровней. Оптимальная деятельность низших уровней «освобождает» высшие от необходимости постоянного участия в локальных регуляторных процессах. В случае, когда низшие не справляются со своими функциями, когда необходима координация деятельности нескольких подсистем, уравнивание организма со средой идет за счет напряжения механизмов регуляции. Чем выше централизация управления ритмом сердца, тем больше напряжение регуляторных механизмов, тем выше «физиологическая цена» адаптации;

– период волн сердечного ритма связан с уровнями управления: чем больше период, тем выше соответствующий уровень управления. Дыхательные волны характеризуют активность АК, а медленные волны сердечного ритма характеризуют ЦК. Централизация управления проявляется усилением недыхательной компоненты ритма сердца, появлением медленных волн со все более длинными периодами, усилением мощности медленных волн, ослаблением дыхательных волн.

Оценка степени напряжения регуляторных систем. Адаптация, или приспособление к условиям окружающей среды, к социальным, производственным, бытовым или климатическим факторам, – одно из фундаментальных свойств организма человека. Любое заболевание может рассматриваться как результат истощения адаптационных механизмов. Переход из состояния здоровья в состояние болезни проходит через последовательные стадии адаптационного процесса. Следовательно, можно выделить среди здоровых и практически здоровых людей разнородные группы лиц с различной степенью адаптированности к окружающей среде. Р.М. Баевским предложена следующая рабочая классификация состояний по степени напряжения регуляторных систем, обусловленного адаптивными реакциями организма (Р.М. Баевский, 1999):

1. Состояние нормы, или состояние удовлетворительной адаптации к условиям среды. Класс функциональных состояний с достаточными функциональными (адаптационными) возможностями организма. Понятие нормы включает в себя способность организма адаптироваться к определенным воздействиям факторов окружающей среды. Адекватность ответа организма на воздействие тех или иных факторов – тоже один из важнейших компонентов нормы.

2. Состояние повышенного функционального напряжения механизмов адаптации, при которых оптимальные адаптационные возможности организма обеспечиваются более высоким, чем в норме, напряжением регуляторных систем, что приводит к повышенному расходованию функциональных резервов организма.

3. Состояние перенапряжения, или состояние неудовлетворительной адаптации, характеризуется снижением функциональных возможностей организма с преобладанием неспецифических или специфических изменений со стороны определенных органов и систем.

4. Состояние истощения регуляторных систем, или срыв адаптации, – состояние с резким снижением функ-

циональных возможностей организма в связи с нарушением механизмов компенсации. В данном состоянии, как правило, наблюдаются различные заболевания в стадии субкомпенсации или декомпенсации.

Названные четыре состояния можно рассматривать как четыре «диагноза» здоровья, четыре его качества. Каждый из последующих уровней адаптации содержит все более значительную вероятность развития или наличия болезни. Наиболее высока эта вероятность в группе лиц со срывом адаптации. В нее входят лица с латентными формами заболеваний, явлениями предболезни, хроническими или нераспознанными болезнями. Определение степени напряжения регуляторных систем связано, по существу, с диагностикой указанных состояний. Исходя из концепции о сердечно-сосудистой системе как об индикаторе адаптационно-приспособительной деятельности целостного организма, для оценки состояния регуляторных механизмов обычно используют анализ изменений ритма сердечных сокращений. Изменение сердечного ритма – универсальная оперативная реакция целостного организма на любое воздействие внешней среды. Информация о том, какова «цена» этой адаптации, содержится в волновой структуре сердечного ритма и может быть выявлена с помощью математического анализа ряда кардиоинтервалов.

Показатели анализа ВРС по Р.М. Баевскому

Математическое ожидание (М) – этот показатель отражает конечный результат всех регуляторных влияний на сердце и систему кровообращения в целом. Он эквивалентен средней ЧСС, обладает наименьшей изменчивостью среди всех медико-статистических показателей, и его отклонение от индивидуальной нормы обычно сигнализирует об увеличении нагрузки на аппарат кровообращения или о наличии патологических отклонений.

Сигма (δ) – среднее квадратичное отклонение динамического ряда. Это один из основных показателей ВРС, характеризующий состояние механизмов регуляции. Он указывает на суммарный эффект влияния на синусный узел симпатического и парасимпатического отделов ВНС (см. также SDNN).

Мода (Мо) – наиболее часто встречающееся значение $R-R$, указывающее на доминирующий уровень функционирования синусного узла. При симпатикотонии Мо меньше, при ваготонии – больше.

Вариационный размах (ВР) вычисляется как разница между максимальным и минимальным значениями $R-R$. Отражает степень вариабельности или размах колебаний значений кардиоинтервалов. ВР рассматривается как парасимпатический показатель.

Амплитуда моды (АМо) – это число кардиоинтервалов в %, соответствующих диапазону моды, отражает меру мобилизирующего влияния симпатического отдела.

Индекс вегетативного равновесия (ИВР=АМо/ВР) указывает на соотношение между активностью симпатического и парасимпатического отделов. При парасимпатической активности знаменатель будет увеличиваться, а числитель уменьшаться, в результате чего ИВР резко уменьшится. При увеличении симпатических влияний наблюдаются противоположные сдвиги.

Вегетативный показатель ритма ($VPP=1/MoxBP$) позволяет судить о парасимпатических сдвигах вегетативного баланса. Чем меньше ВПР, тем больше вегетативный баланс смещен в парасимпатическую сторону.

Индекс напряжения регуляторных систем ($ИН=АМо/(2BP \times Мо)$) отражает степень централизации управления сердечным ритмом.

Показатель адекватности процессов регуляции ($ПАПР=АМо/Мо$) отражает соответствие между активностью симпатического отдела ВНС и ведущим уровнем функционирования СА-узла.

Возрастные изменения ВРС. ВРС существенно отличается в разных возрастных группах. В табл. 5 приведены средние значения показателей ВРС у здоровых людей трех возрастных групп.

Статистические показатели ВРС. При старении происходят выраженные изменения статистических показателей ВРС. Уже в возрасте 40–59 лет, по сравнению с группой людей 20–39 лет, достоверно снижаются такие показатели, как SDNN-i, SDANN, RMSSD, и в то же время увеличивается амплитуда моды интервалов $R-R$. В группе людей старше 60 лет эти изменения более значительны. Кроме того, в этой возрастной группе достоверно снижается pNN50 и растет индекс Баевского. Выявленные возрастные различия больше в ночное время суток, чем днем. Средние значения многих показателей в дневное время суток достоверно не различаются в разных возрастных группах.

Циркадные индексы статистических показателей ВРС с возрастом приближаются к единице, что свидетельствует

об уменьшении амплитуды суточных ритмов при старении (табл. 6). Так, если у молодых людей средние значения почти всех статистических показателей ВРС (SDANN, RMSSD, pNN50, индекс Баевского) достоверно различаются в разное время суток, то у людей старше 60 лет только один показатель (SDANN) имеет достоверные суточные колебания, хотя и меньшие, чем у молодых людей.

Спектральные показатели. Возрастные изменения спектральных показателей ВРС аналогичны изменениям статистических показателей при старении: значительно уменьшается мощность колебаний сердечного ритма во всех областях спектра (VLF, LF и HF). Однако эти изменения для разных спектральных компонентов неодинаковы. Мощность колебаний в диапазоне VLF уменьшается у людей старше 60 лет (по сравнению с группой 20–39 лет) в 1,7, LF – в 2 и HF – в 3,2 раза (в ночное время суток). Ночью возрастные различия более выражены, чем днем.

Циркадные колебания спектральных показателей ВРС также снижаются при старении. Так, если у молодых людей все спектральные компоненты вариабельности (VLF, LF, HF) претерпевают достоверные и значительные суточные колебания (ЦИ равен 0,65; 0,60 и 0,49 соответственно), то у пожилых и старых людей только в области VLF сохраняются достоверные, но более низкие (по сравнению с молодыми людьми) суточные различия мощности колебаний (см. табл. 6). Нормализованные значения мощности низко и высокочастотных колебаний (LFn, HFn), а также отношение LF/HF достоверно изменяются уже в группе людей 40–59 лет по сравнению с людьми 20–39 лет. У пожилых и старых людей в

Таблица 5
Средние значения показателей ($M \pm m$) ВРС у здоровых людей разного возраста в разное время суток

Возраст, лет	20–39		40–59		60–80	
Время суток	день	ночь	день	ночь	день	ночь
<i>Статистический показатель</i>						
RR, мс	754±35	883±33 [#]	832±19	963±20 [#]	832±15	937±22 [#]
SDNN-i, мс	59,8±3,7	67,8±3,5	51,6±1,7	56,5±1,8 [*]	45,0±1,7 [*]	49,7±2,3 [*]
SDANN, мс	84±6,0	133±9,6 [#]	77,5±3,8	88,6±5,1 ^{#*}	76,6±2,9	90,1±5,3 ^{#*}
RMSSD, мс	32,2±2,9	42,3±3,3 [#]	27,7±1,2	32,5±2,2 [*]	26,0±1,7	29,5±1,7 [*]
pNN50, %	9,8±2,4	17,5±2,6 [#]	6,3±0,8	10,2±2,2	4,8±0,9	7,1±1,1 [*]
ИБ	103±11	74,4±10,9 [#]	102±5,8	79,8±4,3 [#]	144±15	116±14 [*]
АМо, %	32,0±1,5	30,0±1,4	35,6±1,1	35,1±1,0 [*]	40,0±1,3 [*]	38,6±1,4 [*]
<i>Спектральный показатель</i>						
VLF, мс ²	1677±136	2587±251 [#]	1542±145	1994±133 [#]	1146±89 [*]	1505±124 ^{#*}
LF, мс ²	810±92	1347±110 [#]	710±63	922±100 [*]	454±64 [*]	661±73 [*]
HF, мс ²	540±98	1113±125 [#]	386±25	528±53 ^{#*}	258±26 [*]	344±34 [*]
LF/HF	1,50±0,39	1,21±0,19	1,83±0,20 [*]	1,74±0,2 [*]	1,85±0,17 [*]	1,94±0,14 [*]
LFn, %	59,8±2,2	54,6±1,9	64,8±1,8	63,5±2,5 [*]	62,8±2,0 [*]	64,5±1,8 [*]
HFn, %	40,1±2,2	45,3±1,9	35,1±1,7	36,4±2,5 [*]	37,1±2,0 [*]	35,4±1,8 [*]

Примечания: # – различия по сравнению с соответствующим дневным периодом достоверны ($p < 0,05$); * – различия с соответствующим периодом суток группы 20–39 лет достоверны ($p < 0,05$).

Таблиця 6
Циркадные индексы (ЦИ) показателей ВРС у здоровых людей разного возраста

Возраст, лет	20–39	40–59	60–79
Статистический показатель			
RR	0,85	0,86	0,89
SDNN-I	0,88	0,91	0,90
SDANN	0,63	0,87	0,80
RMSSD	0,76	0,85	0,88
pNN50	0,56	0,62	0,68
ИБ	1,38	1,28	1,24
ТИ	0,95	1,01	0,95
Амо	1,07	1,01	1,03
Спектральный показатель			
VLF	0,65	0,77	0,76
LF	0,60	0,77	0,69
HF	0,49	0,73	0,75
LF/HF	1,64	1,05	0,95
LFn	1,13	1,03	0,97
HFn	0,74	0,93	1,05

дневное и ночное время суток соотношение LF/HF и величина LFn существенно выше, чем у молодых людей.

Механизмы возрастных изменений ВРС. Снижение ВРС при старении может быть следствием двух основных причин.

1. Уменьшение влияний со стороны ВНС на синусный узел.

2. Снижение чувствительности синусного узла к влияниям ВНС.

Рассмотрим первую из них. Автономная нервная регуляция ритма сердца обеспечивается адаптивными изменениями двух противоположных влияний на синусный узел – симпатических и парасимпатических. При отсутствии возмущающих воздействий на гемодинамику между этими двумя отделами ВНС существует устойчивое равновесие – автономный баланс. Этот баланс у разных людей неодинаков. Так, известно, что у молодых людей доминирует парасимпатический отдел ВНС. Это подтверждает анализ ВРС. Высокие значения показателей RMSSD, pNN50, ТИ, HF, HFn у молодых людей свидетельствуют о высокой активности парасимпатического отдела ВНС. При старении эти показатели значительно снижаются. Возрастные изменения симпатической активности, по данным анализа ВРС, нельзя трактовать однозначно. Так, увеличение АМо и индекса Баевского у пожилых и старых людей могут быть связаны не только с абсолютным ростом симпатической активности, но и со снижением всех влияний со стороны ВНС на сердце. Это подтверждается данными о снижении при старении всех компонентов спектра сердечного ритма. Однако эти изменения неравномерные. Высоочастотные

колебания снижаются в большей степени, чем низкочастотные. Об этом свидетельствует рост симпатико-вагального индекса (LF/HF). Отсюда следует, что с возрастом автономный баланс изменяется в сторону преобладания симпатического отдела ВНС. Необходимо отметить, что показатели ВРС, характеризующие (предположительно) гуморальную регуляцию (SDANN, VLF), изменяются с возрастом в меньшей степени по сравнению с показателями автономной нервной регуляции.

К сожалению, анализ ВРС не может дать однозначного ответа на вопрос об изменениях чувствительности синусного узла к влияниям ВНС при старении. Поэтому, возраст-зависимое снижение ВРС можно объяснить не только изменениями автономной регуляции, но и характеристиками синусного узла.

Каковы возможные механизмы снижения ВРС при старении? Известно, что основным механизмом автономной регуляции ритма сердца является барорефлекторная система, обеспечивающая оперативный контроль артериального давления (АД). Эффективность работы этой системы зависит от чувствительности барорецепторов к колебаниям АД, характеристик центральных регуляторов, чувствительности синусного узла к влияниям ВНС. Исследования барорефлекторной регуляции у старых людей показали значительное снижение ее эффективности. При действии различных возмущающих факторов на гемодинамику (ортостатическая проба, глубокое дыхание, медикаментозные тесты и др.) реакция со стороны сердца у старых людей снижена. О снижении барорефлекторной чувствительности при старении свидетельствует также уменьшение с возрастом мощности LF-компоненты сердечного ритма.

Особый интерес представляет вопрос о циркадных ритмах активности ВНС. Ведь известно, что для нормального функционирования организма, обеспечения высокого уровня адаптивности необходима ритмичная смена симпатической и парасимпатической активности в течение суток. Так, днем преобладает симпатический отдел ВНС, обеспечивающий высокий уровень энергообеспечения физической активности, а ночью – парасимпатический, переводящий организм в режим восстановления энергетических резервов. Полученные данные свидетельствуют о выраженных циркадных ритмах симпатической и парасимпатической активности у молодых людей и снижении амплитуды этих ритмов с возрастом. В ряде случаев у старых людей наблюдалась инверсия суточных ритмов ВНС, когда симпатическая активность ночью была выше, чем днем. Такое состояние свидетельствует о десинхронизации ритмов и способствует развитию патологии сердечно-сосудистой системы.

Циркадные ритмы автономной регуляции. В последнее время вызывают интерес суточные ритмы активности ВНС. Это связано с сообщениями об увеличении частоты сердечно-сосудистых катастроф в определенное время суток (8–10 ч). Наличие циркадных колебаний активности ВНС доказано при проведении исследований, исключающих влияние таких факторов, как физическая активность, сон и др. В условиях контроля этих факторов пока-

зано снижение парасимпатической активности в дневное время суток. Относительно циркадных ритмов симпатической нервной системы данные противоречивы, что связано с отсутствием хороших маркеров симпатической активности.

В проведенных нами исследованиях циркадных ритмов ВНС использовался спектральный анализ непрерывной суточной записи интервалов $R-R$. Для исключения фактора физической активности обследуемые практически все время суток находились в постели, лежа. Примеры суточной динамики интервалов $R-R$ и показателей ВРС (посчитанных за каждые последовательные 5-минутные отрезки времени) у здоровых мужчин молодого и пожилого возраста приведены на рис. 5.

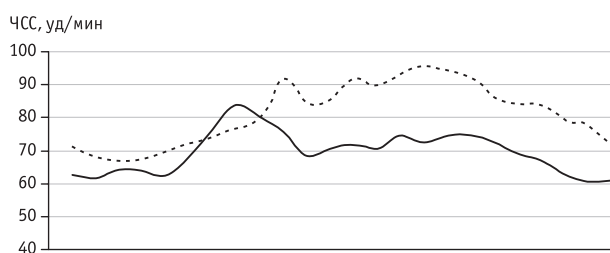


Рис. 5. Суточная динамика ЧСС у здоровых молодых (пунктирная линия) и пожилых (сплошная линия) людей (приведены среднечасовые значения ЧСС)

Проведенные исследования показали, что у молодых людей имеет место выраженный суточный ритм ЧСС, характеризующийся замедлением пульса ночью и ускорением в дневное время суток. У пожилых людей амплитуда суточных ритмов ЧСС значительно снижена. При этом отмечается быстрый подъем ЧСС в утреннее время. Это способствует у больных с ХИБС развитию сердечно-сосудистых катастроф, нарушениям ритма сердца.

ВРС также имеет закономерную циркадную структуру (рис. 6). Наблюдается увеличение общей мощности спектра интервалов $R-R$ в ночное время суток и снижение днем, однако у пожилых людей в ночное время общая мощность спектра интервалов $R-R$ практически не отличается от дневных показателей.

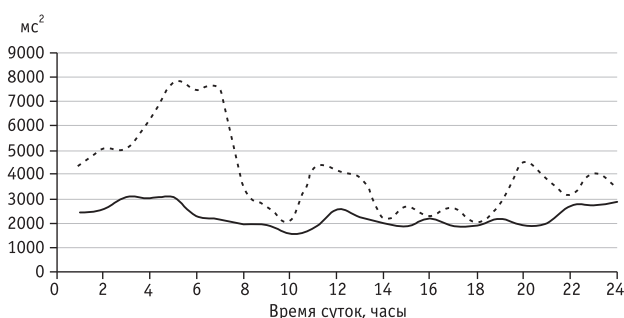


Рис. 6. Суточная динамика общей спектральной мощности колебаний ритма сердца у здоровых молодых (пунктирная линия) и старых (сплошная линия) людей

Парасимпатическая активность. В норме в дневное время суток колебания сердечного ритма в диапазоне HF существенно ниже, чем в вечернее и ночное время. Эти различия характеризуют суточную динамику парасимпатической активности, что соответствует общепринятым представлениям о повышении ночью тонуса вагуса. Высокочастотные колебания ритма сердца (HF) достоверно увеличиваются в ночное время суток как у молодых, так и у пожилых людей. В то же время суточная динамика парасимпатической активности у пожилых людей претерпевает существенные изменения (рис. 7). Так у пожилых людей ночное повышение парасимпатической активности менее выражено, по сравнению с молодыми людьми. Изменения циркадного индекса HF при старении свидетельствуют о снижении амплитуды суточных ритмов парасимпатических влияний на сердце с возрастом.

Рис. 7. Суточная динамика высокочастотных колебаний ритма сердца (HF) у здоровых молодых (пунктирная линия) и пожилых (сплошная линия) людей (приведены среднечасовые значения HF)

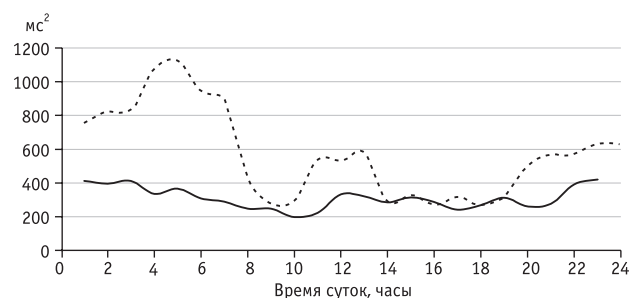


Рис. 7. Суточная динамика высокочастотных колебаний ритма сердца (HF) у здоровых молодых (пунктирная линия) и пожилых (сплошная линия) людей (приведены среднечасовые значения HF)

Симпатическая активность. В дневное время суток, по сравнению с ночным, преобладает активность симпатического отдела АНС. Анализ ВРС не позволяет точно оценить уровень симпатической активности. Известно, что рост этой активности приводит к таким изменениям кардиоритмограммы, как снижение ВРС (преимущественно в области HF-колебаний) и увеличение амплитуды моды RR -интервалов (рис. 8). В дневное время суток (по сравнению с ночным) как у молодых, так и у пожилых людей снижается общая спектральная мощность сердечного ритма и увеличивается амплитуда моды интервалов $R-R$. У пожилых людей суточные колебания этих показателей значительно менее выражены по сравнению с молодыми людьми. Это свидетельствует о нарушении циркадной структуры активности симпатической нервной системы при старении.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о снижении циркадных колебаний активности ВНС с возрастом.

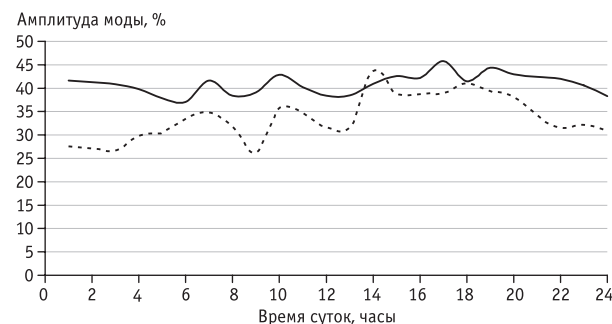


Рис. 8. Суточная динамика амплитуды моды колебаний ритма сердца у здоровых молодых (пунктирная линия) и пожилых (сплошная линия) людей (приведены среднечасовые значения)

Сон и активность ВНС. В ночной период суток во время сна у молодых людей происходят значительные изменения различных показателей ВРС. Отмечается выраженное увеличение общей вариабельности (SDNN, полная мощность спектра) ритма сердца и, особенно, высокочастотной ее составляющей (HF). Эти изменения свидетельствуют об увеличении активности парасимпатической нервной системы и снижении симпатико-адреналовой активности. Во время сна увеличивается также и среднечастотная компонента спектра (LF), что, по-видимому, связано с ростом вагусной активности и барорефлекторной чувствительности. Однако у пожилых людей этого не наблюдается – снижается ВРС, активность парасимпатической нервной системы, ослабевает барорефлекторная регуляция, барорефлекторная чувствительность. Полученные нами данные об изменениях показателей ВРС приведены в табл. 7.

Таблица 7

Показатели ВРС у здоровых молодых людей в периоды сна и бодрствования

Показатель	Бодрствование	Сон
RR, мс	821±21	971±22*
SDNN-i, мс	51,1±1,8	57,3±1,6*
SDANN, мс	76,2±3,9	89,1±5,3*
RMSSD, мс	26,8±1,3	33,9±2,1*
pNN50, %	6,1±0,9	11,1±2,6*
VLF, мс ²	1488±154	1714±123
LF, мс ²	708±69	967±97*
HF, мс ²	389±22	571±57*
LF/HF	1,82±0,18	1,69±0,15

Примечание. * – различия по сравнению с периодом бодрствования достоверны ($p < 0,05$)

Отмечено, что у молодых людей состояние автономной регуляции во время сна меняется в зависимости от фазы сна. Так, во время сна с медленным движением глаз (NREM sleep) значительно увеличивается парасимпатическая активность (HF) и снижается симпатическая. Причем парасимпатическая активность увеличивается прогрессивно в период 4 стадий NREM-сна. В то же время в фазу сна с быстрым движением глаз (REM sleep) активность парасимпатической нервной системы снижается, а симпатико-адреналовая активность растет. Это приводит к ускорению пульса и повышению АД. Исследования активности симпатических нервов кровеносных сосудов скелетных мышц у человека показали заметное прогрессирующее снижение их активности по мере углубления сна с медленными движениями глаз.

В то же время, как показали наши исследования, у пожилых людей такая зависимость нарушается в связи с преобладанием в ночной период симпатической активности при снижении парасимпатического тонуса. Снижение LF-компоненты ВРС свидетельствует об ослаблении барорефлекторных влияний на сердечно-сосудистую

систему. У пациентов с гипертонической болезнью по сравнению с лицами с нормальным АД обнаружено достоверное снижение исходных значений мощности высокочастотной компоненты ВРС (HF), что указывает на более значительное уменьшение парасимпатических влияний. Поэтому нарушение барорефлекторной регуляции на фоне ослабления влияний парасимпатического отдела ВНС может способствовать развитию избыточной реакции АД при психоэмоциональной пробе у значительной части лиц пожилого возраста.

Наши исследования показали, что пожилые люди с избыточной реакцией сердечно-сосудистой системы при стрессовом напряжении в исходном состоянии имели меньшую общую ВРС в результате уменьшения парасимпатических и усиления симпатических влияний на сердечно-сосудистую систему. Об этом свидетельствует также более высокий удельный вес низкочастотной компоненты вариабельности ритма сердца (VLF) в структуре общей мощности спектра у гиперреакторов в сравнении с нормореакторами.

Таким образом, у пожилых людей определение типа автономной регуляции весьма информативно для предсказания характера предстоящей сердечно-сосудистой реакции на стрессовое воздействие. Так, лица с парасимпатикотоническим типом регуляции имеют высокую вероятность адекватных изменений показателей гемодинамики при психоэмоциональном напряжении, физической нагрузке, тогда как лица, у которых обнаруживается симпатикотонический тип автономной регуляции, имеют высокую вероятность избыточной прессорной реакции при стрессовом напряжении.

Среди показателей автономной регуляции наибольшую связь с развитием избыточной реакции АД при стрессе имеют такие факторы, как ослабление барорефлекторных влияний, симпатикотония, ослабление парасимпатических влияний на сердечно-сосудистую систему, активация симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем.

Состояние тонуса ВНС в значительной степени определяет также циркадный ритм АД. Среди людей, у которых преобладает симпатическая активность, в ночной период не только отсутствует снижение АД (non-dipper), как это происходит у молодых здоровых людей, но и, наоборот, часто наблюдается его повышение.

Представленные данные свидетельствуют о наличии выраженных циркадных ритмов симпатической и парасимпатической активности у молодых людей и снижении амплитуды этих ритмов с возрастом. В ряде случаев у старых людей наблюдалась инверсия суточных ритмов ВРС, когда симпатическая активность ночью была выше, чем днем. Такое состояние свидетельствует о десинхронизации ритмов и способствует развитию патологии сердечно-сосудистой системы.

Из всего вышеизложенного следует, что при анализе особенностей нейрогуморальной регуляции сердечно-сосудистой системы необходимо всегда учитывать возрастные изменения состояния ВНС, а также время исследований (день, ночь).

Методологія аналізу варіабельності ритму серця: вікові аспекти

О.В. Коркушко, А.В. Писарук, В.Б. Шатило

РЕЗЮМЕ. У статті представлено методологію аналізу та інтерпретації варіабельності ритму серця відповідно до міжнародних стандартів. Представлено сучасні уявлення про фізіологічні механізми варіабельності ритму серця. Наведено результати багаторічних досліджень авторами варіабельності ритму серця у здорових людей різного віку (20–80 років) і дані про добові ритми вегетативної нервової системи. Проаналізовано можливі механізми вікових змін варіабельності ритму серця.

Ключові слова: варіабельність ритму серця, методологія, вік.

Methodology heart rate variability analysis: Age aspects

O.V. Korkushko, A.V. Pisaruk, V.B. Shatilo

SUMMARY. Dealt with in this article has been the methodology allowing analyze and interpret the heart rate variability in accordance with international standards. Presented are also the modern concepts about the physiological mechanisms of heart rate variability. The results of long-term studies of heart rate variability in healthy people of different ages (20–80 years) and the data on the circadian rhythms of the autonomic nervous system are discussed. The possible mechanisms of age-related changes of heart rate variability are analyzed.

Key words: heart rate variability, methodology, age.

Адрес для переписки:

Анатолий Васильевич Писарук

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

04114, Киев, ул. Вышгородская, 67

НОВИНИ

Клеточное репрограммирование. Достижения и вызовы

Открытие явления плюрипотенции стволовых клеток к дальнейшей дифференцировке значительно расширило возможности их использования в регенеративной медицине и стимулировало развитие технологий прямого репрограммирования. При этом один тип клеток напрямую конвертируется в другой, без возврата в состояние стволовой клетки, благодаря экспрессии факторов специфической дифференцировки.

Так, клетки фибробласты методом прямого репрограммирования могут превращаться в нейроны, кардиомиоциты, гепатоциты, эндотелиальные клетки, гематопоэтические стволовые клетки. Установлено, что и соматические клетки обладают большей пластичностью, чем считалось ранее. Факторы транскрипции, микромолекулы РНК, эпигенетические факторы, секретируемые молекулы так же, как и клеточное микроокружение, оказывают значительное влия-

ние на судьбу клетки и ее специализацию.

Что касается заболеваний сердечно-сосудистой системы, клеточное репрограммирование представляет новый метод регенерации поврежденного миокарда путем прямой конвертации эндогенных сердечных фибробластов в кардиомиоцитоподобные клетки в месте их локализации. Первые работы *in vivo* по репрограммированию клеток миокарда показали пока еще противоречивые результаты в связи с низкой эффективностью факторов, способствующих полному репрограммированию, функциональной недостаточностью кардиомиоцитоподобных клеток, образующихся в результате процесса репрограммирования. Тем не менее, открытие в последние годы новых критически значимых факторов репрограммирования позволяет надеяться на значительное повышение эффективности этого процесса и улучшение функциональных возможностей вновь образованных кардиомиоцитоподобных клеток.

T. Sadahiro et al., Circ Res. 2015

Ожирение и употребление жирной пищи непосредственно влияют на окисление липопротеидов низкой плотности

Ожирение и употребление жирной пищи вносят существенный вклад в повышение уровня липопротеидов в плазме крови. Гиперлипидемия способствует инфильтрации липопротеидов в сосудистую стенку. Здесь они подвергаются изменениям, образуя окисленные формы (ox-LDL). Ox-LDL во многом ответственны за активацию аутоиммунных процессов в сосудистой стенке и развитие атеросклероза. Небольшая часть ox-LDL из сосудистой стенки диффундирует обратно в плазму крови и может служить диагностическим критерием активности атеросклеротического процесса.

Показана прямая зависимость частоты и количества употребления жирной пищи, степени ожирения и уровня ox-LDL в плазме.

A. Laguna-Camacho et al., Obes. Res. Clin. Pract., 2015

УДК 616.12-008.46-053.9-071/072

Л.М. Ена, В.А. Ярош

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

Диагностика хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса в пожилом и старческом возрасте. Обзор

АННОТАЦИЯ

Пандемический рост распространенности и заболеваемости хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в значительной мере связан с прогрессирующим старением населения. Старение миокарда, в свою очередь, ассоциирует с нарастанием гипертрофии и фиброза левого желудочка, которые определяют формирование диастолической дисфункции и ХСН с сохраненной фракцией выброса (СФВ). Всевозрастающий интерес к ХСН с СФВ обусловлен неопределенностью ее патогенеза, диагностики, отсутствием отчетливых положительных результатов лечения. ХСН с СФВ, присущая пациентам старших возрастных групп, протекает на фоне мультиморбидности, что осложняет диагностический поиск.

Ключевые слова:

хроническая сердечная недостаточность, диастолическая дисфункция, фракция выброса.

Последние два десятилетия наблюдается пандемический рост распространенности хронической сердечной недостаточности (ХСН), составляющей 1–2% в развитых странах, с уровнем заболеваемости 5–10 на 1000 человек в год [1, 2]. Экстраполяция на украинскую популяцию, учитывая сходность по демографическому составу и уровню медицинской помощи, позволила оценить возможное число пациентов с клинически манифестированной ХСН в Украине в 2 млн [3, 4]. В значительной мере это связано с прогрессирующим старением населения: риск развития ХСН у лиц в возрасте старше 40 лет составляет 20% и возрастает до 33% в возрасте 55 лет и старше [5, 6]. В США распространенность ХСН составляет 0,7% у лиц в возрасте 45–54 лет и 8,4% – старше 75 лет [7].

В структуре ХСН все больший удельный вес занимает ХСН с сохраненной фракцией выброса (СФВ) – около 50% [8–11]. По данным клиники Мейо, за 15 лет частота регистрации случаев ХСН с СФВ возросла с 38 до 54%, т.е. в 1,4 раза [11].

Всевозрастающий интерес к ХСН с СФВ обусловлен неопределенностью ее патогенеза, диагностики, отсутствием отчетливых положительных результатов лечения. Это в значительной мере связано с рядом факторов. ХСН с СФВ присуща пациентам старших возрастных групп, протекает на фоне мультиморбидности, и сопутствующие

заболевания могут как имитировать, так и маскировать признаки сердечной недостаточности. Как лабораторные тесты – один из краеугольных камней диагностики ХСН, так и эхокардиографическая оценка нарушений диастолической функции сердца постоянно поддаются пересмотру. На данный момент стратегия лечения пациентов ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СФВ ЛЖ) не определена ввиду отсутствия терапевтических подходов с доказанной эффективностью в отношении улучшения прогноза.

Целью данного обзора является предоставление новых данных, касающихся диагностики ХСН с СФВ с акцентом на пациентов пожилого и старческого возраста.

Диагностика любой из форм ХСН зиждется на наличии клинических проявлений синдрома, подтвержденных результатами инструментальных и лабораторных методов исследований.

Клиническая диагностика. В клинической диагностике ХСН учитывается наличие типичных симптомов: одышка, периферические отеки, легочные хрипы, тахикардия, гепатомегалия, повышенное давление в яремных венах, общая слабость. Большинство симптомов связано с задержкой натрия и воды. Однако у пожилых людей эти симптомы характеризуются недостаточной чувствительностью и специфичностью в связи со значительным влиянием коморбидных состояний [12]. В целом, именно

больные ХСН с СФВ характеризуются высоким уровнем полиморбидности. Среди заболеваний, ассоциируемых с ХСН с СФВ, наиболее значим удельный вес артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД), ожирения, хронической болезни почек (ХБП), фибрилляции предсердий (ФП) и анемии [13]. В последнее время отмечена высокая сопряженность развития ХСН с СФВ с субклиническим гипотиреозом [14]. Сравнительный анализ данных 2429 пациентов со сниженной и 2167 с СФВ показал, что в среднем в группе пациентов с СФВ чаще регистрировались ожирение, ФП и АГ, в то время как со сниженной ФВ – ишемическая болезнь сердца (ИБС), клапанные поражения [11].

По данным обследования пожилых в Нидерландах вышеперечисленные классические симптомы отсутствуют у одной трети пациентов. В целом, для пожилых больных характерно отсутствие типичных и, напротив, наличие атипичных симптомов, связанных с сопутствующей патологией. В связи с этим был проведен анализ специфичности и чувствительности симптомов у пациентов с предполагаемым синдромом ХСН, имеющих сопутствующие заболевания. Основными жалобами этих пациентов были снижение работоспособности (40%), одышка (35%), когнитивные нарушения (31%) и нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата (29%). У половины пациентов было выявлено сочетание двух и более симптомов (51%). Были определены независимые детерминанты сердечной недостаточности: мужской пол, возраст, наличие одышки в ночное время, отсутствие свистящего дыхания, потеря аппетита и низкий индекс массы тела (ИМТ) [15]. Легочные хрипы и периферические отеки часто выявляют при острой декомпенсации сердечной недостаточности, в то время как при хроническом течении интерстициальный отек уменьшается за счет усиления лимфатического дренажа в легочной ткани, что приводит к повышению давления в левом предсердии при отсутствии легочного застоя [16].

Неконтролируемую АГ чаще выявляли при ХСН с СФВ, а легочные хрипы и повышенное давление в яремных венах при ХСН с систолической дисфункцией [17]. В целом наличие типичных симптомов ХСН более характерно для ХСН с систолической дисфункцией [18]. Среди сопутствующих заболеваний, влияющих на точность диагностики ХСН, особое место занимает хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ). Одышка, которая наблюдается у одной трети пациентов с ХСН, приводит к повышению риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [19]. Одышка также является симптомом таких заболеваний, как анемия, ожирение, неврологические расстройства (миопатия, беспокійство) [1]. Чувствительность данного симптома в диагностике ХСН составляет 66%, а специфичность – всего лишь 52%, в то время как ортопноэ и пароксизмальная одышка в ночное время обладают специфичностью 85 и 76% соответственно при более низкой чувствительности [16].

В гериатрической популяции всегда необходимо учитывать связь между ХСН и когнитивными нарушениями

[20]. Когнитивная дисфункция влияет на отношение пациентов к состоянию своего здоровья и на приверженность к лечению, а также осложняет диагностический поиск. В группе пациентов с когнитивной дисфункцией наблюдался более высокий уровень госпитализаций и смертности. Результаты недавних исследований показали, что нейропсихологические функции могут улучшиться, но не нормализоваться, после лечения декомпенсации ХСН [21, 22].

Инструментальная диагностика. Рутинные методы инструментальной диагностики – рентгенография и электрокардиография (ЭКГ) – имеют весьма ограниченную информативность при ХСН. Если специфичность клинических симптомов, согласно данным ретроспективного исследования, проведенного у пожилых больных с ХСН, составляла 50%, то отклонений при рентгенографии органов грудной клетки и ЭКГ – 20 и 9% соответственно [23].

Метод ЭКГ-диагностики обладает высокой негативной предсказательной значимостью в диагностике ХСН с систолической дисфункцией, однако имеет низкую чувствительность. Удлинение интервала $Q-T > 80$ мс является независимым предиктором внезапной смерти у пациентов с дилатационной кардиомиопатией, осложнившейся ХСН (относительный риск [ОР] 4,9; 95% ДИ 1,4–16,8; $p < 0,02$) и аритмических событий (ОР 4,5; 95% ДИ 1,5–13,5; $p < 0,1$) [24]. Блокада левой ножки пучка Гиса также является независимым предиктором смерти у пациентов с ХСН [25]. Наличие на ЭКГ фибрилляции предсердий рассматривают как эквивалент ХСН с СФВ. В то же время ФП у пациентов, страдающих ХСН, ассоциирует с повышенным риском повторных госпитализаций и смерти [26]. Актуальным остается использование ЭКГ для контроля лечения при острой декомпенсации ХСН в связи с проаритмогенными влияниями ряда препаратов. Так, внутривенное введение препаратов с положительным инотропным эффектом (добутамин) и Б-тип натрийуретического пептида (несиритид) оказывает проаритмогенный эффект [27].

Рентгенография органов грудной полости (ОГП) проводится в целях исключения венозного застоя в легких и плеврального выпота. Наиболее характерными для ХСН изменениями при рентгенографии ОГП являются: усиление легочного рисунка за счет вен верхних отделов, расширение корней легких («крылья бабочки»), появление линий Керли типа Б, характерных для объемной перегрузки интерстиция, альвеолярный отек, накопление жидкости интралобулярно (псевдоопухоль) и в плевральной полости. Кардиомегалия характерна для обоих вариантов ХСН [28]. В дифференциальной диагностике легочного застоя необходимо учитывать, что его возникновение могут индуцировать нестойкие желудочковые тахикардии, гипоксические изменения вследствие синдрома обструктивного апноэ сна, пароксизмы ФП у пациентов с АГ, острые вирусные миокардиты [29].

Эхокардиография (эхоКГ) является «золотым стандартом» в дифференциальной диагностике ХСН с сохраненной и сниженной ФВ [1, 8, 30]. Ее результаты необхо-

димы и для установления хронической патологии, приведшей к развитию ХСН.

За последние годы для определения ХСН с СФВ был предложен ряд критериев. Прежде всего, это наряду с наличием клинической картины ХСН установление «нормальных» значений ФВ левого желудочка (ФВ ЛЖ). Если, по рекомендациям Европейского общества кардиологов, пороговое значение нормальной ФВ ЛЖ составляет 50%, то согласно рекомендациям Ассоциации кардиологов Украины по диагностике и лечению ХСН – ФВ ЛЖ > 45%. Для исключения эксцентрического ремоделирования следует учитывать нормальные размеры ЛЖ – конечно-диастолический объем (КДО) и конечно-диастолический размер (КДР) [1, 8, 30, 31]. Увеличение размеров левого предсердия (ЛП) и индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) являются значимыми критериями для оценки диастолической функции. Индекс конечно-систолического объема (ИКСО) является маркером ремоделирования ЛЖ и определяется как соотношение конечно-систолического объема к площади тела. Согласно данным D.D. McManus и соавторов (2009), повышенный ИКСО (>25 мл/м²) был предиктором 4-кратного повышения частоты госпитализаций пациентов с СФВ [32].

Следующим, после установления сохранного уровня ФВ ЛЖ, является определение наличия диастолической дисфункции (ДД). Несмотря на существующие различия в значениях рекомендуемых критериев, можно выделить общую стратегию диагностики ДД. С помощью импульсно-волновой доплерографии оценивается соотношение скоростей раннего (Е) и позднего (А) диастолического наполнения трансмитрального кровотока (Е/А), систолической и диастолической антеградной волны в легочных венах (S/D). При тканевой доплерографии определяется максимальная скорость ранней диастолической волны движения фиброзного кольца митрального клапана (Е'). При этом тканевая доплерография для верификации диастолической дисфункции является предпочтительной. Валидность оценки определяется количественной величиной параметра Е/Е'. При больших величинах (13 и 15 и более) он может быть единственным параметром, свидетельствующим о наличии ДД, при его колебаниях в пределах 9–13 и 8–15 требуется наличие дополнительных критериев, различающихся по данным различных рекомендаций (таблица).

Учитывая то обстоятельство, что у части больных с ХСН с СФВ наличие ДД может быть установлено исключительно во время стресс-тестов, исследовательская группа EU-FP7 MEDIA на основании аналитического обзора реализованных тестов (велоэргометрия, тредмилл-тест, сжатие динамометра, поднятие нижних конечностей, создание отрицательного давления в области нижних конечностей, чреспищеводная стимуляция предсердий, фармакологические пробы с добутамином, нитропруссидом, объемная нагрузка раствором натрия хлорида) рекомендовала велоэргометрический тест в положении полусидя с начальной мощностью 15 Вт и увеличением 5 Вт/мин до субмаксимального уровня (частота пульса 100–110 в 1 мин или появление симптомов) [33].

Кардиоваскулярная магнитно-резонансная томография (МРТ) представляет метод, дающий наиболее точную характеристику структуры, размеров и функции сердца. Имеет преимущества в сравнении с эхоКГ в точности и воспроизводимости при оценке таких составляющих диастолической функции сердца, как расслабление ЛЖ, изменения жесткости миокарда, нарушение митрального кровотока, кровотока в легочных венах, а также диастолической торсии. МРТ при усилении гадолинием дает возможность установить выраженность миокардиального фиброза, который в значительной мере определяет жесткость миокарда ЛЖ [34]. В исследованиях по изучению диффузного фиброза установлено, что при ХСН с СФВ в отличие от ХСН со сниженной ФВ имеется четкая зависимость между выраженностью диффузного фиброза миокарда и нарушением диастолической функции ЛЖ [35].

Метод инвазивной оценки при катетеризации сердца является наиболее точным для установления ХСН с СФВ. Учитывается индекс времени расслабления ЛЖ (τ) 48 мс и более, конечно-диастолическое давление в ЛЖ более 16 мм рт. ст. и давление заклинивания легочных капилляров более 12 мм рт. ст.

Такие дорогостоящие методы, как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография, при оценке диастолической функции имеют меньшую информативность в отличие от эхоКГ и катетеризации сердца [1].

Лабораторная диагностика. Очевидной является необходимость проведения легко выполнимых лабораторных тестов для скрининга пациентов с подозрением на ХСН. Наиболее исследуемые биомаркеры при ХСН с СФВ подразделяют на маркеры миокардиального стресса, маркеры воспаления и ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса. Уровни некоторых из них повышаются в разной степени при ХСН с сохраненной и сниженной ФВ [36].

Маркеры миокардиального стресса. Уровни натрийуретических пептидов (НУП) в плазме крови признаны наиболее достоверными в диагностике ХСН [1, 8]. С нарастанием перегрузки миокарда желудочков объемом или давлением нарастает уровень предшественника мозгового натрийуретического пептида (МНУП) – проМНУП, из которого впоследствии формируются неактивный N-концевой фрагмент МНУП (N-terminal – проМНУП) и активный МНУП [37]. МНУП является нейрогормоном, антагонистом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), активация которой выступает ключевым звеном в патогенезе ХСН. Тем не менее современные представления о патофизиологии НУП недостаточны, чему служит примером существование так называемого парадокса натрийуретических пептидов. Повышение концентрации активного МНУП в крови сопровождается натрийурезом, вазодилатацией, улучшением релаксации миокарда, ингибированием РААС и адренергической активности, что доказывает его роль в регуляции ответа на перегрузку желудочков. Несмотря

Таблиця

ЭхоКГ-критерии диагностики СН с сохраненной ФВ ЛЖ
(согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2007 и 2012 гг.,
Европейской ассоциации эхокардиографии 2009 г.)

Критерий	Task Force ESC (2007 г.) [30]	EAE/ASE (2009 г.) [31]	ESC Guidelines (2012 г.) [1]
Неинвазивная оценка систолической функции и ремоделирования ЛЖ			
ФВ ЛЖ, %	>50	≥55	>50
индекс КДО, мл/м ²	<97	<97	<97
индекс КДР, мм/м ²		<38 (ж) <37 (м)	<32
Неинвазивная оценка диастолической функции			
Трансмитральный кровоток (импульсно-волновая доплерография)			
E/A: – легкая дисфункция	<1 (<0,5 старше 50 лет)	<0,8	<1
– умеренная	1–2 (псевдонормализация)	0,8–1,5	1–2
– тяжелая	>2 (рестриктивный тип)	>1,5	>2
DTE, мс: – легкая дисфункция	>280	>200	>280
– тяжелая	<200	<160	
Легочные вены (импульсно-волновая доплерография):			
– S/D	<1	<1	<1
– Ar-A длительность, мс	≥30	≥30	≥30
Тканевая доплерография на уровне митрального кольца:			
– E', см/с	–	<8 (септальный E')	<9 (средний E')
– E/E':			
патологический	>15	>13	>15
патологический в сочетании с	8–15*	9–13# (средний E')	8–15 [†] (средний или септальный E')
индекс объема ЛП, мл/м ²	>40	>34	>34
ИММ ЛЖ, г/м ²	>149 (>122 для женщин)	>115 (>95 для женщин)	>115 (>95 для женщин)

Примечания: * – патологический кровоток трансмитральный (E/A) или в легочных венах (S/D); гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ) или увеличение объема ЛП; ФП; повышение уровней натрийуретических пептидов; # – два и более из следующих индексов: нарушенный кровоток в легочных венах; патологический E/A при проведении пробы Вальсальвы ≥0,5; систолическое давление в легочной артерии ≥35 мм рт. ст. (при отсутствии патологии легких); увеличение объема ЛП. † – эхоКГ-критерии повышения давления наполнения ЛЖ; Ar-A – разница между длительностью волны A в легочных венах и длительностью волны A трансмитрального кровотока; DTE – время замедления диастолического наполнения.

на уже повышенные плазменные уровни активных МНУП, которые определяются при ХСН, его дополнительное введение оказывает благоприятное воздействие. Объяснением этому парадоксу может служить тот факт, что при ХСН концентрация активного МНУП в крови относительно низкая, что свидетельствует о нарушении его секреции [38].

В рекомендациях Европейского общества кардиологов (2012 г.) были установлены граничные уровни, которые отличаются при остром и хроническом течении заболевания. Для установления диагноза СН при остром возникновении симптомов учитывается превышение уровня NT-проМНУП более 300 пг/мл и МНУП – более 100 пг/мл; а при ХСН – свыше 125 и 35 пг/мл соответ-

ственно [1]. Таким образом, в сравнении с рекомендациями 2007 г. произошло значительное снижение диагностически значимых уровней МНУП, которые составляли более 220 пг/мл для NT-проМНУП и более 200 пг/мл для МНУП соответственно, независимо от течения СН [37].

Интерпретация значений МНУП предполагает учет факторов, способных изменять его уровни как в сторону увеличения, так и уменьшения. К экстракардиальным причинам, повышающим уровни натрийуретических пептидов, относят пожилой и старческий возраст, женский пол, хроническую почечную недостаточность (ХПН), ХОБЛ, легочную гипертензию, низкий ИМТ, высокое пульсовое давление. На фоне ХПН не только снижается клиренс пептидов, но также вследствие существующих

кардиоренальных взаимодействий происходит задержка жидкости, что приводит к увеличению объема циркулирующей крови. Следует отметить, что определение уровней МНУП для диагностики СН не проводят у пациентов на диализе из-за их недостоверности. В то же время ожирение, напротив, сопровождается снижением уровней вышеуказанных пептидов [39].

В популяции здоровых людей, по данным Фремингемского исследования, плазменная концентрация МНУП заметно увеличивается с возрастом [40]. Это связывают с возрастным фиброзом миокарда и снижением функции почек. Для более точной интерпретации лабораторных данных были разработаны нормы показателя МНУП соответственно возрасту пациентов. Отмечено двухкратное увеличение верхней границы референтных значений в возрасте между 20 и 60 годами [41].

Значения МНУП важны для дифференциальной диагностики ХСН. В исследовании с участием более 1500 пациентов, поступивших с остро возникшей одышкой, уровни МНУП были значительно выше при ХСН с СФВ, чем при наличии одышки, обусловленной другими причинами (413 vs 34 пг/мл; $p < 0,001$), однако значительно ниже, чем у пациентов с ХСН с систолической дисфункцией (413 vs 821 пг/мл; $p < 0,001$). Для подтверждения диастолической дисфункции уровень МНУП, равный 100 пг/мл, обладал 86% чувствительностью, негативной предсказательной значимостью, равной 96%, и специфичностью 75% в сравнении с пациентами без симптомов ХСН [37]. Более высокие уровни NT-pro-MHUP ассоциировали со степенью тяжести диастолической дисфункции у пациентов с ХСН с СФВ [38]. L.C. Costello-Boerrigter и соавторы показали, что определение NT-pro-MHUP было более точным, чем определение МНУП, у пациентов пожилого возраста с СН и систолической дисфункцией [42].

Существующие рекомендации не выделяют значения пептидов отдельно для ХСН со сниженной и сохраненной ФВ. В то же время в эпидемиологических исследованиях показано, что повышение натрийуретических пептидов в большей степени характерно для систолической дисфункции. Это объясняется более низким миокардиальным стрессом в период диастолы при диастолической в сравнении с систолической формой ХСН. Таким образом, ориентируясь исключительно на значения МНУП, можно идентифицировать больных высокого риска, а в целом показатели распространенности этой патологии окажутся заниженными [43].

Существует и другая сторона вопроса, имеющая отношение к результатам лечения ХСН с СФВ. При назначении ирбесартана в исследовании I-PRESERVE (Irbesartan in heart failure with preserved EF) оказалось, что на лечение лучше реагируют пациенты, у которых исходный уровень МНУП был ниже медианы [44]. В недавно закончившемся исследовании TOPCAT, где изучался антагонист альдостероновых рецепторов спиронолактон, снижение смертности в результате 2,6-годичного лечения наблюдалось именно у пациентов с повышенным уровнем МНУП. Более того, отмеченные выраженные

«географические» различия в результатах лечения следует связывать не с собственно местом проживания или этническим происхождением пациента, а с различиями в стратегии диагностики ХСН. Ориентация на повышенные плазменные уровни НУП, обязательный этап в странах Западной Европы, США, Канаде, предшествующий инструментальной диагностике ХСН, оказалась правомочной в выделении пациентов с истинной ХСН, в отличие от стран восточной Европы (Россия, Грузия), где эти тесты не использовались [45].

В исследовании по изучению взаимосвязей уровней NT-pro-MHUP с инструментальными методами диагностики ХСН с СФВ установлено, что значения уровня NT-pro-MHUP обладали большей негативной предсказательной ценностью, нежели инвазивное измерение конечного диастолического давления, определение параметров с помощью тканевой доплерографии и традиционных эхокардиографических измерений. Анализ ROC-кривой показал, что диагностическая ценность определения NT-pro-MHUP была сопоставима только с тканевой доплерографией [38].

В специально спланированном исследовании по изучению МНУП у пациентов с ХСН с сохраненной и сниженной ФВ ЛЖ установлено, что повышенные уровни МНУП при сохранной ФВ отражают повышение давления наполнения ЛЖ, в то время как при сниженной ФВ – степень миокардиальной дисфункции. При этом только при ХСН с СФВ имелась четкая корреляция между E/E' и ростом МНУП [46].

Адреномедуллин является одним из маркеров миокардиального стресса. Этот гормон, снижающий системную сосудистую жесткость и обладающий натрийуретическим и диуретическим эффектами, секретируется сердцем, легкими и почками. По данным С.М. Yu и соавторов, плазменные концентрации адреномедулина выше у больных ХСН с СФВ, чем у здоровых лиц из группы контроля. Не было выявлено значимых отличий у пациентов с сохраненной и со сниженной ФВ. Авторы пришли к заключению, что повышение уровня адреномедулина характерно, в частности, для рестриктивного типа диастолической дисфункции [47]. Кроме того, введение адреномедулина пациентам с ХСН приводит к вазодилатации, увеличению сердечного индекса и снижению давления заклинивания легочных капилляров [48].

Выделение адреномедулина в системный кровоток, возможно, является компенсаторной реакцией при ХСН. Так как определение уровня адреномедулина в крови затруднительно, были разработаны методы оценки его более стабильного предшественника прогормона (MR-proADM, mid-regional portion of adrenomedullin). В нескольких исследованиях была изучена значимость биомаркера MR-proADM в прогнозировании летальных исходов при ХСН, и показана его большая значимость в сравнении с НУП [49].

Маркеры воспаления. Связь маркеров воспаления, таких как фактор некроза опухоли – (ФНО- α), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и С-реактивный протеин (СРП), с развити-

ем и прогрессированием ХСН является наиболее изученной. Вышеуказанные провоспалительные цитокины оказывают влияние на течение ХСН путем нарушения эндотелиальной функции, апоптоза миоцитов, индукции гипертрофии (ИЛ-6) и дилатации ЛЖ (ФНО- α) [50]. Уровень СРБ коррелирует с тяжестью течения ХСН и, являясь предиктором прогноза, в то же время используется для оценки эффективности лечения [51].

Уровни маркеров воспаления различны при ХСН с СФВ и с систолической дисфункцией. J. Matsubara и соавторы продемонстрировали, что уровни ИЛ-6, СРП и пентраксина-3 были повышены в меньшей степени при ХСН с СФВ, однако концентрация ФНО- α повышалась аналогично [52].

При ХСН с систолической дисфункцией маркеры воспаления используют в качестве предикторов прогноза. Маркеры воспаления, которые ассоциируют с метаболическим синдромом, являются маркерами развития ХСН с СФВ. В случае сопутствующих ожирения и сахарного диабета они демонстрируют четкую связь с ремоделированием желудочков и развитием ХСН с СФВ [53].

Пентраксин-3 – новый маркер воспаления, относящийся к суперсемейству пентраксинов, включающих и СРП. Повышение уровня пентраксина 3 в периферической крови ассоциировало с наличием диастолической дисфункции как у пациентов без признаков ХСН, так и при ХСН с СФВ [52]. Повышенные уровни этого маркера могут указывать на ишемию и воспаление при диастолической дисфункции и ХСН с СФВ [54].

Маркеры ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса. Тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ-1 (ТИМП-1) является маркером жесткости миокарда и развития ХСН с СФВ у гипертонивных пациентов, а также при аортальном стенозе [55]. Патологическое основание – снижение деградации матрикса миокардиальной ткани вследствие снижения активности матриксных металлопротеиназ и возрастания активности ТИМП [28].

Избыточное отложение коллагена в экстрацеллюлярном матриксе миокарда запускает процессы структурного ремоделирования и фиброза, которые приводят к снижению функции сердечной мышцы, повышая риск развития инфаркта миокарда и СН. Миокардиальный фиброз возникает вследствие преобладания процессов синтеза коллагена I и III типов над его деградацией, resultирующей в увеличении уровней коллагена. Соотношение уровней C-терминального пропептида проколлагена I типа (маркер синтеза) с C-терминальным телопептидом (маркер деградации) определяет степень выраженности интерстициального и периваскулярного фиброза миокарда. Каждый из указанных маркеров независимо коррелирует с индексами размеров ЛЖ и диастолической функцией при ХСН со сниженной ФВ ЛЖ [56].

Другие маркеры. В ряде исследований изучалась роль биомаркеров фиброза и СН. В результате было предложено определение уровня галектина-3 (галактозида лектина), который продуцируется макрофагами, для оценки прогноза СН. Учитывая положительную корреляцию

уровня галектина-3 с возрастом и уровнем МНУП, а также его участие в таких процессах формирования ХСН, как воспаление и фиброз, галектин-3 может быть маркером ранней диагностики сердечной недостаточности до перегрузки объемом и появления первых симптомов. Кроме того, уровень галектина-3 является прогностически достоверным маркером СН как с сохраненной, так и со сниженной ФВ [57-59].

Дифференцированный фактор роста-15 относится к семейству β -трансформирующих факторов роста. Его уровень повышается в крови при ХСН с СФВ, что в сочетании с диагностически значимыми уровнями МНУП может повысить точность диагностики данного синдрома [60].

Стратификация прогноза. Создано большое количество шкал для определения тактики лечения, а также прогнозирования смертности и/или частоты госпитализаций [1]. В последнее время для стратификации прогноза у пациентов старческого возраста с ХСН начали применять Сиегтлскую шкалу [8, 61] и модель оценки риска у пожилых, созданную на основании исследования SENIORS [62].

Уровень натрийуретических пептидов является значимым в шкалах расчета выживаемости. Уровень NT-proMНУП коррелирует с общей и сердечно-сосудистой смертностью у пациентов старше 70 лет. В рандомизированном контролируемом исследовании определена высокая значимость повышенного уровня NT-proMНУП для прогноза сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХСН с СФВ [63].

Влияние на прогноз у больных с ХСН и СФВ оказывают наличие легочной гипертензии, ХПН, анемии, сосудистой патологии, ФП [17]. Уровень креатинина сыворотки крови более 2 мг/дл ассоциировал с повышенной смертностью в стационаре независимо от ФВ ЛЖ (4,8% при ХСН с СФВ; 8,4% при ХСН с систолической дисфункцией; $p < 0,0001$). Среди наиболее мощных предикторов внутрибольничной летальности в обеих группах выделяют повышение азота мочевины крови более 37 мг/дл (отношение шансов [ОШ] 2,53; 95% доверительный интервал [ДИ] 2,22–2,87) и уровень систолического артериального давления (САД) ≤ 125 мм рт. ст. (ОШ 2,58; 95% ДИ 2,33–2,86) [64].

Изучалась прогностическая ценность различных эхокардиографических параметров. Наиболее жестким предиктором неблагоприятного исхода является объем ЛП [54]. T.S. Tsang и соавторы [65] также определили показатель индекса объема ЛП > 32 мл/м² как независимый предиктор сердечно-сосудистых событий в популяции пациентов старше 65 лет. Данный показатель был более информативен в сравнении с такими эхоКГ-показателями, как ИММЛЖ и диастолическая дисфункция ЛЖ. Аналогичные данные получены в эхокардиографическом субисследовании препарата ирбесартан при СН с сохраненной систолической функцией (I-PRESERVE), где увеличение ЛП имело большее прогностическое значение, чем показатели доплеровского исследования диастолической дисфункции [66]. Важность определения размеров ЛП связана с тем, что его увеличение не зависит от перегрузки сердца объемом и отражает наличие

диастолической дисфункции в течение длительного периода.

ХСН с СФВ представляет собой важную медико-социальную проблему в связи с высокой заболеваемостью и распространенностью, неутешительным прогнозом и высокими затратами на лечение. Актуальны также вопросы улучшения диагностики ХСН с СФВ в пожилом и старческом возрасте в условиях высокой мультиморбидности. Обязательными этапами диагностики являются лабораторные тесты (прежде всего плазменный уровень МНУП) и эхокардиографические данные, подтверждающие наличие и выраженность диастолической дисфункции.

Список литературы

1. ESC Committee for Practice Guidelines ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / J.J. McMurray, S. Adamopoulos, S.D. Anker [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2012. – Vol. 33, № 14. – P. 1787–1847.
2. Mosterd A. Clinical epidemiology of heart failure / A. Mosterd, A.W. Hoes // *Heart.* – 2007. – Vol. 93, № 9. – P. 1137–1146.
3. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА – О – ХСН / Ф.Т. Агеев, Ю.Н. Беленков, И.В. Фомин [и др.] // *Сердечная недостаточность.* – 2006. – Вып. 7, № 1. – С. 112–115.
4. Воронков Л.Г. Пациент із ХСН в Україні: аналіз усієї популяції пацієнтів, обстежених у рамках першого національного зрізового дослідження UNIVERS / Л.Г. Воронков // *Серцева недостатність.* – 2012. – № 1. – С. 8–13.
5. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure. The Rotterdam Study / G.S. Bleumink, A.M. Knetsch, M.C. Sturkenboom [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2004. – Vol. 25, № 18. – P. 1614–1619.
6. Life-time risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study / D.M. Lloyd-Jones, M.G. Larson, E.P. Leip [et al.] // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106, № 106. – P. 3068–3072.
7. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic / M.M. Redfield, S.J. Jacobsen, J.C.Jr. Burnett [et al.] // *JAMA.* – 2003. – Vol. 289, № 2. – P. 194–202.
8. Рекомендації Асоціації кардіологів України та Української асоціації фахівців із серцевої недостатності з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності // *Укр. кардіол. журн.* – 2013. – Додаток 1/2013. – С. 6–8, 27.
9. Barker W.H. Changing incidence and survival for heart failure in a well-defined older population, 1970–1974 and 1990–1994 / W.H. Barker, J.P. Mullooly, W. Getchell // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113, № 6. – P. 799–805.
10. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction / C.S. Lam, E. Donal, E. Kraigher-Krainer, R.S. Vasan // *Eur. J. Heart Fail.* – 2011. – Vol. 13, № 1. – P. 18–28.
11. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction / T.E. Owan, D.O. Hodge, R.M. Herges [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355, № 3. – P. 251–259.
12. Murad K. Frailty and multiple comorbidities in the elderly patient with heart failure: implication for management / K. Murad, D.W. Kitzman // *Heart Fail. Rev.* – 2012. – Vol. 17, № 4–5. – P. 581–588.
13. Heart failure with preserved ejection fraction: clinical characteristics of 4133 patients enrolled in the I-PRESERVE trial / J.J. McMurray, P.E. Carson, M. Komajda [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2008. – Vol. 10, № 2. – P. 149–156.
14. Association of serum triiodothyronine with B-type natriuretic peptide and severe left ventricular diastolic dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction / S. Selvaraj, I. Klein, S. Danzi [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 110, № 2. – P. 234–239.
15. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests / I. Oudejans, A. Mosterd, J.A. Bloemen [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2011. – Vol. 13, № 5. – P. 518–527.
16. Szidon J.P. Pathophysiology of the congested lung / J.P. Szidon // *Cardiol. Clin.* – 1989. – Vol. 7, № 1. – P. 39–48.
17. Characteristics, treatments and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure. A report from the Optimize HF registry / G.C. Fonarow, W.G. Stough, W.T. Abraham [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50, № 8. – P. 768–777.
18. Zile M.R. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part II: causal mechanisms and treatment / M.R. Zile, Brutsaert D.L. // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105, № 12. – P. 1503–1508.
19. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology / N.M. Hawkins, M.C. Petrie, P.S. Jhund [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2009. – Vol. 11, № 2. – P. 130–139.
20. Heart failure and cognitive impairment: challenges and opportunities / G.A. Heckman, C.J. Patterson, C. Demers [et al.] // *Clin. Interv. Aging.* – 2007. – Vol. 2, № 2. – P. 209–218.
21. Cognitive impairment in heart failure: results from the Trial of Intensified versus standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF) randomized trial / M. Huijts, R.J. van Oostenbrugge, A. Duits [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2013. – Vol. 15, № 6. – P. 699–707.
22. Cognitive function in patients with decompensated heart failure: the Cognitive Impairment in Heart Failure (CogImpair-HF) study / I. Kindermann, D. Fischer,

- J. Karbach [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2012. – Vol. 14, № 4. – P. 404–413.
23. Heart failure in frail elderly patients: diagnostic difficulties, co-morbidities, polypharmacy and treatment dilemmas / C.T. Lien, N.D. Gillespie, A.D. Struthers, M.E. McMurdo // *Eur. J. Heart Fail.* – 2002. – Vol. 4, № 1. – P. 91–98.
24. QT interval dispersion as a predictor of arrhythmic events in congestive heart failure / M. Galinier, J.C. Viallette, J. Fourcade [et al.] // *Eur. Heart J.* – 1998. – Vol. 19, № 7. – P. 1054–1062.
25. Intraventricular conduction defects in patients with congestive heart failure: left but not right bundle branch block is an independent predictor of prognosis. A report from the Italian network on congestive heart failure (IN-CHF database) / S. Baldasteroni, A. Gentile, M. Gorini [et al.] // *Ital. Heart J.* – 2003. – Vol. 4, № 9. – P. 607–613.
26. Zareba K.M. Predictive value of admission electrocardiography in patients with heart failure / K.M. Zareba, H.J. Shenkman, J.D. Bibognano // *Congest. Heart Fail.* – 2008. – Vol. 14, № 4. – P. 173–179.
27. Comparison of the occurrence of ventricular arrhythmias in patients with acutely decompensated congestive heart failure receiving dobutamine versus nesiritide therapy / A.J. Burger, U. Elkayam, M.T. Neibaur [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2001. – Vol. 88, № 1. – P. 35–39.
28. Filling pressure and collagen metabolism in hypertensive patients with heart failure and normal ejection fraction / A. Gonzalez, B. Lopez, R. Querejeta [et al.] // *Hypertension.* – 2010. – Vol. 55, № 6. – P. 1418–1424.
29. Mattu A. Modern management of cardiogenic pulmonary edema / A. Mattu, J.P. Martinez, B.S. Kelly // *Emerg. Med. Clin. North Am.* – 2005. – Vol. 23, № 4. – P. 1105–1125.
30. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology / W.J. Paulus, C. Tschope, J.E. Sanderson [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28, № 20. – P. 2539–2550.
31. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography / S.F. Nagueh, C.P. Appleton, T.C. Gillebert [et al.] // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2009. – Vol. 10, № 2. – P. 165–193.
32. Prognostic value of left ventricular end-systolic volume index as a predictor of heart failure hospitalization in stable coronary artery disease: Data from the Heart and Soul Study / D.D. McMannus, S.J. Shah, M.R. Fabi [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2009. – Vol. 22, № 2. – P. 190–197.
33. A systematic review of diastolic stress tests in heart failure with preserved ejection fraction, with proposals from the EU-FP7 MEDIA study group / T. Erdei, O.A. Smiseth, P. Marino, A.G. Fraser // *Eur. J. Heart Fail.* – 2014. – Vol. 16, № 12. – P. 1345–1361.
34. Assoumull R.G. Cardiovascular magnetic resonance in the evaluation of heart failure / R.G. Assoumull, D.J. Penell, S.K. Prasad // *Heart.* – 2007. – Vol. 93, № 8. – P. 985–992.
35. CMR-verified diffuse myocardial fibrosis is associated with diastolic dysfunction in HFpEF / M.Y. Su, L.Y. Lin, Y.H. Tseng [et al.] // *JACC Cardiovasc. Imaging.* – 2014. – Vol. 7, № 10. – P. 991–997.
36. Biomarkers of heart failure with normal ejection fraction: a systematic review / J.M. Cheng, K.M. Akkerhuis, L.C. Battes [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2013. – Vol. 15, № 12. – P. 1350–1362.
37. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice / A. Maisel, C. Mueller, K. Adams [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2008. – Vol. 10, № 9. – P. 824–839.
38. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements / C. Tschope, M. Kasner, D. Westermann [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26, № 20. – P. 2277–2284.
39. The impact of confounders on the test performance of natriuretic peptides for cardiac dysfunction in subjects aged 80 and older / B. Vaes, D. Gruson, G. Van Pottelbergh [et al.] // *Peptides.* – 2012. – Vol. 38, № 1. – P. 118–126.
40. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults / T.J. Wang, M.G. Larson, D. Levy [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2002. – Vol. 90, № 3. – P. 254–258.
41. Reference limits for N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide in healthy individuals (from the Framingham Heart Study) / M.G. Fradley, M.G. Larson, S. Cheng [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2011. – Vol. 108, № 9. – P. 1341–1345.
42. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community: determinants and detection of left ventricular dysfunction / L.C. Costello-Boerrigter, G. Boerrigter, M.M. Redfield [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47, № 2. – P. 345–353.
43. B-type natriuretic peptide and prognosis in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction / D.J. van Veldhuisen, G.C. Linssen, T. Jaarsma [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 61, № 14. – P. 1498–1506.
44. Prognostic value of baseline plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide and its interactions with irbesartan treatment effects in patients with heart failure and preserved ejection fraction: findings from the I-PRESERVE trial / I.S. Anand, T.S. Rector, J.G. Cleland [et al.] // *Circ. Heart Fail.* – 2011. – № 5. – P. 569–577.
45. International geographic variation in event rates in trials of heart failure with preserved and reduced ejection fraction / S.L. Kristensen, L. Køber, P.S. Jhund [et al.] // *Circulation.* – 2015. – Vol. 131, № 1. – P. 43–53.
46. Different Implication of Elevated B-Type Natriuretic Peptide Level in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and in Those with Reduced

- Ejection Fraction / T. Ishigaki, T. Yoshida, H. Izumi [et al.] // *Echocardiography*. – 2014. [Epub ahead of print]
47. Increase in plasma adrenomedullin in patients with heart failure characterised by diastolic dysfunction / C.M. Yu, B.M. Cheung, R. Leung [et al.] // *Heart*. – 2001. – Vol. 86, № 2. – P. 155–160.
 48. Hemodynamic, renal, and hormonal effects of adrenomedullin infusion in patients with congestive heart failure / N. Nagaya, T. Satoh, T. Nishikimi [et al.] // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101, № 5. – P. 498–503.
 49. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: Results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial / A. Maisel, C. Mueller, R. Nowak [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55, № 19. – P. 2062–2076.
 50. Braunwald E. Biomarkers in heart failure / E. Braunwald // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358, № 20. – P. 2148–2159.
 51. Predictive value of high sensitivity CRP in patients with diastolic heart failure / Y. Michowitz, Y. Arbel, D. Wexler [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 125, № 3. – P. 347–351.
 52. Pentraxin 3 is a new inflammatory marker correlated with left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with normal ejection fraction / J. Matsubara, S. Sugiyama, T. Nozaki [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 57, № 7. – P. 861–869.
 53. Body mass index and adverse cardiovascular outcomes in heart failure patients with with normal ejection fraction 1361 preserved ejection fraction: results from the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE) trial / M. Haass, D.W. Kitzman, I.S. Anand [et al.] // *Circ. Heart Fail.* – 2011. – Vol. 4, № 3. – P. 324–331.
 54. Pentraxin 3 as a biomarker for acute coronary syndrome. Comparison with biomarkers for cardiac damage / N. Kume, H. Mitsuoka, K. Hayashida, M. Tanaka // *J. Cardiol.* – 2011. – Vol. 58, № 1. – P. 38–45.
 55. Increased cardiac expression of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 is related to cardiac fibrosis and dysfunction in the chronic pressure overloaded human heart / S. Heymans, B. Schrien, P. Verneersch [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112, № 8. – P. 1136–1144.
 56. Biomarkers of collagen type I metabolism are related to B-type natriuretic peptide, left ventricular size, and diastolic function in heart failure / J. Lofsjogard, T. Kahan, J. Diez [et al.] // *J. Cardiovasc. Med.* – 2014. – Vol. 15, № 6. – P. 463–469.
 57. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction / R.A. de Boer, D.J. Lok, T. Jaarsma [et al.] // *Ann. Med.* – 2011. – Vol. 43, № 1. – P. 60–68.
 58. Galectin-3 in ambulatory patients with heart failure: results from the HF-ACTION study / G.M. Felker, M. Fiuzat, L.K. Shaw [et al.] // *Circ. Heart Fail.* – 2012. – Vol. 5, № 1. – P. 72–78.
 59. Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart failure in the community / J.E. Ho, C. Liu, A. Lyass [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 60, № 14. – P. 1249–1256.
 60. The novel biomarker growth differentiation factor 15 in heart failure with normal ejection fraction / R. Stahrenberg, F. Edelmann, M. Mende [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2010. – Vol. 12, № 12. – P. 1309–1316.
 61. Application of the Seattle heart failure model in patients >80 years of age enrolled in a tertiary care heart failure clinic / H. Benbarkat, K. Addetia, M.J. Eisenberg [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 110, № 11. – P. 1663–1666.
 62. Predictors of clinical outcomes in elderly patients with heart failure / L. Manzano, D. Babalis, M. Roughton [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2011. – Vol. 13, № 5. – P. 528–536.
 63. Eggers K.M. Prognostic usefulness of the change in N-terminal pro B-type natriuretic peptide levels to predict mortality in a single community cohort aged – 70 years / K.M. Eggers, P. Venge, L. Lind // *Am. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 111, № 1. – P. 131–136.
 64. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database / C.W. Yancy, M. Lopatin, L.W. Stevenson [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47, № 1. – P. 76–84.
 65. Prediction of risk for first age-related cardiovascular events in an elderly population: the incremental value of echocardiography / T.S. Tsang, M.E. Barnes, B.J. Gersh [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 42, № 7. – P. 1199–1205.
 66. Prevalence and significance of alterations in cardiac structure and function in patients with heart failure and a preserved ejection fraction / M.R. Zile, J.S. Gottdiener, S.J. Hetzel [et al.] // *Circulation*. – 2011. – Vol. 124, № 23. – P. 2491–2501.

Діагностика хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду в похилому та старечому віці. Огляд

Л.М. Єна, В.О. Ярош

РЕЗЮМЕ. Пандемічне зростання поширеності та захворюваності хронічною серцевою недостатністю (ХСН) значною мірою пов'язано з прогресуючим постарінням населення. Старіння міокарда, в свою чергу, асоціюється з наростанням гіпертрофії і фіброзу лівого шлуночка, які визначають формування діастолічної дисфункції і ХСН із збереженою фракцією викиду (ЗФВ). Зростаючий інтерес до ХСН із ЗФВ обумовлений невизначеністю її патогенезу, діагностики, відсутністю виразних позитивних результатів лікування. Перебіг ХСН із ЗФВ, властивий пацієнтам старших вікових груп, відбувається на тлі мультиморбідності, що ускладнює діагностичний пошук.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, діастолічна дисфункція, фракція викиду.

Diagnostics of chronic heart failure with preserved ejection fraction in old and advanced old age. Review

L.M. Ena, V.A. Yarosh

SUMMARY. Pandemic rise of chronic heart failure prevalence and morbidity rate is largely due to the progressive population aging. Cardiac aging, in turn, is associated with left ventricular hypertrophy and fibrosis leading to diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). A growing interest to the problem of HFpEF is determined by the uncertainty of its pathogenesis, diagnostic approach and lack of clear positive treatment outcomes. HFpEF is inherent in elderly patients, very often combined with multi-morbidity complicating diagnostics.

Key words: chronic heart failure, diastolic dysfunction, ejection fraction.

Адрес для переписки:

Виталина Александровна Ярош

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

04114, Киев, ул. Вышгородская, 67

НОВИНИ

Предсердный натрийуретический пептид – новый взгляд на старое знакомое

Хроническая сердечная недостаточность является одной из основных причин заболеваемости и смертности у лиц старших возрастных групп. В развитии сердечной недостаточности существенную роль играет длительная артериальная гипертензия, приводящая к гипертрофии миокарда и последующему нарушению его функции. Получены новые данные о наличии защитного регуляторного механизма, включающего предсердный натрийуретический пептид (ПНП), его вторичный мессенджер, циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ). Комплекс цГМФ/цПНП взаимодействует с фосфодиэстеразами 2 и 3А, повышает чувствительность β_1 -адреноре-

цепторов и способствует повышению сократимости миокарда. Разработаны методы неинвазивного прижизненного анализа уровня ПНП в миокардиоцитах в реальном режиме времени, основанные на принципе резонансного переноса энергии флуоресценции, что позволяет улучшить диагностику функционального состояния миокарда.

M. Kuhn, Circ Res. 2015

Влияние блокаторов рецепторов ангиотензина на жесткость артериальных сосудов. Результаты мета-анализа

Приведены результаты 53 клинических исследований влияния блокаторов рецепторов ангиотензина на жесткость артериальных сосудов, оцениваемой по скорости распространения пульсовой волны.

Показано, что под влиянием лечения блокаторами рецепторов ангиотензина отмечалось уменьшение скорости пульсовой волны на участке сонная–бедренная артерия в среднем на 42,52 см/с и на участке плечелучевая артерия на 107,08 см/с.

Анализ влияния подгрупп блокаторов рецепторов ангиотензина (телмисартана и валсартана) показал, что оба препарата достоверно снижают скорость распространения пульсовой волны на участке плечелучевой артерии, тогда как снижение скорости распространения пульсовой волны на участке сонная–бедренная артерия отмечалось лишь под влиянием валсартана. Сделан вывод о необходимости использования блокаторов рецепторов ангиотензина с целью снижения жесткости артериальных сосудов.

Peng F. et al., Hypertens. Res. 2015

УДК 612.13:612.22:612.26:577.121.7+616.12

О.В. Коркушко, Ю.Т. Ярошенко

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

Кинетика потребления кислорода в периоды вработывания и восстановления как показатель функционального состояния организма

АННОТАЦИЯ

Цель – изучить возрастные изменения параметров, характеризующих кинетику потребления кислорода в переходных периодах в широком возрастном диапазоне у практически здоровых лиц обоего пола с умеренным уровнем двигательной активности.

Материалы и методы. Обследованы практически здоровые лица (192 мужчины и 106 женщин) в возрасте от 18 до 95 лет с умеренным уровнем двигательной активности. При клиническом и инструментальном исследовании у них не выявлено патологии сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной систем, центральной нервной системы. Обследована также группа пациентов пожилого возраста (30 человек, средний возраст $66,8 \pm 0,8$ года), активно занимающихся физическими тренировками в аэробном режиме. Стаж тренировочных занятий составлял у них от 3 до 12 лет (в среднем $7,7 \pm 0,5$ года). Все они начали тренировки в возрасте старше 60 лет. Использовались нагрузочные тесты мощностью 25 и 50 Вт, длительностью 5 мин. Показатели легочной вентиляции и газообмена изучались с помощью автоматического газоанализатора «Oxycon-4» («Mijnhardt», Netherlands).

Результаты и обсуждение. Показано, что с возрастом отмечается закономерное снижение величины параметров, характеризующих кинетику кислорода в переходные периоды функционирования. Эти изменения носят практически линейный характер, но темп их изменений существенно выше у мужчин по сравнению с женщинами. Среди возможных причин снижения величины постоянной времени потребления кислорода в период вработывания отмечены гемодинамические факторы доставки кислорода к тканям, ухудшение условий диффузии кислорода, ограничение скорости утилизации кислорода в мышцах. Снижение величины постоянной времени потребления кислорода в период восстановления также может быть связано как с гемодинамическими факторами, так и с уровнем активности процессов окислительного фосфорилирования в работающих органах. В то же время у тренированных мужчин пожилого возраста показатели кинетики потребления кислорода как в период вработывания, так и в восстановительный период были достоверно выше по сравнению с их нетренированными сверстниками и достоверно не отличались от уровня нетренированных молодых мужчин. Рассмотрены возможные механизмы возрастных изменений параметров кинетики потребления кислорода.

Выводы. Отмечаемое с возрастом закономерное ухудшение процессов кинетики потребления кислорода в переходные периоды функционирования обусловлено снижением уровня доставки кислорода в результате изменения перфузии мышц за счет уменьшения их капилляризации, а также изменением перераспределения кровотока при физической нагрузке.

Ключевые слова:

кинетика потребления кислорода, старение, сердечно-сосудистая система, легочная вентиляция.

Важным структурным элементом функциональных резервов физиологической системы является ее способность к быстрому и адекватному переходу на новый уровень функционирования.

Так, в начале выполнения нагрузочной пробы мощность нагрузки и потребность в энергии возрастают мгновенно, тогда как доставка кислорода к работающим мышцам в начальный период нагрузки не может увеличиться с такой же скоростью и запаздывает по отношению к кислородному запросу.

В переходный период из состояния покоя к выполнению нагрузки постоянной мощности выделяют три основные фазы. I короткая фаза представляет собой резкое увеличение потребления кислорода (ПО_2) за счет использования запасов кислорода в легочном воздухе и связанного с гемоглобином. Длительность этой фазы составляет около 25–30 с [50]. В фазе II уровень ПО_2 повышается в экспоненциальной зависимости до достижения устойчивого состояния, при котором потребность в кислороде уравнивается его доставкой. При нагрузке в зоне аэробно-анаэробного энергоснабжения (выше анаэробного порога (АП) кинетика ПО_2 имеет более сложный, двухкомпонентный характер. После переходного периода не отмечается достижение стабильного состояния (steady-state) ПО_2 , а продолжается медленное повышение ПО_2 (III фаза или медленная компонента повышения ПО_2). В этом случае динамика ПО_2 описывается уже биэкспоненциальными уравнениями.

Доступнее всего оценить кинетику ПО_2 на уровне всего организма возможно по кинетике показателей легочного газообмена [76]. Оценка кинетики легочного газообмена позволяет дать интегративную оценку системы транспорта кислорода и его использования работающими мышцами в системе энергообразования [18, 23]. При этом параметры кинетики ПО_2 соответствуют параметрам кинетики процесса деоксигенации гемоглобина в работающих мышцах как у молодых, так и у пожилых лиц [15].

Величина постоянной времени ПО_2 во II фазе переходного периода (быстрая компонента) у лиц молодого возраста не зависит от мощности нагрузки в зоне аэробного энергообеспечения. При нагрузке выше АП постоянная времени II фазы увеличивается [76].

Величина медленной составляющей зависит от мощности выполняемой нагрузки и ее длительности. Появление медленной составляющей ПО_2 при нагрузке выше АП связано с такими факторами, как увеличение уровня лактата, концентрации катехоламинов (адреналина и норадреналина) в плазме крови, повышение температуры тела. Все эти факторы вызывают рост ПО_2 , что и определяет наличие медленной составляющей динамики ПО_2 . Имеет значение и большая мобилизация мышечных волокон IIb типа, обладающих низкоэффективной системой энергообразования, что приводит к росту кислородной стоимости работы [13].

Медленная составляющая кинетики ПО_2 определяет постепенный рост ПО_2 до 6 мин и более. При этом величина прироста ПО_2 на отрезке 3–6 мин тесно коррелирует с уровнем концентрации молочной кислоты [81].

Величина постоянной времени медленной составляющей кинетики ПО_2 тесно коррелирует с уровнем физической работоспособности [20].

Показатели кинетики ПО_2 в оценке функционального состояния системы транспорта кислорода

Величина постоянной времени ПО_2 в период вработки варьирует у различных людей и зависит от уровня тренированности и двигательной активности, возраста, наличия патологических процессов. Обнаружена взаимосвязь между параметрами кинетики ПО_2 и уровнем максимального потребления кислорода (МПО_2) и физической работоспособности [54, 63, 80]. Низкая скорость кинетики кислорода снижает переносимость физической нагрузки за счет увеличения дефицита кислорода и увеличения диапазона изменений гомеостаза миоцитов, в том числе уровня креатинфосфата, АДФ, неорганического фосфора, гликогена [62].

Изменение кинетики ПО_2 отмечается и при различных заболеваниях, таких как сердечная недостаточность, сахарный диабет II типа, хронические обструктивные заболевания легких [30, 85]. Замедление кинетики ПО_2 при этих заболеваниях играет существенную роль в снижении толерантности к физической нагрузке [70, 72]. Авторы считают, что постоянная времени ПО_2 при нагрузке является наиболее чувствительным индикатором снижения резервных возможностей насосной функции сердца, даже более чувствительным, чем величина максимального минутного объема кровообращения (МОК).

Замедление кинетики ПО_2 ассоциируется с неблагоприятным прогнозом у больных с сердечной недостаточностью [68] в ранний постинфарктный период [78].

Наряду с периодом вработки, не менее важное значение имеет и период восстановления. Параметры кинетики ПО_2 в восстановительный период также отражают функциональное состояние системы транспорта кислорода [69]. Так, показано, что у больных с сердечной недостаточностью постоянная времени ПО_2 в восстановительный период после пороговой нагрузки коррелирует с уровнем МПО_2 , АП и зависит от выраженности сердечной недостаточности. У этих больных отмечается удлинение периода ликвидации кислородного долга после нагрузки [70].

В работе [72] оценивали скорость ресинтеза креатинфосфата (методом магнитно-резонансной спектроскопии по P31) и скорость восстановления уровня оксигенации гемоглобина (методом спектроскопии в ближней инфракрасной области) в мышцах после нагрузки умеренной мощности у больных с сердечной недостаточностью. Скорость этих показателей была достоверно ниже по сравнению с контролем. При этом у больных с сердечной недостаточностью скорость восстановления оксигенации гемоглобина была ниже, чем скорость ресинтеза креатинфосфата, что свидетельствует о нарушении доставки кислорода к мышцам. Следовательно, нарушение кинетики кислорода в восстановительный период у больных с сердечной недостаточностью в большей степени обусловлено снижением мышечного кровотока по сравнению с ограничением утилизации кислорода миоцитами.

Динамика параметров газообмена в переходных периодах от состояния покоя и обратно позволяет получить ценную информацию и относительно регуляторных механизмов, обеспечивающих изменения уровня функционирования. Так, у пациентов после пересадки сердца, постоянная времени PO_2 в период вработывания была больше, чем у здоровых людей того же возраста [87]. Авторы связывают это с денервацией пересаженного сердца и неадекватным повышением ЧСС. Увеличение МОК в этих условиях обеспечивается за счет механизмов Франка – Старлинга, но этот механизм запаздывает по сравнению с быстрыми механизмами нервного контроля, что и приводит к увеличению постоянной времени PO_2 .

Факторы, лимитирующие величину постоянной времени PO_2

Какие факторы определяют величину постоянной времени PO_2 в переходных периодах функционирования?

Как и в теории факторов, лимитирующих МПО₂, существует две точки зрения на факторы, определяющие величину этого показателя, – скорость доставки кислорода к работающим мышцам и скорость его утилизации непосредственно в работающих мышцах.

Сторонники значимости гемодинамических параметров, определяющих постоянную времени PO_2 в процессе вработывания, приводят такие доводы, как увеличение этого показателя при использовании гипоксических смесей, при использовании бета-блокаторов, при частичном блокировании гемоглобина оксидом углерода, при физической нагрузке в положении лежа [24, 62, 73].

На значимость фактора гемодинамического обеспечения указывает и ухудшение параметров кинетики PO_2 у больных с сердечной недостаточностью [68], после перенесенного инфаркта миокарда с фракцией выброса <35% [72].

Несмотря на то что МОК и величина мышечного кровотока определяется общим метаболическим запросом активно работающих тканей, изменение кровотока при нагрузке регулируется не только изменением МОК и кровотока в крупных артериальных сосудах, но и влиянием различных метаболических и гормональных факторов, регулирующих состояние микровазального русла.

Имеет значение и региональное перераспределение кровотока в пользу работающих мышц. Так, показано, что скорость увеличения кровотока в бедренной артерии в период вработывания больше, чем скорость увеличения капиллярного кровотока [47].

Использование метода спектроскопии в ближней инфракрасной области позволило установить, что скорость деоксигенации гемоглобина превышает скорость увеличения микровазального кровотока. Это значит, что скорость развертывания процессов образования энергии опережает доставку кислорода в период вработывания [31]. Авторы делают вывод, что скорость кинетики PO_2 в первую очередь зависит от скорости адаптации микровазального русла и его способности к увеличению кровотока.

Другая точка зрения на скорость течения переходного процесса заключается в том, что постоянная времени PO_2

определяется инерцией внутримышечных окислительно-восстановительных процессов и их скоростью [41]. Так, по данным литературы величина постоянной времени PO_2 в период вработывания тесно коррелирует со скоростью дефосфорилирования АТФ в процессе мышечных сокращений, с активностью креатинфосфатной системы, а величина константы PO_2 в период восстановления со скоростью ресинтеза макроэргических соединений [59]. Было показано, что скорость адаптации окислительных реакций одинакова как у целостного организма, так и у изолированной мышцы и может быть оценена по изменению газообмена в верхних дыхательных путях. К аналогичному заключению пришли и авторы [62] при изучении кинетики PO_2 и креатинфосфата в мышечной ткани в условиях физической нагрузки у молодых людей с помощью метода ядерно-магнитного резонанса.

На роль факторов, влияющих на параметры кинетики PO_2 и не связанных напрямую с уровнем доставки кислорода, указывают и другие авторы [41, 65, 79]. В частности, синтез NO, конкурируя с кислородом за связывание цитохромоксидазы, также может оказывать влияние на регуляцию скорости кинетики PO_2 в переходный период [49]. Другим фактором, влияющим на процесс вазодилатации при нагрузке, является увеличение продукции свободных радикалов. Свободные радикалы снижают биоактивность NO и опосредуемую NO эндотелийзависимую вазодилатацию. Использование антиоксидантов способствовало улучшению соответствия доставки и утилизации кислорода в мышцах в переходный период [37].

Уровень субстратов окисления, активность пируватдегидрогеназы также могут оказывать влияние на скорость увеличения PO_2 в переходный период [66].

Хотя эти внутриклеточные факторы и играют важную роль в скорости процессов окислительного фосфорилирования, постоянная времени их активации менее 20 с. Такая величина постоянной времени PO_2 на уровне всего организма отмечается лишь у молодых тренированных лиц, имеющих высокую степень соответствия доставки и распределения кислорода на периферии кислородному запросу. У таких лиц нельзя исключить влияния внутриклеточных факторов, в частности, активности митохондриальных процессов генерации энергии на величину параметров кинетики легочного PO_2 [62, 73].

Изменения показателей кинетики PO_2 с возрастом

Анализ переходных процессов физиологических функций в возрастном аспекте по данным литературы зачастую сводится к описательным изменениям периода вработывания и восстановления параметров гемодинамики, показателей вентиляции и газообмена после физической нагрузки [8, 9, 12].

Так, в период вработывания отмечено замедление нарастания показателей PO_2 , минутного объема дыхания (МОД), ЧСС [1, 2, 8, 51]. Эти изменения объясняются снижением подвижности рефлекторных механизмов регуляции деятельности, ослаблением центрального нервного контроля над деятельностью внутренних органов,

ослаблением нервных влияний на эффекторы [2, 10], запуском возбуждения дыхательного центра [1, 11].

Впервые попытка дать количественную оценку возрастной динамики параметров переходных функций была предпринята в работе [26], в которой авторы не нашли достоверных возрастных изменений показателей кинетики PO_2 в период встраивания и восстановления. Эти данные были получены при обследовании 5 мужчин в возрасте 60–69 лет.

С другой стороны, в более поздних работах [19, 25, 28, 34, 39, 43, 67, 71] показано, что величина постоянной времени таких параметров газообмена, как PO_2 , МОД, выделения CO_2 , в условиях работы целостного организма увеличивается с возрастом. В то же время в других работах не обнаружено возрастных различий кинетики PO_2 как при выполнении стандартной нагрузки мощностью 50 Вт [15], так и при работе умеренной интенсивности (сгибание стопы) в отдельной мышце (m. Gastrocnemius) [64].

У тренированных лиц пожилого возраста показатели кинетики PO_2 не отличались от таковых у молодых [25, 34]. А в процессе тренировки улучшение показателей кинетики в группе пожилых было выражено даже в большей степени, чем у молодых [19].

По данным работы [19], постоянная времени ЧСС у мужчин с возрастом не изменяется. Не отмечено существенной динамики постоянной времени ЧСС за период девятилетнего наблюдения и в работе [67]. Однако в других работах отмечено увеличение этого параметра с возрастом [25, 28]. При обследовании женщин разного возраста также отмечено увеличение постоянной времени ЧСС у пожилых [43]. По данным исследования [60] постоянная времени ЧСС равнялась постоянной времени PO_2 как у молодых, так и у пожилых.

Таким образом, в настоящее время не существует единого мнения по поводу возрастной динамики параметров кинетики показателей газообмена. Возможно, это связано с использованием различных методических подходов в приведенных работах (разный уровень и тип нагрузки, при которых изучались параметры кинетики, неоднородность контингента обследуемых по уровню двигательной активности). Между тем, изучение параметров, характеризующих переходные режимы функционирования, представляет как теоретический, так и практический интерес для интерпретации изменений периодов встраивания и восстановления с возрастом, для адекватной оценки функциональных резервов организма.

Учитывая выше сказанное, представляло интерес изучить возрастные изменения параметров, характеризующих кинетику PO_2 в переходных периодах в широком возрастном диапазоне у практически здоровых лиц обоих полов с умеренным уровнем двигательной активности.

Материалы и методы исследования

Обследованы практически здоровые лица (192 мужчины и 106 женщин) в возрасте от 18 до 95 лет. Большинство обследованных пожилого возраста долговременно наблюдались в клинике Института геронтологии НАМН Украины и неоднократно проходили детальное обследо-

вание в условиях стационара. При клиническом и инструментальном исследовании у них не выявлено патологии сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной систем, центральной нервной системы.

Отдельно наблюдали группу пациентов пожилого возраста (30 человек, средний возраст $66,8 \pm 0,8$ года). Все они начали заниматься тренировками в возрасте 60 лет и старше. До начала тренировок активно спортом не занимались, вели образ жизни с умеренной двигательной активностью. По своей профессиональной деятельности относились к категории лиц преимущественно умственного труда. На период исследования они активно занимались физической культурой в группах здоровья, клубах любителей бега или самостоятельно. Стаж тренировочных занятий составлял от 3 до 12 лет (в среднем $7,7 \pm 0,5$ года).

Анализ их тренировочного цикла показал, что суммарные энергетические затраты на физические упражнения составляют у них 60–800 ккал в сутки.

Участие в исследованиях было добровольным.

Для оценки экономичности работы системы гемодинамики и газообмена использовали стандартные физические нагрузки мощностью 25 Вт и 50 Вт в течение 5 мин с анализом восстановительного периода до восстановления основных гемодинамических и вентиляционных параметров.

В покое, в положении сидя в течение 3 мин, на протяжении нагрузки и в восстановительный период регистрировали показатели внешнего дыхания и газообмена с помощью автоматического газоанализатора «Охуспен-4» фирмы «Mijnhardt» (Голландия).

Регистрировали МОД, частоту дыхания, дыхательный объем, PO_2 , выделение углекислоты, ЧСС. Автоматическая регистрация этих параметров осуществлялась каждые 30 с.

Как мы уже отмечали, динамика параметров физиологических функций в переходных процессах от одного устойчивого состояния к другому описывается экспоненциальными уравнениями и может быть охарактеризована постоянной времени скорости изменения какой-либо функции [7].

Показатели, характеризующие кинетику параметров газообмена в периоде встраивания и восстановления при нагрузках 25 и 50 Вт, определяли по методике [74].

PO_2 в период встраивания описывается уравнением:

$$\text{PO}_2(t) = \text{PO}_2(ss)(1 - e^{-k_{\text{вп}}t}), \quad (1)$$

где $\text{PO}_2(ss)$ – потребление кислорода в устойчивом состоянии (steady state); $k_{\text{вп}}$ – константа скорости PO_2 в период встраивания; e – основание натурального логарифма.

Динамика PO_2 в восстановительный период описывается следующим уравнением:

$$\text{PO}_2(t) = \text{PO}_2(ss)e^{-ke},$$

где k – константа скорости PO_2 в период восстановления; остальные обозначения те же, что и в уравнении (1).

PO_2 в восстановительный период при нагрузках, превышающих АП, описывается биэкспоненциальным уравнением следующего вида:

$$PO_2(t) = PO_2(ал) e^{-k_6 \cdot t} + PO_2(лак) e^{-k_m \cdot t}, \quad (2)$$

где k_6 – константа скорости быстрого (алактатного) компонента PO_2 в восстановительный период; k_m – константа скорости медленного (лактатного) компонента PO_2 в восстановительный период; $PO_2(ал)$ и $PO_2(лак)$ – соответственно уровни алактатного и лактатного PO_2 к моменту начала восстановительного периода; остальные обозначения, как в уравнении (1).

Величину постоянной времени (Т) рассчитывали из соотношения:

$$T(\text{мин}) = 0,639/k,$$

где k – величина констант скорости PO_2 в переходные периоды функционирования.

Показано, что информативность такого метода изучения параметров кинетики PO_2 не зависит от возраста и может с успехом применяться при обследовании лиц пожилого возраста [50].

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ периода вработывания при выполнении стандартных нагрузок мощностью 25 и 50 Вт указывает на закономерное увеличение постоянной времени PO_2 (Т PO_2) с возрастом как у мужчин, так и у женщин (табл. 1).

Как видно из приведенных данных, достоверное изменение Т PO_2 у мужчин отмечается уже в возрасте старше 45 лет. В то же время у женщин такие изменения отмечены только в старческом возрасте. Обращает на себя внимание и факт гендерных различий величины постоянной времени. Во всех возрастных группах величина этого показателя у женщин была выше, чем у мужчин. Аналогичная картина отмечается и при анализе кинетики PO_2 в восстановительный период. Постоянная времени PO_2 увеличивается у лиц старших возрастных групп. При этом у женщин этот

факт отмечается в более позднем возрасте. В то же время интересно, что гендерных различий значений постоянной времени в процессе восстановления не отмечается.

Величина постоянной времени как в период вработывания, так и восстановления существенно не зависела от мощности нагрузки (25 и 50 Вт) как у мужчин, так и у женщин.

Взаимосвязь наиболее информативных показателей, характеризующих кинетику PO_2 в процессе физической нагрузки, с возрастом представлена в табл. 2.

Как мы видим, наибольшие значения коэффициента корреляции с возрастом отмечаются со временем вработывания PO_2 как у мужчин, так и у женщин.

Изменения этих показателей могут обуславливать увеличение периода вработывания у лиц пожилого возраста, как это было отмечено ранее [50].

Возможные механизмы возрастного снижения параметров кинетики PO_2

Как мы уже отмечали, параметры кинетики PO_2 в период вработывания коррелируют с показателями физической работоспособности, дают ценную информацию о функциональных возможностях миокарда и его насосной функции у больных с сердечной недостаточностью.

Каковы возможные механизмы возрастных изменений параметров кинетики PO_2 в переходные периоды?

Согласно одной из точек зрения, кинетика PO_2 в период вработывания может зависеть от скорости доставки кислорода к работающим мышцам [44, 62, 72]. В свою очередь, скорость доставки кислорода зависит от величины МОК, возможностей транспортной функции крови и перераспределения фракций МОК в пользу работающих органов, в частности, величины мышечного кровотока. Возрастные изменения в этих звеньях могут служить причиной замедления кинетики PO_2 .

Таблица 1
Параметры, характеризующие кинетику PO_2 у практически здоровых мужчин и женщин различного возраста с умеренным уровнем двигательной активности

Показатель	Обследуемые					
	Пол	Возрастная группа, лет				
		18–29	30–44	45–59	60–74	75+
Т PO_2 вработывания, 25 Вт, с	М	n=37	n=35	n=25	n=66	n=29
	Ж	n=16	n=11	n=15	n=42	n=22
Т PO_2 вработывания, 50 Вт, с	М	26,3±1,4	31,1±1,9	32,5±1,8*	34,2±1,4***	43,6±2,6***
	Ж	36,7±2,0	37,5±1,4	37,0±2,0	42,9±2,5	51,2±2,2***
Т PO_2 восстановления, 25 Вт, с	М	28,8±1,2	32,0±1,7	33,1±1,9	37,1±1,5***	49,0±2,3***
	Ж	40,4±2,0	41,5±0,8	41,8±1,1	45,0±1,6	55,3±2,0***
Т PO_2 восстановления, 50 Вт, с	М	27,4±2,3	31,0±1,2	34,5±1,6 *	36,7±1,9**	41,9±2,4***
	Ж	34,1±1,6	33,2±1,4	33,8±1,8	37,6±1,3	42,5±2,4**
Т PO_2 восстановления, 50 Вт, с	М	31,3±1,4	32,7±1,2	35,8±1,2 *	38,1±1,6**	47,5±2,8***
	Ж	37,2±1,3	37,5±1,5	35,3±1,4	41,8±1,3**	44,5±1,7**

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ по сравнению с возрастной группой 18–29 лет.

Таблиця 2

Параметры уравнений линейной регрессии, описывающих возрастную динамику показателей характеризующих кинетику PO_2 при физической нагрузке, у практически здоровых мужчин и женщин с умеренным уровнем двигательной активности

Показатель (Y)	Пол	a	b	r	R^2 , %	m
Т PO_2 вработывания, 25 Вт, с	М	20,0	0,250	0,56	32	7,7
	Ж	27,4	0,264	0,55	30	8,2
Т PO_2 восстановления, 25 Вт, с	М	22,0	0,230	0,55	31	7,2
	Ж	27,7	0,163	0,44	19	6,7
Т PO_2 вработывания, 50 Вт, с	М	18,4	0,330	0,68	47	7,3
	Ж	31,3	0,263	0,64	41	6,3
Т PO_2 восстановления, 50 Вт, с	М	22,7	0,270	0,61	37	7,2
	Ж	32,4	0,130	0,40	16	6,1

Могут ли параметры центральной гемодинамики оказывать влияние на уровень кинетики PO_2 ?

Остается неясным, имеются ли возрастные различия в увеличении МОК в начальный период нагрузки. Однако если учесть, что постоянная времени ЧСС в переходный период, особенно при нагрузках выше АП, по данным большинства авторов [25, 28], увеличивается с возрастом, можно предположить, что и прирост МОК в переходный период у пожилых будет ниже. Тем более что прирост МОК при нагрузке за счет увеличения ударного объема отмечается в основном при нагрузках малой и средней мощности, а его дальнейшее увеличение обеспечивается за счет повышения ЧСС. Во всяком случае, более низкий уровень МОК при том же уровне PO_2 , как это было отмечено и в наших исследованиях [3], и в работах других авторов [48], может свидетельствовать о значимости факторов доставки кислорода в замедлении кинетики PO_2 при нагрузке в старости. Увеличение постоянной времени ЧСС у пожилых может быть связано с возрастными особенностями вегетативной регуляции ЧСС (снижение чувствительности к симпатическим влияниям и замедление устранения вагусных влияний) [77].

Уменьшение доставки кислорода может быть связано со снижением с возрастом артериального PO_2 уже в состоянии покоя [5], что может влиять на параметры кинетики PO_2 при нагрузке. К примеру, при использовании гипоксических смесей отмечено замедление кинетики PO_2 на фоне снижения артериального PO_2 . При этом кинетика ЧСС и деоксигенации гемоглобина в условиях гипоксии не изменялась [33].

С другой стороны, использование гипероксической смеси (70% O_2) не привело к достоверному улучшению показателей кинетики у пациентов старческого возраста [67].

У пожилых пациентов при субмаксимальной и максимальной нагрузке отмечается и более низкий уровень собственно мышечного кровотока [75].

Фактором, приводящим к изменению параметров кинетики PO_2 , может быть и недостаточно эффективное пе-

рераспределение фракций МОК в пользу мышечного кровотока у пожилых [35]. В частности, показано уменьшение в старости доли кровотока в мышцах с преимущественно окислительным типом энергообразования [17]. Это явление связано с тем, что способность гладкомышечных клеток артериол к расслаблению в старости нарушается, что обуславливает снижение способности артериол к вазодилатации. При этом процесс вазодилатации в первую очередь страдает в мышцах с преимущественно окислительным типом энергообразования. В то же время процесс вазодилатации артериол в мышцах с преимущественно гликолитическим типом энергообразования с возрастом существенно не изменяется [16, 21]. Это и приводит к уменьшению доли мышечного кровотока, получаемого мышцами преимущественно окислительного типа энергообразования [17].

Показано, что в снижении способности артериол к вазодилатации ключевую роль играет нарушение с возрастом функции эндотелия [6]. При этом способность самих гладкомышечных клеток к расслаблению сохраняется.

Таким образом, замедление кинетики PO_2 , отмечаемое у пожилых, может быть связано с уменьшением вазодилатации артериол в мышцах с преимущественно окислительным типом энергообразования в ответ на увеличение скорости кровотока, что связано с нарушением с возрастом эндотелийзависимого механизма вазодилатации сдвига [21].

У лиц пожилого возраста отмечается ухудшение утилизации и доставки кислорода к тканям, связанное с возрастными изменениями микроциркуляции, ухудшением с возрастом условий диффузии кислорода из капилляров к активной мышечной ткани, что также может служить одной из причин изменения параметров кинетики PO_2 [3, 6, 35].

Так, возрастные изменения капиллярной сети могут служить причиной нарушения газообмена между капиллярами и мышечным волокном. Однако недавние исследования на животных не обнаружили нарушения структуры мышечных капилляров с возрастом [57]. А соотношение капилляров к поверхности мышечного волокна оказалось даже выше у старых крыс по сравнению с молодыми [45].

Таким образом, ограничение диффузии кислорода в старости нельзя объяснить морфологическими изменениями капиллярной сети. Скорее это связано с количеством и распределением эритроцитов по капиллярному ложу. С этой точки зрения старые крысы имеют снижение линейной плотности эритроцитов в капиллярах, прилегающих к мышечным волокнам. В этих условиях у старых животных отмечается компенсаторное увеличение скорости капиллярного кровотока, обеспечивающее адекватную доставку кислорода в условиях покоя. Однако при физической нагрузке резерв этого компенсаторного механизма у старых животных уже исчерпан и дальнейшего увеличения скорости капиллярного кровотока не отмечается, тогда как у молодых крыс при нагрузке скорость капиллярного кровотока существенно увеличивается [35].

Таким образом, в начальный период работы капиллярный кровоток у лиц пожилого возраста увеличивается в меньшей степени по сравнению с молодыми, что, наряду со снижением артериального PO_2 , обуславливает падение градиента диффузии кислорода на периферии, нарушает баланс между доставкой и потреблением кислорода и ведет к падению парциального давления кислорода в тканях [21].

В пользу значимости фактора доставки кислорода к тканям в возрастном замедлении кинетики PO_2 служат и данные работ [28,29], в которых показана большая степень деоксигенации гемоглобина в мышцах у пожилых лиц в начальный период нагрузки по сравнению с молодыми людьми. Меньшая скорость адаптации микроваскулярного кровотока у пожилых может быть связана с нарушением эндотелийзависимой вазодилатации у пожилых.

Нельзя исключить и влияния возрастных особенностей энергетического метаболизма в мышечной ткани в формировании величины постоянной времени PO_2 в переходных процессах. Так, ряд авторов [49, 56, 65] полагают, что кинетика PO_2 отражает аэробную способность мышц, активность креатинфосфатной системы и содержание креатинфосфата, содержание и плотность митохондрий. Действительно, уменьшение числа, размеров и метаболической активности митохондрий в старости [11, 55], что, в свою очередь, обусловлено потерей и повреждением митохондриальной ДНК [42, 53, 83], изменение активности ферментов, участвующих в процессе энергообразования, может вносить свой вклад в замедление кинетики переходных процессов. Так, в работе [66] было показано, что у лиц пожилого возраста активация при нагрузке такого ключевого фермента гликолиза, как пируватдегидрогеназа, происходит значительно медленнее, чем у молодых, а это способствует тому, что запасы креатинфосфата быстрее исчерпываются. Авторы полагают, что, наряду с замедлением доставки кислорода в начальный период нагрузки, этот фактор может вносить свой вклад в возрастные изменения кинетики PO_2 .

Влияние двигательной активности на параметры кинетики PO_2 в переходные периоды функционирования

Важным фактором, определяющим скорость адаптации системы транспорта кислорода в переходных периодах, является уровень двигательной активности человека.

У молодых лиц в процессе тренировки отмечено уменьшение постоянной времени PO_2 и других параметров кинетики газообмена [58, 61]. При этом показано, что положительный эффект тренировок у лиц молодого возраста отмечается уже через 2-4 дня тренировок на выносливость, достигая максимума через 30 дней [58]. В дальнейшем при продолжении тренировок в течение 3 мес изменений параметров кинетики не наблюдалось [32].

Что же касается влияния уровня двигательной активности на параметры кинетики PO_2 у лиц пожилого возраста, то этот вопрос остается малоизученным, хотя в некоторых работах [60, 61, 63] отмечено положительное

влияние физических тренировок у лиц старших возрастных групп на параметры кинетики PO_2 .

Данные, характеризующие параметры кинетики PO_2 в переходных режимах функционирования у мужчин пожилого возраста с различным уровнем тренированности, представлены в табл. 3.

Таблица 3
Параметры кинетики PO_2 у практически здоровых мужчин пожилого возраста в зависимости от уровня двигательной активности ($M \pm m$)

Показатель	Нетренированные n=66	Тренированные n=30
Т PO_2 вработывания, 25 Вт, с	34,2 $\pm$ 1,2	29,1 $\pm$ 1,8*
Т PO_2 восстановления, 25 Вт, с	36,7 $\pm$ 1,9	27,8 $\pm$ 1,4**
Т PO_2 вработывания, 50 Вт, с	37,1 $\pm$ 1,5	32,1 $\pm$ 1,9*
Т PO_2 восстановления, 50 Вт, с	38,1 $\pm$ 1,6	31,5 $\pm$ 1,2**

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ по сравнению с группой нетренированных.

Как мы уже отмечали, с возрастом в периоды вработывания и восстановления при выполнении стандартных нагрузок мощностью 25 и 50 Вт наблюдается закономерное увеличение постоянной времени PO_2 .

В то же время у тренированных мужчин пожилого возраста эти показатели были достоверно ниже по сравнению с их нетренированными сверстниками и практически не отличались от уровня нетренированных молодых мужчин. Аналогичные результаты получены и в недавней работе, в которой оценивались параметры кинетики PO_2 у тренированных и нетренированных пациентов различных возрастных групп [34]. Также было показано [60, 61, 63, 82] улучшение параметров кинетики потребления кислорода у пожилых мужчин и женщин под влиянием курса тренировок. При этом уменьшение постоянной времени PO_2 под влиянием курса тренировок отмечалось уже после 3 нед тренировки и в дальнейшем через 6, 9, 12 нед тренировки оставалось неизменным. Этот эффект отмечался как у молодых, так и у пожилых.

Каковы возможные механизмы влияния физических тренировок на параметры кинетики PO_2 ?

Как мы уже отмечали, кинетика поглощения кислорода в легких определяется скоростью утилизации кислорода в мышечной ткани.

Ограничение доставки кислорода к активным тканям является одним из возможных механизмов, определяющих скорость адаптации процесса окислительного фосфорилирования, уровень потребления кислорода мышцами и, следовательно, величину параметров кинетики PO_2 .

Гипотеза, объясняющая изменения параметров кинетики PO_2 в процессе тренировки, как раз и базируется на увеличении способности системы гемодинамики по доставке кислорода к работающим мышцам [27, 81]. Было выдвинуто предположение, что уменьшение постоянной времени PO_2 в процессе тренировки связано с увеличением общего объема кровообращения и мышечного кро-

вотока в частности. Так, изменение скорости кровотока в бедренной артерии совпадало с параметрами кинетики PO_2 у лиц молодого возраста [29, 47]. Однако в работе [67] отмечено, что улучшение параметров кинетики PO_2 в процессе тренировки не сопровождалось аналогичным изменением величины кровотока в бедренной артерии. Изменение мышечного кровотока в процессе тренировки может быть результатом изменения контроля резистивных артериол, регулирующих перераспределение кровотока в пользу работающих мышц в условиях физической нагрузки [61].

Следовательно, общая величина кровотока не лимитирует скорость кинетики PO_2 в переходный период и не определяет положительное воздействие физических тренировок на параметры кинетики PO_2 . В то же время было показано, что улучшение параметров кинетики потребления кислорода под влиянием тренировки у лиц молодого возраста связано с улучшением локальной доставки и перераспределением кислорода на периферии [63].

Таким образом, положительное влияние физических тренировок на параметры кинетики PO_2 у лиц молодого возраста обусловлено улучшением соответствия доставки и утилизации кислорода на микроваскулярном уровне.

Какие механизмы обуславливают улучшение такого соответствия? Под влиянием физической нагрузки изменяется ацетилхолинзависимая вазодилатация и вазодилатация, связанная с напряжением сдвига [40]. Эти изменения отмечаются уже через 12–24 ч после однократной физической тренировки, и этот эффект поддерживается на протяжении 1–2 дней. Курс физических тренировок более чем в 4 раза позволяет повысить эффект однократной тренировки, который постепенно снижается на протяжении недели после прекращения тренировок [86]. У лиц пожилого возраста после курса тренировок также отмечается увеличение сосудистой проводимости при нагрузке [22]. W.H. Martin et al. [36] с помощью метода плетизмографии показали увеличение способности сосудов нижних конечностей к вазодилатации после курса физических тренировок у лиц пожилого возраста. Улучшение способности артериол к расширению, наблюдаемое в процессе тренировок, может быть связано с увеличением чувствительности бета-адренорецепторов. Хотя, с другой стороны, они не обнаружили достоверных различий плотности бета-рецепторов в мышцах нижних конечностей у молодых и пожилых лиц. Авторы также не отметили изменения общей плотности бета-рецепторов мышц в процессе тренировки.

Помимо уровня мышечного кровотока имеет значение величина непосредственного микроваскулярного кровотока, в первую очередь обеспечивающего газообмен между кровью и мышечными волокнами. Под влиянием тренировки отмечалось уменьшение рассогласования микроваскулярного кровотока и доставки кислорода с уровнем утилизации кислорода мышцами как у молодых, так и у пожилых [63].

После 6 нед тренировки у лиц молодого возраста постоянная времени PO_2 становилась равной постоянной времени деоксигенации гемоглобина, что свидетельству-

ет о полном соответствии доставки кислорода и его потребления. У лиц пожилого возраста такого соответствия не удавалось достичь даже после 12 нед тренировок, что говорит о недостаточной доставке кислорода к работающим мышцам в переходный период у лиц пожилого возраста [61].

На скорость диффузии кислорода существенное влияние оказывает величина расстояния диффузии кислорода, определяемая плотностью капилляризации.

В экспериментах на животных и у лиц молодого возраста в процессе тренировки отмечается увеличение плотности капилляризации примерно на 20% [52]. У пожилых лиц влияние тренировок на плотность капилляризации мышц остается неясным. Так, C. Denis et al. [38] не обнаружили доказательств роста новых капилляров в мышечной ткани у пожилых лиц под влиянием тренировок. В то же время A.R. Coggan et al. [46] отметили увеличение плотности капилляров мышц на 22% в процессе 9–12-месячного курса тренировок у пожилых. Те же авторы [46] отметили, что уровень капилляризации мышц у тренированных атлетов пожилого возраста не отличается от такового у молодых спортсменов. В работах [14, 84] отмечено, что регулярные физические тренировки предотвращают возрастные изменения периферической микроциркуляции.

Как было показано в наших исследованиях, у тренированных лиц при изучении бульбарной и кожной микроциркуляции отмечается более высокая плотность функционирующих капилляров [4].

Таким образом, увеличение мышечного кровотока и капилляризации мышц под влиянием физических тренировок может объяснить нормализацию параметров кинетики PO_2 у пожилых в процессе тренировок.

Увеличение скорости PO_2 мышцами под влиянием физических тренировок может быть связано и с увеличением скорости адаптации процессов генерирования энергии в мышечных клетках. В свою очередь, это может быть связано с увеличением содержания митохондрий в мышечной ткани и их окислительной способности [46].

У тренированных лиц отмечаются более высокие значения максимальной А–В-разности по кислороду, что может свидетельствовать о включении периферических механизмов адаптации под воздействием тренировок и способствовать улучшению параметров кинетики PO_2 [4].

Таким образом, увеличение окислительной способности мышечной ткани под влиянием адекватного режима тренировок также может способствовать улучшению параметров кинетики PO_2 .

Заключение

С возрастом отмечается закономерное снижение величины параметров, характеризующих кинетику кислорода в переходных режимах функционирования. Эти изменения носят практически линейный характер, но темп их изменений существенно выше у мужчин, чем у женщин. Среди возможных причин снижения величины постоянной времени PO_2 в период вработывания можно отметить гемодинамические факторы доставки кислорода к

тканям, ухудошення умовий дифузії кислорода, обмеження швидкості утилізації кислорода в м'язах.

Сниження величини постійної часу PO_2 в період відновлення також може бути пов'язано як з гемодинамічними факторами, так і з рівнем активності процесів окислювального фосфорилювання в працюючих органах.

У осіб молодого віку і тренуваних спортсменів швидкість кінетики PO_2 не лімітується рівнем доставки кислорода і визначається активністю мітохондріальних процесів генерації енергії. Однак відоме з віком закономірне погіршення процесів кінетики споживання кислорода в перехідних режимах функціонування обумовлено в першу чергу зниженням рівня доставки кислорода в результаті зменшення перфузії м'язів за рахунок зменшення їх капіляризації, а також зміною розподілу кровотоку при фізичній навантаженні.

Список литературы

- Бугаев В.Н. Особенности реагирования кардиопульмонального аппарата пожилых людей при длительных физических нагрузках разной интенсивности / В.Н. Бугаев // Геронтология и гериатрия, 1969–1970. Ежегодник. – К.: Б.и., 1970. – С. 141–146.
- Головченко С.Ф. Возрастные особенности регулирования дыхания в разные периоды мышечной деятельности / С.Ф. Головченко // Старение и физиологические системы организма. – К.: Б.и., 1969. – С. 278–283.
- Коркушко О.В. Резервные возможности основных функций сердечно-сосудистой системы при старении (обзор литературы и собственных исследований) / О.В. Коркушко, Ю.Т. Ярошенко // Пробл. старения и долголетия. – 2012. – Т. 21, № 2. – С. 119–152.
- Коркушко О.В. Эффективность физических тренировок для людей пожилого возраста / О.В. Коркушко, Ю.Т. Ярошенко, В.Б. Шатило // Пробл. старения и долголетия. – 2012. – Т. 21, № 4. – С. 492–514.
- Коркушко О.В. Особенности легочной вентиляции и газообмена в пожилом и старческом возрасте / О.В. Коркушко, Л.А. Иванов // Вестн. АМН СССР. – 1984. – № 3. – С. 52–59.
- Коркушко О.В. Тромбоциты (физиология, морфология, возрастные и патологические особенности, анти-тромбоцитарная терапия) / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневская. – К.: Медкнига, 2011. – 240 с.
- Мищенко В.С. Функциональные возможности спортсменов / В.С. Мищенко. – К.: Здоров'я, 1990. – 200 с.
- Муравов И.В. Возрастные особенности развития и восстановления реакций дыхания и газообмена в условиях мышечной деятельности / И.В. Муравов, К.Т. Соколов // Старение и физиологические системы организма. – К.: Б.и., 1969. – С. 267–272.
- Муравов И.В. Оздоровительные эффекты физической культуры и спорта / И.В. Муравов. – К.: Здоров'я, 1989. – 272 с.
- Фролькис В.В. Кровообращение и старение / В.В. Фролькис, В.В. Безруков, В.Г. Шевчук. – Л.: Наука, 1984. – 210 с.
- Фролькис В.В. Старение и экспериментальная возрастная патология сердечно-сосудистой системы / В.В. Фролькис, В.В. Безруков, О.К. Кульчицкий. – К.: Наук. думка, 1994. – 248 с.
- Чеботарев Д.Ф. Сердечно-сосудистая система при старении и ее адаптационные возможности / Д.Ф. Чеботарев, О.В. Коркушко // Старение и адаптация. – К.: Б.и., 1980. – С. 164–166.
- A new interpolation-free procedure for breath-by-breath analysis of oxygen uptake in exercise transients / A. Bringard, A. Adami, C. Moia, G. Ferretti // Eur. J. Appl. Physiol. – 2014. – V. 114, N 9. – P. 1983–1994.
- Adaptations in capillarization and citrate synthase activity in response to endurance training in older and young men / J.M. Murias, J.M. Kowalchuk, D. Ritchie [et al.] // J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. – 2011. – V. 66, N 9. – P. 957–964.
- Adjustments of pulmonary O_2 uptake and muscle deoxygenation during ramp incremental exercise and constant-load moderate-intensity exercise in young and older adults / B.M. Gravelle, J.M. Murias, M.D. Spencer [et al.] // J. Appl. Physiol. – 2012. – V. 113, N 9. – P. 1466–1475.
- Ageing diminishes endothelium-dependent vasodilatation and tetrahydrobiopterin content in rat skeletal muscle arterioles / M.D. Delp, B.J. Behnke, S.A. Spier [et al.] // J. Physiol. – 2008. – V. 586. – P. 1161–1168.
- Altered regional blood flow responses to submaximal exercise in older rats / T.I. Musch, K.E. Eklund, K.S. Hageman, D.C. Poole // J. Appl. Physiol., January 1, 2004; 96 (1): 81–88.
- An equivalent circuit model for onset and offset exercise response / Y. Zhang, A. Haddad, S.W. Su [et al.] // Biomed. Eng. Online. – 2014. – Oct 18;13:145. doi: 10.1186/1475-925X-13-145.
- Babcock M.A. Effects of aerobic endurance training on gas exchange kinetics of older men / M.A. Babcock, D.H. Paterson, D.A. Cunningham // Med. Sci. Sports Exerc. – 1994. – V. 26, N 4. – P. 447–452.
- Barbosa L.F. The slope of the VO_2 slow component is associated with exercise intolerance during severe-intensity exercise / L.F. Barbosa, C.C. Greco, B.S. Denadai // Acta Physiol. Hung. – 2014. – V. 101, N 4. – P. 517–523.
- Behnke B.J. Aging blunts the dynamics of vasodilation in isolated skeletal muscle resistance vessels / B.J. Behnke, M.D. Delp // J. Appl. Physiol. (1985). – 2010. – V. 108, N 1. – P. 14–20.
- Bolduc V. Endothelium-dependent control of cerebrovascular functions through age: exercise for healthy cerebrovascular aging / V. Bolduc, N. Thorin-Trescases, E. Thorin // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2013. – V. 305, N 5. – P. H620–633.
- Breath-by-breath pulmonary O_2 uptake kinetics: effect of data processing on confidence in estimating model

- parameters / D.A. Keir, J.M. Murias, D.H. Paterson, J.M. Kowalchuk // *Exp. Physiol.* – 2014. – V. 99, N 11. – P. 1511–1522.
24. Cardiac output, O₂ delivery and VO₂ kinetics during step exercise in acute normobaric hypoxia / F. Lador, E. Tam, A. Adami [et al.] // *Respir. Physiol. Neurobiol.* – 2013. – V. 186, N 2. – P. 206–213.
 25. Cardiorespiratory kinetics during exercise of different muscle groups and mass in old and young / P.D. Chilibeck, D.H. Paterson, W.D. Smith, D.A. Cunningham // *J. Appl. Physiol.* – 1996. – V. 81, N 3. – P. 1388–1394.
 26. Comparison of oxygen kinetics in young and old subjects / H.A. deVries, R.A. Wiswell, G. Romero [et al.] // *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* – 1982. – V. 49, N 2. – P. 277–286.
 27. Control of oxygen uptake during exercise / D.C. Poole, T.J. Barstow, P. McDonough, A.M. Jones // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 2008. – V. 40, N 3. – P. 462–474.
 28. DeLorey D.S. Effects of ageing on muscle O₂ utilization and muscle oxygenation during the transition to moderate-intensity exercise / D.S. DeLorey, D.H. Paterson, J.M. Kowalchuk // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* – 2007. – V. 32, N 6. – P. 1251–1262.
 29. Differences in exercise limb blood flow and muscle deoxygenation with age: contributions to O₂ uptake kinetics / G.R. duManoir, D.S. DeLorey, J.M. Kowalchuk, D.H. Paterson // *Eur. J. Appl. Physiol.* – 2010. – V. 110, N 4. – P. 739–751.
 30. Does impaired O₂ delivery during exercise accentuate central and peripheral fatigue in patients with coexistent COPD-CHF? / M.F. Oliveira, J.T. Zelt, J.H. Jones [et al.] // *Front. Physiol.* – 2015. – Jan 7;5:514.doi: 10.3389/fphys.2014.00514.
 31. Dynamic heterogeneity of exercising muscle blood flow and O₂ utilization / S. Koga, H.B. Rossiter, I. Heinonen, T.I. Musch [et al.] // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 2014. – V. 46, N 5. – P. 860–876.
 32. Early effects of exercise training on on- and off-kinetics in 50-year-old subjects / Y. Fukuoka B. Grassi, M. Conti // *Pflügers Arch.* – 2002. – V. 443. – P. 690–697.
 33. Effects of acute hypoxia on the oxygen uptake kinetics of older adults during cycling exercise / L. Zerbini, A. Brighenti, B. Pellegrini [et al.] // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* – 2012. – V. 37, N 4. – P. 744–752.
 34. Effects of age and long-term endurance training on VO₂ kinetics / T.M. Grey, M.D. Spencer, G.R. Belfry GR [et al.] // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 2015. – V. 47, N 2. – P. 289–298.
 35. Effects of aging on capillary geometry and hemodynamics in rat spinotrapezius muscle / J.A. Russell, C.A. Kindig, B.J. Behnke [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2003. – V. 285. – H251–H258.
 36. Effects of aging, gender, and physical training on peripheral vascular function / W.H. Martin 3d., T. Ogawa, W.M. Kohrt [et al.] // *Circulation.* – 1991. – V. 84, № 2. – P. 654–664.
 37. Effects of antioxidants on contracting spinotrapezius muscle microvascular oxygenation and blood flow in aged rats / K.F. Herspring, L.F. Ferreira, S.W. Copp [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2008. – V. 105, N 6. – P. 1889–1896.
 38. Effects of endurance training on capillary supply of human skeletal muscle of two age group (20 and 60 years) / C. Denis, J.C. Chatard, D. Dormois [et al.] // *J. Physiol. (Paris).* – 1986. – V. 81. – P. 379–383.
 39. Exercise on-transient gas exchange kinetics are slowed as a function of age / M.A. Babcock, D.H. Paterson, D.A. Cunningham, J.R. Dickinson // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 1994. – V. 26, N 4. – P. 440–446.
 40. Exercise training enhances flow-induced vasodilation in skeletal muscle resistance arteries of aged rats: role of PGI₂ and nitric oxide / S.A. Spier, M.D. Delp, J.N. Stallone [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2007. – V. 292, N 6. – P. H3119–3127.
 41. Faster O₂ uptake kinetics in canine skeletal muscle in situ after acute creatine kinase inhibition / B. Grassi, H.B. Rossiter, M.C. Hogan [et al.] // *J. Physiol.* – 2011. – V. 589. – Pt. 1. – P. 221–233.
 42. From the Cover: Decline in skeletal muscle mitochondrial function with aging in humans / K.R. Short, M.L. Bigelow, J. Kahl [et al.] // *PNAS.* – 2005. – V. 102, N 15. – P. 5618–5623.
 43. Gas exchange dynamics with sinusoidal work in young and elderly women / D.A. Cunningham, J.E. Himann, D.H. Paterson, J.R. Dickinson // *Respir. Physiol.* – 1993. – V. 91, № 1. – P. 43–56.
 44. Haouzi P. Tracking pulmonary gas exchange by breathing control during exercise: role of muscle blood flow / P. Haouzi // *J. Physiol.* – 2014. – V. 592 (Pt 3). – P. 453–461.
 45. Hepple RT. Skeletal muscle: microcirculatory adaptation to metabolic demand / R.T. Hepple // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 2000. – V. 32, N 1. – P. 117–123.
 46. Histochemical and enzymatic comparison of the gastrocnemius muscle of young and elderly men and women / A.R. Coggan, R.J. Spina, D.S. King [et al.] // *J. Gerontology.* – 1992. – V. 47, № 3. – B71B76.
 47. Human femoral artery and estimated muscle capillary blood flow kinetics following the onset of exercise / A.J. Harper, L.F. Ferreira, B.J. Lutjemeier [et al.] // *Exp. Physiol.* – 2006. – V. 91, N 4. – P. 661–671.
 48. Impact of age on the cardiovascular response to dynamic upright exercise in healthy men and women / J.L. Fleg, F. O'Connor, G. Gerstenblith [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 1995. – V. 78, N 3. – P. 890–900.
 49. Influence of L-NAME on pulmonary O₂ uptake kinetics during heavy-intensity cycle exercise / A.M. Jones, D.P. Wilkerson, S. Wilmschurst, I.T. Campbell // *J. Appl. Physiol.* – 2004. – V. 96. – P. 1033–1038.
 50. Influence of phase I duration on phase II VO₂ kinetics parameter estimates in older and young adults / J.M. Murias, M.D. Spencer, J.M. Kowalchuk, D.H. Paterson // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2011. – V. 301, N 1. – P. 218–224.

51. Initial ventilatory and circulatory responses to dynamic exercise are slowed in the elderly / K. Ishida, Y. Sato, K. Katayama, M. Miyamura [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2000. – V. 89, N 5. – P. 1771–1777.
52. Interval and continuous exercise training produce similar increases in skeletal muscle and left ventricle microvascular density in rats / F. Pereira, R. de Moraes, E. Tibiriçá, A.C. Nóbrega // *Biomed. Res. Int.* – 2013. – 752817. doi:10.1155/2013/752817.
53. Johnson M.L. Skeletal muscle aging and the mitochondrion / M.L. Johnson, M.M. Robinson, K.S. Nair // *Trends Endocrinol. Metab.* – 2013. – V. 24, N 5. – P. 247–256.
54. Kilding A.E., Fysh M., Winter E.M. Relationships between pulmonary oxygen uptake kinetics and other measures of aerobic fitness in middle- and long-distance runners / A.E. Kilding, M. Fysh, E.M. Winter // *Eur. J. Appl. Physiol.* – 2007. – V. 100, N 1. – P. 105–114.
55. Konopka A.R. Mitochondrial and skeletal muscle health with advancing age / A.R. Konopka, K. Sreekumaran Nair // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2013. – V. 379, N 1–2. – P. 19–29.
56. Layec G. Reduced muscle oxidative capacity is independent of O₂ availability in elderly people / G. Layec, L.J. Haseler, R.S. Richardson // *Age (Dordr.)* – 2013. – V. 35, N 4. – P. 1183–1192.
57. Mathieu-Costello O. Muscle structural capacity for oxygen flux from capillary to fiber mitochondria / O. Mathieu-Costello, R.T. Hepple // *Exerc. Sport. Sci. Rev.* – 2002. – V. 30, N 2. – P. 80–84.
58. McKay B.R. Effect of short-term high-intensity interval training vs. continuous training on O₂ uptake kinetics, muscle deoxygenation, and exercise performance / B.R. McKay, D.H. Paterson, J.M. Kowalchuk // *J. Appl. Physiol.* – 2009. – V. 107. – P. 128–138.
59. Measurement of activation energy and oxidative phosphorylation onset kinetics in isolated muscle fibers in the absence of cross-bridge cycling / B. Walsh, R.A. Howlett, C.M. Stary [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2006. – V. 290, N 6. – P. 1707–1713.
60. Murias J.M. Mechanisms for Increases in VO₂max with Endurance Training In Older and Young Women / J.M. Murias, J.M. Kowalchuk, D.H. Paterson // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 2010. – V. 42, N 10. – P. 1891–1898.
61. Murias J.M. Speeding of VO₂ kinetics with endurance training in old and young men is associated with improved matching of local O₂ delivery to muscle O₂ utilization / J.M. Murias, J.M. Kowalchuk, D.H. Paterson // *J. Appl. Physiol.* – 2010. – V. 108, N 4. – P. 913–922.
62. Murias J.M. The critical role of O₂ provision in the dynamic adjustment of oxidative phosphorylation / J.M. Murias, M.D. Spencer, D.H. Paterson // *Exerc. Sport Sci. Rev.* – 2014. – V. 42, N 1. – P. 4–11.
63. Murias J.M. Time course and mechanisms of adaptations in cardiorespiratory fitness with endurance training in older and young men / J.M. Murias, J.M. Kowalchuk, D.H. Paterson // *J. Appl. Physiol.* – 2010. – V. 108, N 3. – P. 621–627.
64. Muscle capillarization, O₂ diffusion distance, and O₂ kinetics in old and young individuals / P.D. Chilibeck, D.H. Paterson, D.A. Cunningham [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 1997. – V. 82, N 1. – P. 63–69.
65. Muscle oxygen kinetics at onset of intense dynamic exercise in humans / J. Bangsbo, P. Krstrup, J. Gonzalez-Alonso [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2000. – V. 279. – R. 899–R906.
66. O₂ uptake kinetics, pyruvate dehydrogenase activity, and muscle deoxygenation in young and older adults during the transition to moderate-intensity exercise / B.J. Gurd, S.J. Peters, G.J.F. Heigenhauser [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2008. – V. 294, № 2. – R. 577–584.
67. Oxygen uptake kinetics of older humans are slowed with age but are unaffected by hyperoxia / C. Bell, D.H. Paterson, J.M. Kowalchuk, D.A. Cunningham // *Exp. Physiol.* – 1999. – V. 84. – P. 747–759.
68. Oxygen kinetics during 6-minute walk tests in patients with cardiovascular and pulmonary disease / L. Kern, S. Condrau, F. Baty [et al.] // *BMC Pulm. Med.* – 2014. – V. 14:167. doi: 10.1186/1471-2466-14-167.
69. Oxygen uptake and heart rate kinetics after different types of resistance exercise / J.M. Vianna, F.Z. Werneck, E.F. Coelho [et al.] // *J. Hum. Kinet.* – 2014. – V. 42, N 10. – P. 235–244.
70. Oxygen uptake in heart failure: how much, how fast? / M.G. Gademan, A. van der Laarse, C.A. Swenne, E.E. van der Wall // *Neth. Heart J.* – 2009. – V. 17, N 6. – P. 224–225.
71. Oxygen uptake kinetics for moderate exercise are speeded in older humans by prior heavy exercise / B.W. Scheuermann, C. Bell, D.H. Paterson, T.J. Barstow, J.M. Kowalchuk // *J. Appl. Physiol.* – 2002. – V. 92, N 2. – P. 609–616.
72. Oxygen uptake kinetics in chronic heart failure: clinical and physiological aspects / H.M. Kemps, G. Schep, J. Hoogsteen J. [et al.] // *Neth. Heart J.* – 2009. – V. 17, N 6. – P. 238–244.
73. Poole D.C. Mechanistic insights into how advanced age moves the site of VO₂ kinetics limitation upstream / D.C. Poole, T.I. Musch // *J. Appl. Physiol.* (1985). – 2010. – V. 108, N 1. – P. 5–6.
74. Practical guide to cardiopulmonary testing / A. Cohen-Solal, F. Carre, J.P. Ribeiro, J. Lopez-Sendon. – Cedex.: Elsevier Masson SAS, 2012. – 168 p.
75. Proctor D.N. Vasodilation and vascular control in contracting muscle of the aging human / D.N. Proctor, B.A. Parker // *Microcirculation.* – 2006. – V. 13, N 4. – P. 315–327.
76. Robergs R.A. A critical review of the history of low- to moderate-intensity steady-state VO₂ kinetics / R.A. Robergs // *Sports Med.* – 2014. – V. 44, N 5. – P. 641–653.
77. Seals D.R. Human ageing and the sympathoadrenal system / D.R. Seals, M.D. Esler // *J. Physiol.* – 2000. – V. 528, Pt 3. – P. 407–417.

78. Skeletal muscle deoxygenation abnormalities in early post-myocardial infarction / S. Takagi, N. Murase, R. Kime [et al.] // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 2014. – V. 46, N 11. – P. 2062–2069.
79. Slowed muscle oxygen uptake kinetics with raised metabolism are not dependent on blood flow or recruitment dynamics / R.C. Wüst, J.R. McDonald, Y. Sun [et al.] // *J. Physiol.* – 2014. V. 592 (Pt 8). – P. 1857–1871.
80. Sousa A.C. VO₂ kinetics and metabolic contributions whilst swimming at 95, 100, and 105% of the velocity at VO₂max / A.C. Sousa, J.P. Vilas-Boas, R.J. Fernandes // *Biomed. Res. Int.* 2014; 2014:675363. doi: 10.1155/2014/675363.
81. Speeding of VO₂ kinetics during moderate-intensity exercise subsequent to heavy-intensity exercise is associated with improved local O₂ distribution / J.M. Murias, M.D. Spencer, D.S. Delorey [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2011. – V. 111, N 5. – P. 1410–1415.
82. The effects of age on kinetics of oxygen uptake and phosphocreatine in humans during exercise / P.D. Chilibeck, D.H. Paterson, C.R. McCreary [et al.] // *Exp. Physiol.* – 1998. – V. 83. – P. 107–117.
83. The effects of aging, physical training, and a single bout of exercise on mitochondrial protein expression in human skeletal muscle / Z. Bori, Z. Zhao, E. Koltai [et al.] // *Exp. Gerontol.* – 2012. – V. 47, N 6. – P. 417–424.
84. The effects of fitness on the aging process / B.G. Vopat, S.A. Klinge, P.K. McClure, P.D. Fadale // *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* – 2014. – V. 22, N 9. – P. 576–585.
85. The intramuscular contribution to the slow oxygen uptake kinetics during exercise in chronic heart failure is related to the severity of the condition / T.S. Bowen, D.T. Cannon, S.R. Murgatroyd [et al.] // *J. Appl. Physiol.* (1985). – 2012. – V. 112, N 3. – P. 378–387.
86. Time-course of endothelial adaptation following acute and regular exercise / P.M. Haram, V. Adams, O.J. Kemi // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* – 2006. – V. 13, N 4. – P. 585–591.
87. Tomczak C.R. Effect of exercise training on pulmonary oxygen uptake kinetics in heart transplant recipients / C.R. Tomczak, W.J. Tymchak, M.J. Haykowsky // *Am. J. Cardiol.* – 2013. – V. 112, N 9. – P. 1489–1492.

Кінетика споживання кисню в періоди впрацьовування й відновлення як показник функціонального стану організму

О.В. Коркушко, Ю.Т. Ярошенко

РЕЗЮМЕ. Мета – вивчити вікові зміни параметрів, що характеризують кінетику споживання кисню в перехідні періоди у широкому віковому діапазоні в практично здорових осіб, як у чоловіків, так і в жінок з помірним рівнем рухової активності.

Матеріали і методи. Обстежено практично здорові особи (192 чоловіка й 106 жінок) віком від 18 до 95 років з помірним рівнем рухової активності. При клінічному і інструментальному дослідженні в них не виявлено патології серцево-судинної, дихальної, ендокринної систем, центральної нервової системи. Обстежено також групу пацієнтів літнього віку (30 осіб, середній вік 66,8±0,8 року), які активно займаються фізичними тренуваннями в аеробному режимі. Стаж тренувальних занять становив у них від 3 до 12 років (у середньому 7,7±0,5 року). Всі вони почали тренування у віці старше 60 років. Використовували навантажувальні тести потужністю 25 і 50 Вт тривалістю 5 хв. Показники легеневої вентиляції та газообміну вивчали за допомогою автоматичного газоаналізатора «Oxycon-4» («Mijnhardt», Netherlands).

Результати та обговорення. Показано, що з віком відзначається закономірне зниження величини параметрів, що характеризують кінетику кисню в перехідні періоди функціонування. Ці зміни носять практично лінійний характер, але темп їхніх змін суттєво вище у чоловіків порівняно з таким у жінок. Серед можливих причин зниження величини постійної часу споживання кисню в початковий період роботи можна відзначити гемодинамічні фактори доставки кисню до працюючих м'язів, погіршення умов дифузії кисню, обмеження швидкості утилізації кисню в м'язах. Зниження величини постійної часу споживання кисню в період відновлення також може бути пов'язане як із гемодинамічними факторами, так і з рівнем активності процесів окислювального фосфорилування в працюючих органах. У той же час у тренуваних чоловіків літнього віку показники кінетики споживання кисню як у початковий, так і у відновлювальний період були вірогідно вище порівняно з такими у їхніх нетренованих однолітків й вірогідно не відрізнялися від рівня у нетренованих молодих чоловіків. Розглянуто можливі механізми вікових змін параметрів кінетики споживання кисню.

Висновки. Виявлене з віком закономірне погіршення процесів кінетики споживання кисню в перехідні періоди функціонування обумовлене зниженням рівня доставки кисню в результаті зміни перфузії м'язів за рахунок зменшення їхньої капіляризації, а також зміною перерозподілу кровообігу при фізичному навантаженні.

Ключові слова: кінетика споживання кисню, старіння, серцево-судинна система, легенева вентиляція.

Oxygen uptake kinetics during warming-up and recovery as indicator of organism functional state

O.V. Korkushko, Yu.T. Yaroshenko

SUMMARY. Aim – to study age-related changes of the parameters characterizing oxygen uptake kinetics during warming-up and recovery periods in the apparently healthy men and women with moderate motor activity level.

Subjects and methods. The study involved the apparently healthy men (n=192) and women (n=106), age range 18 to 90 years, with moderate motor activity level. All of them had not been engaged in either intensive physical work or programmed exercise training. Most of study subjects underwent medical examination on a regular inpatient base at the Institute of Gerontology Clinical Department (Kiev, Ukraine). No evidences for any cardiovascular, respiratory, endocrine and neural pathology were found clinically and/or instrumentally.

Alongside, we included the group of 30 elderly male patients, average age 66.8 ± 0.8 years, who had been attending exercise classes from 3 to 12 years (on the average for 7.7 ± 0.5 years). All of them were mostly intellectuals and began training at 60 years and over.

Exercise test power 25 W and 50 W during 5 min was used. The ventilation and gas exchange were determined by means of automated gas analyzer «Oxycon-4» (Mijnhardt, Netherlands).

Results and discussion. Oxygen uptake kinetics has been found to decrease gradually with an increasing age. The changes practically had a linear character, with the rate of such changes being higher in men compared to women. Among the possible reasons of decreased time constant for oxygen uptake during warming-up, the mentioning can be made of the hemodynamic factors of oxygen delivery to the muscles, worse conditions for oxygen diffusion and limited speed in oxygen utilization by the muscles.

Deterioration of oxygen uptake time constant during recovery period can also be connected both with hemodynamic factors and with oxidative phosphorylation activity in the working muscles.

At the same time the oxygen uptake kinetics parameters of the trained versus untrained elderly men during warming-up and recovery were significantly higher, being not statistically different from the level of unexercised young men. Possible mechanisms of age-related changes in oxygen uptake kinetics are reviewed.

Conclusion. The consistent worsening of oxygen uptake kinetics parameters with aging is determined by the reduced oxygen delivery resultant from altered muscle perfusion due to reduced muscle capillaries and due to changed blood flow redistribution in the muscles during exercise.

Key words: *oxygen uptake kinetics, aging, cardiovascular system, exercise.*

Адрес для переписки:

Олег Васильевич Коркушко

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

04114, Киев, ул. Вышгородская, 67

УДК 616.12.-005.4:612.825.1]-08

І.М. Фуштей, І.В. Філімонова, Є.В. Сідь

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

Оптимізація лікування стрес-індукованої ішемії міокарда у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями

АНОТАЦІЯ

Враховуючи актуальність визначення причин та механізмів серцево-судинних захворювань (ССЗ), розглянуто вплив несприятливих чинників на розвиток і перебіг ішемічної хвороби серця (ІХС) у пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда. Розглянуто механізм розвитку і сучасні методи лікування тривоги та депресії у пацієнтів із ССЗ. Зв'язок ІХС та депресії є не випадковим, оскільки, з одного боку, депресія спричиняє розвиток ІХС і її важких ускладнень, а з іншого – вона може розвинути вторинно як реакція пацієнта на ССЗ або інші психотравмуючі ситуації.

Ключові слова:

ішемічна хвороба серця, серцево-судинні захворювання, депресія, селективні інгібітори зворотного захвату серотоніну.

Незважаючи на прогрес в дослідженнях причин, механізмів розвитку і застосуванні нових методів лікування серцево-судинних захворювань (ССЗ), досягнутий протягом останніх декількох десятиліть, вони залишаються основною причиною смерті в промислово розвинених країнах. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я, у 2020 р. поширеність цих захворювань буде прогресивно збільшуватися, хоча ішемічна хвороба серця (ІХС) є головною причиною скорочення життя людини. При цьому значно підвищиться частота депресії, які за своєю поширеністю вийдуть на друге місце [34].

У наш час депресія є однією з найпоширеніших патологій. Згідно з даними національного епідеміологічного дослідження National Comorbidity Survey (1994), близько 17% американців протягом усього життя страждають від депресивних розладів, а у 10% за останні 12 міс був епізод депресії. Поширеність депресії серед жінок досягає 21,3% [29].

У Нідерландах було проведено дослідження, в якому брали участь 2059 хворих (середній вік – 41,7 року, з них 66,8% жінок), з вивчення впливу неспокою та депресії на перебіг ССЗ. Це дослідження показало, що тривожні розлади пов'язані зі значно нижчою мінливістю частоти серцевих скорочень (ЧСС). До того ж модифікація способу життя відігравала незначну роль, однак застосування антидепресантів скоротило вплив тривоги на варіабельність серцевого ритму. У пацієнтів з тривожно-депресив-

ними розладами, які приймали антидепресанти, були значно кращі параметри стандартного відхилення величин нормальних інтервалів R–R (SDNN) і ЧСС порівняно з показниками у пацієнтів, які не приймали антидепресанти (розмір ефекту = 0,20–0,80 за SDNN і 0,42–0,79 для ЧСС) [28].

Також встановлено, що депресивний стан зумовлює підвищення частоти госпіталізації у пацієнтів із серцевою недостатністю (СН). Навіть помірна форма депресії є чинником ризику виникнення артеріальної гіпертензії. [16]. Депресія підвищує ризик ІХС та смерті у пацієнтів літнього віку: помірна форма – на 15 і 16%, важка форма – на 40 і 60% відповідно [23]. У хворих літнього віку із симптомами депресії значно гірші показники 6-хвилинного навантажувального тесту порівняно з такими у пацієнтів без депресії.

Депресія є основним чинником ризику смертності (підвищення в 6,7 разу) протягом півроку, 1,5 року, навіть 5 років після перенесеного інфаркту міокарда або у разі нестабільної ІХС [24]. Депресію різного ступеня тяжкості спостерігають приблизно у 30% стаціонарних пацієнтів з ІХС, що пов'язано з ризиком смертності при подовженні депресії, принаймні в перший рік після виписки зі стаціонару [27].

У свою чергу депресія є незалежним чинником ризику розвитку ІХС і призводить до зменшення порогу шлуночкових аритмій. Депресивний стан і тривала депресія, що

виникли після виписки з лікарні, тісно пов'язані з підвищеним ризиком смертності [18]. У пацієнтів з депресією зростає вірогідність розвитку ІХС і підвищується ризик шлункової дисфункції, що призводить до підвищення смертності [25, 32]. Кардіологічна служба медичного центру університету Дьюка (Дарем, Північна Кароліна, США) за даними, які вивчали з 1 березня 1997 р. по 30 червня 1998 р., виявила, що депресія може відігравати значну роль у зростанні смертності та частоти госпіталізації пацієнтів із ССЗ. Показники загальної смертності у населення цієї групи склали 7,9% за 3 міс і 16,2% за рік порівняно з такими в попередніх дослідженнях у населення цих груп. Пацієнти з депресією помирали більш ніж у два рази частіше або неодноразово були госпіталізовані протягом 3 міс – одного року після виписки [30]. Це свідчить про те, що депресія є самостійним чинником ризику незадовільного прогнозу у пацієнтів з ІХС і СН. У пацієнтів із ССЗ і депресією ширше використовують антидепресанти, а саме селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗС) [19].

Виявлено, що в осіб, які страждають від депресивних розладів, ризик розвитку ІХС і гострого інфаркту міокарда в два рази вище, ніж у хворих із подібними соціально-демографічними характеристиками без розладів настрою [5]. Депресія є не тільки чинником ризику розвитку ІХС, а також зумовлює значне погіршення клінічного перебігу захворювання та негативно впливає на його прогноз [6]. Депресія є потужним незалежним предиктором летальності пацієнтів із встановленим діагнозом ІХС. У хворих після інфаркту міокарда, які страждають на депресію, летальність в 36 разів вища, ніж у пацієнтів без психічних розладів [12]. Зв'язок ІХС та депресії не випадковий. З одного боку, депресія спричиняє розвиток ІХС і її важких ускладнень, а з іншого – може розвинути вторинно як реакція пацієнта на хворобу серця або інших психотравмуючих ситуацій (наприклад, смерть близької людини або втрата соціального статусу).

Результати останніх досліджень підтвердили, що ствердна відповідь на запитання: «Чи відчували Ви протягом минулого місяця смуток, безпорадність і безнадію або чи було у Вас так багато неприємностей, що Ви задавалися питанням, задля чого все це?» – вдвічі підвищує ризик ССЗ. Також встановлено, що чоловіки, які відчують безнадію, більш схильні до розвитку атеросклерозу сонної артерії [33]. У пацієнтів з депресивними симптомами після коронарної ревазуляризації частіше виникали атеросклеротичні явища в імплантованій ділянці. Необхідно брати до уваги прогностичні чинники депресивної симптоматики щодо атеросклеротичних змін у пацієнтів, яким провели коронарне шунтування [26, 35].

Патофізіологічні механізми, що відповідають за зв'язок між депресією і несприятливим перебігом ССЗ, остаточно не з'ясовані. Запропоновано кілька механізмів, які включають підвищення реактивності тромбоцитів, аномальне згортання крові, активацію запалення, ендотеліальну і вегетативну дисфункцію [34].

Прямий патофізіологічний вплив депресії на ССЗ включає такі аспекти:

1. При депресії під впливом кортикотропін-релізінг фактора відбувається викид адренкортикотропного гормону, який стимулює вивільнення глюкокортикоїдів (кортизолу) та катехоламінів. Кортикостероїдні гормони можуть спричиняти ІХС у різний спосіб. Наприклад, вивільнення кортизолу пригнічує вироблення гормону росту і гонадотропінів. Недостатній рівень гормонів росту у дорослих підвищує ризик передчасного розвитку ССЗ. Кортизол також потужний стимулятор вісцеральної жирової тканини, що призводить до дисліпідемії та резистентності до інсуліну з відповідними наслідками для організму. Крім того, надлишок жирової тканини стимулює вироблення кортизолу [25, 33].

2. При депресії порушуються функції тромбоцитів (внаслідок впливу катехоламінів), зокрема, підвищується агрегація і збільшується викид біологічно активних речовин, таких як тромбоцитарний фактор 4 і бета-тромбоглобулін. Поєднання гіперкортизолемії та посиленої функції тромбоцитів теоретично пояснює збільшення ризику розвитку ССЗ та їх ускладнень у пацієнтів з депресією [31].

3. У хворих з депресією зменшуються мінливість серцевого ритму та ефект вагусних проб. Припускають, що у них існує підвищений ризик розвитку аритмії [31, 33].

Одним з найважливіших механізмів впливу депресії на прогноз ІХС є активація симпатoadреналової системи, що впливає на регулювання ЧСС і зумовлює низьку варіативність серцевого ритму, який прямо пропорційний ступеню прояву депресії [9]. На вплив симпатичної активації і пригнічення парасимпатичної вегетативної нервової системи у пацієнтів з депресією вказує підвищення концентрації норадреналіну в плазмі і його метаболітів у сечі [4].

За результатами деяких досліджень встановлено, що депресія часто асоціюється з ендотеліальною дисфункцією судин і хронічними запальними процесами в стінках кровоносних судин, що призводить до згущення крові. Вони відіграють значну роль у розвитку атеросклерозу, який своєю чергою погіршує прогноз при ССЗ [31, 33, 34].

Атеросклероз є результатом складної взаємодії між стінкою артерії і циркулюючими елементами. Ендотелій відіграє ключову роль у регуляції гемостазу, запальній реакції і репаративній відповіді на локальне пошкодження [34].

Депресія може бути побічним ефектом лікування: 15–22% пацієнтів з ІХС страждають від депресії після серцевих подій. У них депресія пов'язана зі зменшенням у короткостроковій і довгостроковій перспективі виживаності. Ferketich A.K. et al. визначили, що у таких хворих підвищений ризик смертності на відміну від показника у пацієнтів без депресії. Автори припускають, що тривалий ризик може бути спричинений чинниками атеросклерозу, змінами нейроендокринної функції та недотриманням пацієнтами з ІХС рекомендацій щодо модифікації способу життя [22]. Варто зазначити, що саме депресивний розлад має найбільш потужний вплив на прогноз соматичного захворювання: хворі гірше встановлюють відносини з людьми, у тому числі з лікарем, і менш адекватні в

соціальної взаємодії; вони нездатні виконувати щоденні обов'язки, не можуть впоратися з проблемами в сім'ї і на роботі, не дотримуються лікувального режиму; здебільшого мають підозри щодо невиліковності соматичних захворювань; у них відсутня чітка визначеність стосовно того, чи є депресія вторинною по відношенню до ССЗ і його терапії.

Депресивна симптоматика і життєве виснаження впливають не тільки на розвиток і перебіг ССЗ, але й на кінцевий результат оперативного лікування. В цій сфері проведено мало досліджень, однак зв'язок між наявністю депресії у пацієнта та перебігом післяопераційного періоду визнано доведеним [20, 26, 31, 34].

Наявність депресії прогнозує психологічні проблеми в післяопераційний період і впливає на процес загоєння ран [34]. Ознаками післяопераційної депресії є відсутність соціальної підтримки, хоча б одна стресова подія протягом останнього року, низький рівень освіти, задуха середнього і важкого ступеня, знаходження більше двох днів у відділенні інтенсивної терапії [21, 34].

Клінічними ознаками депресивного епізоду згідно з МКХ-10 є наявність 2–3 симптомів із нижче перерахованих, які є типовими для депресивного епізоду і зберігаються протягом 2 тижнів:

1. Знижений настрій (депресія), не властивий раніше, який спостерігається більшу частину дня майже кожен день протягом 2 тижнів і мало змінюється під впливом зовнішніх обставин.
2. Значне зниження інтересу і задоволення від зазвичай приємної діяльності, втрата здатності бути щасливим, щоб насолоджуватися життям.
3. Збільшення втоми, втрата життєвих сил і продуктивності.
4. Зниження самоповаги і впевненості в собі.
5. Необґрунтоване зневажання себе, неадекватне відчуття провини.
6. Думки про смерть, самогубство або суїцидальна поведінка.
7. Похмура і песимістична бачення майбутнього.
8. Зниження здатності зосередитися і відволіктись. Коливання у прийнятті рішень, невизначеність, нерішучість.
9. Загальмованість або тривожне занепокоєння (порушення психомоторики).
10. Порушення сну будь-якого типу.
11. Зміна апетиту (збільшення або зменшення) з відповідною зміною індексу маси тіла.
12. Зникнення лібідо.

Психічні розлади, описані в межах патологічної (в основному негативної) афективності (апатія, ангедонія, дисфорія), ймовірно відображають дисбаланс катехоламінів (норадреналіну і дофаміну).

Ще однією складовою клінічної картини депресії, яку спостерігають в загальносоматичній практиці, є неспецифічний дистрес-синдром (зменшення стійкості до стресових чинників, значна втомлюваність, відсутність впевненості в собі, відчуття власної неспроможності). Вони можуть бути пов'язані з низкою патогенетично взаємодію-

чих між собою процесів і деякі з них розвиваються за типом патологічно зворотного зв'язку [7].

Внаслідок порушення обміну серотоніну і норадреналіну з дофаміном відбувається перебудова критично важливих для функціонування нейронів генів. Деякі з них не видають команди на синтез нейротрофічних факторів (а саме – нейротрофічний фактор головного мозку BDNF), необхідних для підтримки життєдіяльності нейрональних клітин. Інші, навпаки, активізують синтез релізінг-фактора, який активує систему гіпоталамус – гіпофіз – надниркові залози (гіперплазія, гіперкортизолемія). Це призводить не тільки до підвищення артеріального тиску, порушення вуглеводного обміну, а також ще більше пригнічує функцію клітин BDNF. Нарешті, треті гени посилюють продукцію значної кількості «зайвих» рецепторів, що поглиблює порушений метаболізм серотоніну та катехоламінів [7].

Сучасні фармакологічні заходи лікування тривожно-депресивних розладів у пацієнтів із серцево-судинною патологією

Кардіолог може проводити лікування хворих з депресивними розладами легкої та помірної тяжкості за умови відсутності суїцидальних думок, поведінки і психотичної симптоматики, а також протипоказань до призначення сучасних антидепресантів. Головними критеріями при виборі антидепресанта є терапевтична ефективність, безпека, хороша толерантність, відсутність серйозних побічних ефектів і мінімальний ризик негативної взаємодії із соматотропними препаратами.

Класифікація антидепресантів:

1. Інгібітори моноаміноксидази: іпроніазид, ніаламід, фенелзин.
2. Трициклічні антидепресанти: амітриптилін, іміпрамін, кломіпрамін, доксерін.
3. СІЗЗС: сертралін, флуоксетин, флуоксамін, циталопрам, пароксетин.
4. Селективні інгібітори зворотного захвату норадреналіну: міансерин, міртазапін і мапротилін.
5. Еквіпотентійні селективні інгібітори зворотного захвату серотоніну і норадреналіну: венлафаксин і мілнаципран.
6. Селективні стимулятори зворотного захвату серотоніну: тіанептин.

У пацієнтів із ССЗ, а також у хворих літнього віку перевагу віддають СІЗЗС. Препарати цієї групи гальмують зворотне проникнення серотоніну із синаптичної щілини до пресинаптичного нейрона (нейробіохімічна серотонінергічна концепція патогенезу депресії) і майже не впливають на інші нейротрансмітери. Свою назву препарати цієї групи отримали через велику вибірковість до серотоніну, яка є більшою, ніж до норадреналіну, принаймні у 10 разів. Крім того, СІЗЗС мають незначну спорідненість до α_1 -адренорецепторів, М-холінорецепторів і гістамінових рецепторів H_1 , що забезпечує їхню добру переносимість. СІЗЗС, на відміну від трициклічних антидепресантів, не блокують повільні натрієві канали і тому безпечніші у разі передозування. Також ці препара-

ти легко використовувати, оскільки лікування здійснюється у фіксованих дозах, а потреба в титруванні є мінімальною з огляду на сприятливу фармакокінетику – пацієнти можуть приймати їх один раз на добу, що збільшує їхню прихильність до лікування [14].

Препарати СІЗЗС значно відрізняються між собою за ступенем селективності блокади серотоніну, ефективністю, клініко-фармакологічними властивостями і профілем безпеки.

Найважливішим критерієм вибору антидепресанта (і зокрема СІЗЗС) у хворих із серцево-судинною патологією є можливість регулювати з його допомогою рівень депресії, тривоги, фобії і когнітивних розладів у поєднанні зі сприятливим впливом на соматовегетативні функції. Враховуючи це, особливу увагу слід приділяти одному з найперспективніших препаратів СІЗЗС – флувоксаміну.

Флувоксамін – препарат СІЗЗС, який має досить специфічний спектр клініко-фармакологічних властивостей, що виділяє його від інших препаратів цієї групи. Основні ефекти включають: 1) значний тімоаналептичний ефект; 2) значний анкіолітичний ефект у поєднанні із психостимулювальним ефектом; 3) сприятливий вплив на пізнавальну сферу; 4) безпека [2]. Флувоксамін не впливає на серцево-судинну систему і справляє мінімальний (порівняно з іншими СІЗЗС) вплив на сексуальну функцію. Побічні ефекти флувоксаміну подібні до таких СІЗЗС у цілому (диспептичні розлади, запаморочення, слабкість, прискорене серцебиття, тривога), але вони менш поширені [2].

Сьогодні заслуговує на увагу поява в Україні нового препарату флувоксаміну Депривокс виробництва компанії «Стада Арцнайміттель АГ» (Німеччина).

Важливу роль при захворюваннях як головного мозку, так і міокарда відіграє дефіцит кисню, що призводить до погіршення виділення аеробної енергії внаслідок порушення енергосинтезуючої функції дихального ланцюга мітохондрій. В результаті накопичуються активні форми кисню, виснажується запас ендогенних антиоксидантів і відбувається активація перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) клітинних мембран. Одним з найбільш перспективних препаратів групи антиоксидантів є похідні 3-оксипіридину, які можуть проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр [11]. Виявляючи антиоксидантні властивості, етилметилгідроксипіридину сукцинат (Мексиприм виробництва компанії «Стада Арцнайміттель АГ», Німеччина) пригнічує процеси вільнорадикального окиснення, ПОЛ, а також активує супероксиддисмутазу і підвищує активність фізіологічної антиоксидантної системи взагалі. Мексиприм сприяє посиленню компенсаторної активації аеробного гліколізу і меншою мірою пригнічує окислювальні процеси в циклі Кребса в умовах гіпоксії з підвищенням рівня АТФ і креатинфосфату, активує енергосинтезуючі функції мітохондрій, стабілізує клітинні мембрани, що дуже важливо для нормального функціонування міокарда. Крім того, антигіпоксична дія Мексиприму пов'язана із сукцинатом, який входить до його складу, і в умовах гіпоксії проникає до внутрішньоклітинного простору, окислюючись дихальним лан-

цюгом. Активація сукцинатоксидазного шляху окиснення в умовах гіпоксії сприяє підвищенню стійкості клітин міокарда до дефіциту кисню. [8]. Також Мексиприм має ноотропний ефект, що зумовлює його вплив на фізико-хімічні властивості і зменшення в'язкості, що покращує її плинність і сприяє підвищенню функціональної активності. Це зумовлює конформаційні зміни синаптичних мембран, внаслідок чого проявляється модулювальна дія Мексиприму на активність мембранозв'язаних ферментів, іонних каналів і таких рецепторних комплексів, як бензодіазепіновий, ГАМК і ацетилхоліновий, сприяє зв'язуванню з лігандами, підвищує активність нейромедіаторів і активує синаптичні процеси. Крім того, заслуговує на увагу підвищення концентрації дофаміну в головному мозку. Препарат зменшує вираженість когнітивних симптомів судинної депресії, які найгірше реагують на застосування антидепресантів. Тому анкіолітичний ефект препарату використовують у лікуванні тривожно-депресивних і вегетативних розладів [1, 15].

У лікуванні когнітивних порушень, які виникли внаслідок тривоги, депресії і неврологічних розладів, спричинених атеросклерозом і артеріальною гіпертензією у хворих з хронічними порушеннями мозкового кровообігу, застосовують препарати з вазоактивними, психостимулювальними і ноотропними властивостями [8, 11]. З огляду на це, у пацієнтів з тривожно-депресивним станом на тлі серцево-судинної патології сприятливою є комбінація антидепресанта Депривокс і антигіпоксанта Мексиприм.

Фармакотерапія має бути максимально спрощена для надання допомоги в повному обсязі в терапевтичних медичних закладах. При виборі антидепресанта слід врахувати такі моменти: перевага монотерапії; безпека та переносимість; швидкий початок терапевтичного ефекту; ймовірність фармакодинамічної і фармакокінетичної взаємодії з іншими лікарськими засобами; простота використання (з точки зору зручності вибору оптимального дозування, легкості дотримання лікувального режиму); існуючий досвід; ціна препарату в зв'язку з економічною ефективністю [3, 13].

Відсутні докази того, що психотерапевтичне або медикаментозне лікування депресії (на відміну від життєвого виснаження) знижує ризик смертності від ССЗ. Однак слід брати до уваги наявність депресії як несприятливого прогностичного чинника, для чого необхідно проводити скринінгове дослідження в стаціонарах з метою виявлення депресивних симптомів у пацієнтів [34].

Висновки

Знання чинників ризику, механізмів розвитку та клінічних ознак депресії у пацієнтів із ССЗ і використання сучасних антидепресантів дозволяє не тільки зменшити тривалість депресії, полегшити страждання пацієнтів, але й запобігти самогубству, покращити прогноз захворювання, знизити смертність, поліпшити якість життя і зберегти повну соціальну адаптацію хворих. Відповідно до Закону України «Про психічне здоров'я» від 22.02.2000 № 1489 – III, діагноз психічного розладу має встановлювати лише психіатр. Але, як показує практика, перед

кардіологом і особливо кардіохірургом постають важливі питання про своєчасну первинну діагностику психічних розладів у таких хворих.

Отже, знання передвісників, механізмів розвитку та особливостей перебігу депресивного епізоду в пацієнтів із ССЗ допомагає кардіологу в діагностиці психопатологічних станів, що покращує прогнозування соматичних захворювань. Беручи до уваги до- та післяопераційні прояви стресу при проведенні АКШ, можна знизити післяопераційну летальність і зберегти соціальну адаптацію хворого. Завдяки сучасним можливостям психофармакології та адекватному лікуванню можна не тільки скоротити тривалість депресивного епізоду, полегшити страждання, запобігти самогубству, а й підтримувати якість життя і соціальне функціонування пацієнтів.

Список літератури

1. Антиоксидантна терапія при цереброваскулярних хронічних захворюваннях / І.І. Кшова, О.В. Лагода, Ю.В. Родіонова [та ін.] // Англійський медичний журнал неврології та психіатрії. – 2010. – № 10. – С. 487.
2. Бурчинський С.Г. Флувоксамін і його можливості в сучасній психофармакотерапії / С.Г. Бурчинський // Журн. практ. лікаря. – 2008. – № 1. – С. 42–47.
3. Бурчинський С.Г. Нові аспекти фармакотерапії психосоматичної патології / С.Г. Бурчинський // Ліки. – 2004. – № 56. – С. 28–32.
4. Васюк Ю.А., Довженко Т.В., Школьник О.Л. Особливості патогенетичних відносин між депресією і серцево-судинними захворюваннями / Ю.В. Васюк, Т.В. Довженко, О.Л. Школьник // Психічні розлади в загальній медицині. – 2007. – Т. 2, № 1. – С. 8–12.
5. Депресії після інфаркту міокарда: загроза або смерть? / С.М. Терещенко, І.В. Жиров, Ю.А. Васюк [та ін.] // Кардіологія. – 2007. – № 8. – С. 93–96.
6. Долженко М.М. Відносини депресивних і тривожних розладів з серцево-судинними захворюваннями / М.М. Долженко // Здоров'я України. – 2006. – № 23. – С. 4–9.
7. Дробижев М.Ю. Лікування депресії в первинній мережі / М.Ю. Дробижев // Психіатрія та психотерапія. – 2003. – Т. 5, № 5. – С. 8–12.
8. Особливості перебігу вільнорадикальних процесів і прогноз геморагічного та ішемічного інсульту / О.В. Силіна, С.А. Румянцев, С.В. Волевик [та ін.] // Журнал неврології та психіатрії. Інсульт. – 2011. – № 12. – С. 36–42.
9. Кириченко А.А. Депресія, тривожність та серцево-судинна система / А.А. Кириченко // Лечащий врач. – 2002. – № 12. – С. 5–7.
10. Недоступ А.В., Соловьева А.Д., Санькова Т.А. Використання клоназепаму для лікування хворих з пароксизмальною формою фібриляцій, беручи до уваги психоветегативний статус // А.В. Недоступ, А.Д. Соловьева, Т.А. Санькова // Терапевт. арх. – 2002. – № 8. – С. 35–41.
11. Нові можливості у лікуванні хворих з м'якими когнітивними порушеннями / Т.С. Мищенко, В.Г. Де-ревецька, Т.Г. Перцева [та ін.] // Новини медицини та фармації. Неврологія. – 2010. – С. 339.
12. Погосова Г.В. Сучасні підходи до діагностики та лікування депресивних розладів в загальномедичній практиці / Г.В. Погосова // Серцево-судинна терапія та профілактика. – 2007. – № 1. – С. 1–24.
13. Сергєєв І.І. Психофармакотерапія невротичних розладів / І.І. Сергєєв // Психіатрія та психофармакотерапія. – 2003. – № 6. – С. 1–14.
14. Смулевич А.Б. Клініко-фармакологічні ефекти анти-депресанти / А.Б. Смулевич // Психіатрія та психофармакотерапія. – 2003. – Т. 5, № 1. – С. 2–4.
15. Шавловская О.А. Эффективность препаратов антиоксидантного типа действия в терапии легких и умеренных когнитивных расстройств / О.А. Шавловская // Российский медицинский журнал. Неврология. – 2013. – № 10. – С. 476–479.
16. A double-blind placebo-controlled pilot study of controlled-release paroxetine on depression and quality of life in chronic heart failure / S.S. Gottlieb, W.J. Kop, S.A. Thomas [et al.] // Am. Heart J. – 2007. – Vol. 153 (5). – P. 868–873.
17. Age-related impact of depressive symptoms on functional capacity measured with 6-minute walking test in coronary artery disease / S. Baldasseroni, A. Pratesi, F. Orso [et al.] // Eur. J. Prev. Cardiol. – 2014. – V. 21, N 5. – P. 647–654.
18. Alvarez W., Pickworth K.K. Safety of Antidepressant Drugs in the Patient With Cardiac Disease: A Review of the Literature / W. Alvarez, K.K. Pickworth // Pharmacotherapy. – 2003. – Vol. 23. – P. 754–771.
19. Antidepressant Use, Depression, and Survival in Patients With Heart Failure / W. O'Connor Ch., Jiang M. Kuchibhatla [et al.] // Intern. Med. – 2008. – Vol. 168 (20). – P. 2232–2237.
20. Connerney I., Sloan R.P. Depression is associated with increased mortality 10 years after coronary artery bypass surgery / I. Connerney, R.P. Sloan // Psychosomatic Medicine. – 2010. – Vol. 72. – P. 874–881.
21. Depression and anxiety and outcome of coronary artery bypass / V. Pignay-Demaria, F. Ltsperance, R.G. Demaria [et al.] // Annals of Thoracic Surgeons. – 2003. – Vol. 75. – P. 314–321.
22. Depression as an antecedent to heart disease among women and men in the NHANES I study / A.K. Ferketich, J.A. Schwartzbaum, D.J. Frid [et al.] // National Health and Nutrition Examination Survey. Arch Intern Med. – 2000. – Vol. 160. – P. 1261–68.
23. Depressive Symptoms and Risks of Coronary Heart Disease and Mortality in Elderly Americans. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group / A.A. Ariyo, M. Haan, C.M. Tangen [et al.] // Circulation. – 2000. – Vol. 102, N 15. – P. 1773–1779.
24. Five-year risk of cardiac mortality in relation to initial severity and one-year changes in depression symptoms after myocardial infarction / F. Lesperance, N. Frasure-Smith, M. Talajic, M.G. Bourassa // Circulation. – 2002. – Vol. 105, N 9. – P. 1049–1053.

25. Frasure-Smith N., Lesperance F. Depression following myocardial infarction: impact on 6-month survival / N. Frasure-Smith, F. Lesperance // JAMA. – 1993. – Vol. 270. – P. 1819–1825.
26. Blumental J.A. Depression as a risk factor for mortality after coronary artery bypass surgery / J.A. Blumental, H.S. Lett // The Lancet. – 2003. – Vol. 352. – P. 604–609.
27. Lesperance F. Depression in patients with cardiac disease: a practical review / F. Lesperance, N. Frasure-Smith // Psychosom Res. – 2000. – Vol. 48. – P. 379–91.
28. Licht C.M. Association between anxiety disorder and heart rate variability / C.M. Licht, de E.J. Geus // Psychosomatic Medicine. – 2009. – Vol. 71, N 5. – P. 508–518.
29. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States / R.C. Kessler, K.A. McGonagle, S. Zhao [et al.] // Results from the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry. – 1994. – Vol. 51. – P. 8–19.
30. Relationship of depression to increased risk of mortality and rehospitalization in patients with congestive heart failure / W. Jiang, J. Alexander, E. Christopher [et al.] // Arch Intern Med. – 2001. – Vol. 161. – P. 1849–1856.
31. Robert M. Depression, the autonomic nervous system, and coronary heart disease / M. Robert, E. Kenneth, R.C. Veith // Psychosomatic Medicine. – 2005. – Vol. 1 (67). – P. 29–33.
32. Roose S.P. Treatment of depression in patients with heart disease / S.P. Roose, E. Spatz // J. Clin. Psychiatry. – 1999. – Vol. 60 (20). – P. 34–37.
33. Seldenrijk A. Depressive and anxiety disorders and risk of subclinical atherosclerosis / A. Seldenrijk, N. Vogelzangs // Journal of psychosomatic research. – 2010. – Vol. 69. – P. 2203–2210.
34. Shimbo A. Negative impact of depression on outcomes in patients with coronary artery disease / A. Shimbo, K. Davidson // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2005. – Vol. 3. – P. 897–908.
35. Vingerhoets G. Perioperative anxiety and depression in open heart surgery / G. Vingerhoets // Psychosomatics. – 1998. – Vol. 39. – P. 30–37.

Оптимизация лечения стресс-индуцированной ишемии миокарда у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

И.М. Фуштей, И.В. Филимонова, Е.В. Сидь

РЕЗЮМЕ. Учитывая актуальность выявления причин и механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), рассмотрено влияние неблагоприятных факторов на течение и исход ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Рассмотрен механизм развития и современные методы лечения тревожно-депрессивных состояний у пациентов с ССЗ. Связь ИБС и депрессии является неслучайной. С одной стороны, депрессия обуславливает развития ИБС и ее грозных осложнений, а с другой – она может развиваться вторично как реакция пациента на ССЗ или другие психотравмирующие ситуации.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сердечно-сосудистые заболевания, депрессия, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

Optimization of stress-induced ischemia treatment in the patients with cardio-vascular diseases

I.M. Fushchey, I.V. Filimonova, E.V. Sid

SUMMARY. The search for causes and mechanisms of cardiovascular disease development has made us undertake this study aiming to elucidate the impact of adverse factors on the course and outcome of coronary heart disease in the post- myocardial infarction patients. In particular we focused on the mechanism of development of anxiety-depression and currently applied methods of its treatment in the patients with cardiovascular pathology. The relationship between coronary heart disease and depression is not accidental. Depression contributes to the development of coronary heart disease and its severe complications, on the one hand, and it can develop secondarily as patient's reaction to cardiovascular disease or other psychic-traumatizing situations, on the other hand.

Key words: coronary heart disease, cardiovascular disease, depression, selective serotonin reuptake inhibitors.

Адреса для листування:

Інна Володимирівна Філімонова

69096, м. Запоріжжя, пров. Ставропольський, буд. № 10.

УДК 54-386:615.036.2

Ю.В. Гавалко

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

Застосування хелатних сполук в медичній практиці на засадах доказової медицини

АНОТАЦІЯ

Наведено результати досліджень з використанням хелатних сполук в терапії різноманітної патології. Зокрема описано застосування хелатів цинку в терапії цукрового діабету, хелатів заліза в лікуванні анемії, хелатів магнію в лікуванні патології серцево-судинної системи. Визначено переваги використання хелатних сполук перед звичайними солями металів, а також їхню високу біодоступність, виражений клінічний ефект і безпека. Зроблено висновок, що хелатні сполуки можуть значно покращити якість лікування та зменшити кількість побічних явищ.

Ключові слова:

хелатні сполуки, біодоступність, ефективність, безпека, доказова медицина.

Хелатні сполуки, або хелати (від англ. *chelate* – клішня), належать до комплексних сполук, які утворюються внаслідок з'єднання катіона (іона металу) з двома і більше атомами молекули комплексону (ліганду). Тобто хелат виглядає як краб, який своїми клішнями міцно захоплює іон металу, і чим більше клішнів, тим міцнішим є захоплення. Тому донедавна хелати ще називали кліш-неподібними сполуками [1].

Комплексні (координаційні) сполуки надзвичайно поширені в живій і неживій природі, застосовуються в промисловості, сільському господарстві, науці і, звичайно, медицині. Так, хлорофіл – це комплексна сполука магнію з порфіринами, у гемоглобіні міститься комплекс заліза з порфіриновими циклами (гем). Значна кількість лікарських засобів містить комплекси металів у якості фармакологічно активних речовин, наприклад, інсулін (комплекс цинку), вітамін B₁₂ (комплекс кобальту), платинол (комплекс платини) тощо [4].

Засновником координаційної теорії комплексних сполук є швейцарський хімік Альфред Вернер, який за роботи в цій сфері в 1913 р. отримав Нобелівську премію з хімії [4].

Хелати значно відрізняються від нехелатних сполук як за хімічними і фізичними властивостями, так і за своїм впливом на живі організми. Наприклад, вони мають підвищену стійкість до нагрівання, а також в них атом металу надійно екранований та не вступає в реакції окиснення [3]. Встановлено, що хелати практично ідентичні природній структурі і можуть проникати крізь клітинні мембрани, що визначає їхню високу біодоступність. Справа в тому, що іон металу в хелатній сполуці не

потребує додаткової обробки і готовий до засвоєння і використання клітинами організму. Крім того, вони можуть виступати в ролі біокатализаторів та імітувати функції деяких ферментів. На основі хелатів розроблені регулятори мінерального обміну, бактерицидні і антивірусні препарати, протиалергічні засоби тощо. На сьогодні цей напрямок в хімії та фармакології розвивається досить швидкими темпами [1].

Саме особливі властивості хелатних сполук визначили їхнє місце в медичній практиці. Наприклад, хелатні сполуки амінокислот з іонами металів завдяки своїй високій біодоступності використовують як джерело незамінних елементів, наприклад, металів – кальцій, магній, цинк та ін. При цьому дослідження показали їхні переваги не лише перед звичайними солями металів, але й, в деяких випадках, навіть порівняно з іншими методами лікування. Так, наприклад, використання хелатів цинку в експерименті на щурах довело їхню співставну ефективність з метформіном та гліклазидом в зниженні вмісту глюкози в плазмі крові натще [2], а хелат кобальту ефективний як цукрознижувальний агент і при цьому хелатна форма мала набагато меншу токсичність порівняно із солями кобальту [9].

Також використання у щурів з цукровим діабетом цинку хелату на відміну від цинку сульфату покращувало антиоксидантний захист та стан травного тракту [12], зокрема підшлункової залози і секрецію нею інсуліну [8].

Використання хелатів міді в експерименті дозволило подолати стійкість ракових клітин до хіміотерапії завдяки «перепрограмуванню» макрофагів, що, в свою чергу, сприяло покращанню роботи Т-клітин та підвищенню протипухлинної активності Т-хелперів і врешті-решт

зменшенню росту пухлини [6]. Показана також ефективність хелатних сполук кальцію в попередженні розвитку остеопорозу у жінок в постменопаузальний період [5].

Велика кількість робіт присвячена вивченню можливості використання хелатів заліза в лікуванні залізодефіцитних анемії, наприклад, у пацієнтів з онкологічними захворюваннями, у жінок в пременопаузальний період і навіть у дітей та вагітних жінок [7, 11, 15, 18, 19]. В усіх випадках хелатні сполуки виявились ефективнішими за звичайні солі заліза (заліза сульфат), але крім цього, для досягнення позитивного ефекту знадобилась у 2–3 рази нижча доза (в перерахунку на атомарне залізо) [11]. Також прийом хелатів супроводжувався значно меншою кількістю побічних явищ (в першу чергу з боку травного тракту) порівняно із таким у разі застосування заліза сульфату [7, 11, 19]. В аналізі літератури, проведеному Н.Д. Ashmead (2001), зроблено висновок, що поряд із підвищеною біодоступністю хелатів заліза в слизовій оболонці існує механізм, який регулює кількість поглинутого заліза залежно від його концентрації в плазмі крові. Тобто, чим вище значення гемоглобіну, тим менше заліза всмоктується. Автор робить висновок, що хелатні сполуки є не лише ефективними, але й безпечнішими [10].

Особливої уваги заслуговують роботи з використання хелатних сполук магнію. Так, ще у 1951 р. А. Роровісі та співавтори повідомили, що інфузія навіть невеликої кількості магнію (10–15 мг) у вигляді хелатної сполуки пацієнтам з гіпертонічною хворобою сприяла зниженню артеріального тиску (АТ), яке тривало від 2 до 6 тиж. У той же час внутрішньовенне введення магнію сульфату потребувало набагато більшої кількості магнію для досягнення такого самого гіпотензивного ефекту, а крім того, зниження АТ було нетривалим [14]. Керуючись результатами цієї роботи, в 1961 р. Н.Г. Kelly та співавтори порівнювали вплив хелатної і нехелатної сполуки магнію не лише на АТ, але й на ниркову гемодинаміку. Автори показали, що використання хелату дозволяло досягти гіпотензивного ефекту у пацієнтів з гіпертонічною хворобою при введенні магнію у дозі не вище 400 мг, ніж при використанні магнію сульфату (до 1,5 г). Більше того, незважаючи на зниження системного АТ навіть у нормотензивних пацієнтів введення хелату практично не зменшувало нирковий плазмотік і швидкість клубочкової фільтрації. Також, на відміну від сульфату, при введенні хелату не підвищувалась екскреція хлоридів із сечею [13].

Значною проблемою в клінічній практиці залишається біодоступність пероральних форм лікарських препаратів. Ситуація ще більше погіршується за відсутності у пацієнта частини травного тракту внаслідок резекції. Так, відомо, що всмоктування магнію відбувається в клубовій кишці і у разі її резекції може значно зменшитись його надходження в організм. Однак хелати магнію здатні всмоктуватись в проксимальних відділах тонкої кишки і таким чином поповнювати його запаси в організмі. Так, в подвійному сліпому рандомізованому перехресному дослідженні показано, що у пацієнтів після резекції клубової кишки поглинання магнію значно знижувалось. Проте його засвоюваність із хелатної сполуки була знач-

но більшою, ніж з магнію оксиду (23,5% проти 11,8%; $p < 0,05$), причому ефективність хелату зростала при збільшенні порушень абсорбції. Також при використанні магнію хелату на 3 год раніше досягався максимум в крові і відмічалась краща переносимість препарату. Автори припускають, що такий ефект хелатної сполуки можливий завдяки використанню спеціальних транспортних систем ентероцитів, які дозволяють максимально легко потрапляти хелатам в кров без попередньої обробки в травному тракті [16].

Використання магнію хелату у жінок у II триместрі вагітності дозволило не лише ефективно знизити частоту (60,5% проти 86,0% в групі плацебо; $p = 0,007$) та інтенсивність судом нижніх кінцівок (48,8% проти 69,8% в групі плацебо; $p = 0,048$), але й не мало відмінностей у частоті побічних ефектів (нудота, діарея) порівняно з плацебо. Ця робота показала, що хелати магнію є не лише ефективними, але, головне, безпечними навіть у жінок в ранні терміни вагітності [17].

Таким чином, хелатні сполуки займають чільне місце в сучасній медичній практиці. Їхня висока біодоступність є вирішальним чинником у виборі лікарського засобу у пацієнтів з порушенням абсорбції (резекція чи патологія кишечника, літній вік тощо). Ефективність хелатів доведена цілою низкою експериментальних та клінічних досліджень, а також вони є набагато безпечнішими порівняно зі звичайними солями металів. Отже використання хелатних сполук дозволить покращити якість лікування пацієнтів та зменшити кількість побічних явищ.

Список літератури

1. Васильев В.П. Комплексоны и комплексонаты / В.П. Васильев // Соросовский образовательный журнал. – 1996. – № 4. – С. 39–44.
2. Гипогликемическая активность хелатных комплексов цинка с аминокислотами / В.П. Котегов, А.В. Сульдин, М.В. Липина [и др.] // Микроэлементы в медицине. – 2011. – Т. 12, № 3–4. – С. 83–85.
3. Неорганическая химия / Под ред. И.Н. Заозерского. Издание второе. – М.: Высшая шк., 1965. – С. 363–368.
4. Харитонов Ю.Я. Комплексные соединения / Ю.Я. Харитонов // Соросовский образовательный журнал. – 1996. – № 1. – С. 48–56.
5. A Calcium-Collagen Chelate Dietary Supplement Attenuates Bone Loss in Postmenopausal Women with Osteopenia: A Randomized Controlled Trial / M.L. Elam, S.A. Johnson, S. Hooshmand [et al.] // J. Med. Food. – 2015. – Vol. 18, № 3. – P. 324–331.
6. A novel copper chelate modulates tumor associated macrophages to promote anti-tumor response of T cells / S. Chatterjee, A. Mookerjee, J.M. Basu [et al.] // PLoS One. – 2009. – Vol. 4, № 9. – P. 7048.
7. A randomized, double-blind clinical study on the safety and tolerability of an iron multi-amino acid chelate preparation in premenopausal women / G.T. Fouad, M. Evans, P. Sharma [et al.] // J. Diet. Suppl. – 2013. – Vol. 10, № 1. – P. 17–28.

8. Antidiabetic and pancreas-protective effects of zinc threoninate chelate in diabetic rats may be associated with its antioxidative stress ability / K. Zhu, S. Nie, C. Li [et al.] // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2013. – Vol. 153, № 1–3. – P. 291–298.
9. Antidiabetic effect of glucosaminic acid-cobalt (II) chelate in streptozotocin-induced diabetes in mice / T. Talba, X.W. Shui, Q. Cheng, X. Tian // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* – 2011. – № 4. – P. 137–140.
10. Ashmead H.D. The absorption and metabolism of iron amino acid chelate / H.D. Ashmead // *Arch. Latinoam. Nutr.* – 2001. – Vol. 51, № 1 (Suppl. 1). – P. 13–21.
11. de Paula R.A. The use of sugar fortified with iron tris-glycinate chelate in the prevention of iron deficiency anemia in preschool children / R.A. de Paula, M. Fisberg // *Arch. Latinoam. Nutr.* – 2001. – Vol. 51, № 1 (Suppl. 1). – P. 54–59.
12. Effects of zinc glycine chelate on oxidative stress, contents of trace elements, and intestinal morphology in broilers / W. Ma, H. Niu, J. Feng [et al.] // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2011. – Vol. 142, № 3. – P. 546–556.
13. Kelly H.G. Renal and cardiovascular effects induced by intravenous infusion of magnesium; chelate / H.G. Kelly, M.R. Turton, J.D. Hatcher // *Canad. M. A. J.* – 1961. – Vol. 84. – P. 1124–1128.
14. Popovici A. The treatment of essential hypertension by magnesium chelate solution / A. Popovici, C.F. Geschickter, M. Rubin // *Bull. Georgetown Univ. Med. Cent.* – 1951. – Vol. 5, № 3. – P. 108–116.
15. Relative effectiveness of iron bis-glycinate chelate (Ferrochel) and ferrous sulfate in the control of iron deficiency in pregnant women / S.C. Szarfarc, L.M. de Cassana, E. Fujimori [et al.] // *Arch. Latinoam. Nutr.* – 2001. – Vol. 51, № 1 (Suppl. 1). – P. 42–47.
16. Schuette S. A. Bioavailability of magnesium diglycinate vs magnesium oxide in patients with ileal resection / S.A. Schuette, B.A. Lashner, M. Janghorbani // *JPEN J. Parenter Enteral. Nutr.* – 1994. – Vol. 18, № 5. – P. 430–435.
17. Supakatisant C. Oral magnesium for relief in pregnancy-induced leg cramps: a randomised controlled trial / C. Supakatisant, V. Phupong // *Matern. Child Nutr.* – 2015. – Vol. 11, № 2. – P. 139–145.
18. The use of sweet rolls fortified with iron bis-glycinate chelate in the prevention of iron deficiency anemia in preschool children / E. Giorgini, M. Fisberg, R.A. De Paula [et al.] // *Arch. Latinoam. Nutr.* – 2001. – Vol. 51, № 1 (Suppl. 1). – P. 48–53.
19. Treatment of mild non-chemotherapy-induced iron deficiency anemia in cancer patients: comparison between oral ferrous bisglycinate chelate and ferrous sulfate / P. Ferrari, A. Nicolini, M.L. Manca [et al.] // *Biomed. Pharmacother.* – 2012. – Vol. 66, № 6. – P. 414–418.

Использование хелатных соединений в медицинской практике с позиции доказательной медицины

Ю.В. Гавалко

РЕЗЮМЕ. Представлены результаты исследований с использованием хелатных соединений в лечении различной патологии. В частности, описано использование хелатов цинка в терапии сахарного диабета, хелатов железа для лечения анемий, хелатов магния для лечения патологии сердечно-сосудистой системы. Показаны преимущества использования хелатных соединений в сравнении с обычными солями металлов, а также их высокая биодоступность, выраженный клинический эффект и безопасность. Сделан вывод, что хелатные соединения могут значительно улучшить качество лечения и уменьшить количество побочных явлений.

Ключевые слова: хелатные соединения, биодоступность, эффективность, безопасность, доказательная медицина.

Use of chelate compounds in medical practice from the perspective of evidence-based medicine

Yu.V. Gavalko

SUMMARY. This review presents the results of studies using chelating compounds in the treatment of various pathologies. In particular with the use of zinc chelate diabetes, chelates iron to treat anemia and chelates magnesium in the treatment of cardiovascular disease. The advantages of the chelates as compared with the conventional metal salts, their high bioavailability expressed as the clinical effect and safety. It is concluded that the chelate compounds can significantly improve the quality of treatment and reduce the side effects.

Key words: chelating compounds, bioavailability, efficacy, safety, evidence-based medicine.

Адреса для листування:

Юрій Вікторович Гавалко

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

04114, Київ, вул. Вишгородська, 67

УДК 616.12-008.331.1+612.143]:616.-008.9

О.О. Торбас, Г.Д. Радченко, Ю.М. Сіренко

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

Зв'язок рівня офісного, середньодобового та центрального артеріального тиску із ураженням органів-мішеней у хворих з артеріальною гіпертензією

АНОТАЦІЯ

Мета – оцінити наявність та ступінь взаємозв'язку центрального, офісного та добового артеріального тиску (АТ) із показниками ураження органів-мішеней.

Матеріали та методи. Обстежено 62 пацієнта віком $49,6 \pm 2,1$ року з есенційною артеріальною гіпертензією (АГ) різного ступеня. Усім пацієнтам було проведено офісне вимірювання рівня систолічного (оСАТ) і діастолічного (оДАТ) АТ, добове моніторування АТ (апарат «АВРМ-04» фірми «МЕДИ ТЭК», Угорщина) з визначенням середньодобового САТ (24-г САТ) і ДАТ (24-г ДАТ), неінвазивним визначенням центрального (цСАТ) і пульсового АТ (цПАТ), а також швидкості розповсюдження пульсової хвилі по артеріях еластичного (ШРПХе) і м'язового типу (ШРПХм) за допомогою методики аплаційної тонометрії (апарат «SPHYGMOCOR-PVx» фірми AtCor Medical Pty Ltd., Австралія). Додатково виконували Д-ехокардіографію, під час якої визначали кінцево-діастолічний, кінцево-систолічний об'єм, фракцію викиду (ФВ), діастолічну функцію (Е/Е') та індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММ ЛШ); ультразвукове дослідження сонних артерій з розрахунком товщини комплексу інтима-медіа (ТІМ). Визначали мікроальбумінурію і рівень креатиніну в сечі з розрахунком співвідношення креатинін/альбумін (К/А); вміст креатиніну в сироватці крові з розрахунком кліренсу креатиніну (КК) і гомілково-плечового індексу (ГПІ).

Результати. Показники цСАТ і ПАТ (на відміну від оСАТ і сАТ) вірогідно корелювали з усіма показниками, окрім тих, що характеризують ураження нирок і ГПІ. Сильнішим взаємозв'язок був із ШРПХе ($r=0,57$; $p<0,001$) і ШРПХм ($r=0,45$; $p<0,001$). ШРПХе незалежно корелювала тільки з оДАТ ($v=4,3$; $p=0,042$), цСАТ ($v=6,6$; $p=0,05$) і цПАТ ($v=4,5$; $p=0,03$), а ШРПХм – тільки із цСАТ ($v=0,50$; $p<0,001$). З ТІМ був пов'язаний цПАТ ($v=0,40$; $p=0,011$ і $v=0,34$; $p=0,025$). Порушення Е/Е' було вірогідно пов'язано тільки з цСАТ ($v=0,55$; $p=0,039$).

Висновок. Рівень АТ в аорті впливає на формування ураження органів-мішеней, особливо на судини, що проявляється порушеннями їхніх пружно-еластичних властивостей або ТІМ. Крім того, підвищення центрального АТ асоціювалось з порушенням діастолічної функції ЛШ незалежно від ступеня його гіпертрофії. Рівень середньодобового АТ більшою мірою асоціювався з виникненням гіпертрофії ЛШ і ураженням нирок, що свідчить про важливість у формуванні ураження цих органів саме підвищення АТ упродовж доби. Те, що рівень оАТ за даними однофакторного кореляційного аналізу вірогідно був пов'язаний з ураженням судин і серця в такому ж ступені, що й центральний АТ, дозволяє говорити про його значення для скринінгу пацієнтів з АГ і відсутності необхідності відмовлятися від його вимірювання на користь більш високоартісних методів оцінки рівня АТ.

Ключові слова:

артеріальна гіпертензія, центральний артеріальний тиск, органи-мішені.

Артеріальна гіпертензія (АГ) – це захворювання, яке, з одного боку, характеризується значною поширеністю та високою частотою виникнення серцево-судинних ускладнень, а з іншого – достатньо легко лікується сучасними антигіпертензивними препаратами (АГП). Основним чинником, що зумовлює розвиток ускладнень, є підвищений артеріальний тиск (АТ). Будь-який лікарський засіб, що знижує рівень АТ, апіорі буде покращувати прогноз у пацієнтів з АГ. Проте протягом останніх років у декількох великих рандомізованих дослідженнях було продемонстровано, що при однаковому зниженні так званого офісного АТ (оАТ) різні препарати по-різному впливають на прогноз. Завдяки додатковим інструментальним методам вдалося встановити, що ця різниця може бути обумовлена недостатнім контролем рівня середньодобового (24-г) і центрального АТ [16]. Почалися дослідження із вивчення впливу різних АГП на рівень центрального АТ. Окрім того, є дані, які свідчать про більш значущу роль саме рівня центрального АТ у виникненні ускладнень та формуванні ураження органів-мішеней [16]. Вивчено роль саме центрального АТ, а значення офісного АТ зменшилось. У більшості подібних досліджень в основному значення центрального АТ у формуванні ураження органів-мішеней співставляли із рівнем офісного АТ, а не добового. Також не оцінювали незалежність впливу рівня АТ, виміряного у різний спосіб, та не проводили ранжування ступеня цих впливів.

З огляду на це, ми поставили за мету встановити та порівняти зв'язок з ураженням органів-мішеней (серця, судин, нирок) офісного, середньодобового та центрального АТ у пацієнтів з АГ різного ступеня [9]. Окрім того, ми спробували визначити, чи дійсно центральний АТ має незалежне значення у формуванні змін в різних органах-мішенях.

Метою дослідження було оцінити та порівняти кореляційний зв'язок офісного, середньодобового (оАТ, 24-г) та центрального АТ із показниками, що характеризують ураження органів-мішеней при АГ. Задачі дослідження: встановити наявність та ступінь кореляційного зв'язку між рівнем оАТ, 24-г та центрального АТ, з одного боку, та показниками, що характеризують ураження судин, серця і нирок, – з іншого; визначити, чи дійсно центральний АТ має більше (або додаткове) значення у формуванні ураження органів-мішеней, ніж АТ, виміряний на плечовій артерії.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 62 пацієнти (середній вік – 49,6±2,1 року) з есенційною АГ різного ступеня. З метою виключення впливу супутніх чинників на показники, що вивчали, в дослідження не включали пацієнтів, в яких на момент обстеження було встановлено наявність цукрового діабету, вторинних причин АГ або будь-якої іншої клінічно значущої супутньої патології. Усім пацієнтам проводили такі дослідження: визначення маси тіла та зросту, вимірювання оСАТ, оДАТ та частоти серцевих скорочень (ЧСС), добове моніторування АТ (ДМАТ), визначення швидкості розповсюдження пульсової хвилі по артеріям еластичного (ШРПХе) та м'язового (ШРПХм) типу,

визначення цСАТ, біохімічне дослідження крові (визначення рівня калію, натрію, креатиніну, сечової кислоти, АЛТ, АСТ, білірубину, глюкози, загального холестерину, тригліцеридів, холестерину високої та низької щільності в сироватці крові), електрокардіографію.

Вимірювання оСАТ та оДАТ проводили на початку дослідження, визначаючи середнє з трьох вимірів. ЧСС визначали після другого вимірювання.

Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою:

$$\text{ІМТ} = \text{маса тіла} / (\text{ріст})^2, \text{ кг/м}^2.$$

ДМАТ виконували на портативному апараті «ABPM-04» («Meditech», Угорщина). Вивчали такі показники: 24-г САТ та 24-г ДАТ, денний (д), нічний (н) та максимальний (макс.) САТ, ДАТ і ЧСС. ДМАТ проводили в такому режимі: у денний час – кожні 15 хв, уночі (з 22.00 до 6.00) – кожні 30 хв. Хворі вели звичайний спосіб життя, виконуючи побутові фізичні і психоемоційні навантаження [15].

Біохімічні аналізи виконували на автоматичному фотометрі «Livia» («Cormau», Польща) в лабораторії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. Визначали рівень креатиніну, електролітів (калію та натрію), глюкози, загального холестерину і тригліцеридів. Кліренс креатиніну, що відображає швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), розраховували за формулою СКД-ЕРІ згідно з новими рекомендаціями KDIGO (2013 р.) [2]. Проводили також загальноклінічні дослідження крові та сечі.

$$\begin{aligned} \text{ШКФ} &= 141 \cdot \min(\text{креатинин}/\text{k}, 1)^{-0.725} \times \\ &\times \max(\text{креатинин}/\text{k}, 1)^{1.200} \cdot 0,993^{\text{вік}} \cdot 1,018 \text{ (для жінок)} \times \\ &\times 1,159 \text{ (для представників негроїдної раси)}, \end{aligned}$$

де креатинін – концентрація креатиніну в сироватці крові в мг/дл (для переведення з ммоль/л показник поділено на 88,4), k – 0,7 (для жінок), k – 0,8 (для чоловіків), б – 0,329 (для жінок), б – 0,411 (для чоловіків).

Крім того, досліджували мікроальбумінурію та рівень креатиніну в сечі із визначенням співвідношення креатинін/альбумін (К/А).

ШРПХ та цСАТ і пульсовий АТ (цПАТ) визначали на апараті «Sphygmocor-PVx» («AtCor Medical Pty Ltd», Австралія), який було з'єднано з персональним комп'ютером, що дозволяє проводити аналіз форми пульсової хвилі та визначати ШРПХ по артеріям еластичного та м'язового типу. П'єзодатчики встановлювали на правій загальній сонній, стегновій та радіальній артерії правого передпліччя під візуальним (на моніторі) та автоматичним контролем якості, що здійснювали за відповідної програми приладу. Час запізнювання пульсової хвилі, ШРПХ та центральний АТ визначали автоматично за допомогою програмного забезпечення приладу після введення величини відстані між датчиками, яку вимірювали сантиметровою смужкою. Для оцінки пружно-еластичних властивостей артерій еластичного типу ШРПХе визначали на сегменті сонна артерія – стегнова артерія, для оцінки пружно-еластичних властивостей артерій м'язового типу – на сегменті сонна артерія – радіальна

артерія. Окрім ШРПХ, визначали також центральний АТ за допомогою програмного забезпечення приладу на основі АТ на плечовій артерії та за формою отриманої пульсової хвилі у висхідній аорті (формулу визначено виробником та проведено стандартизацію при інтрааортальному вимірюванні АТ).

Також всім пацієнтам виконували ручне вимірювання товщини комплексу інтима-медіа (ТІМ) згідно з Консенсусом Американського товариства ехокардіографії (2008 р.) [13] тричі із визначенням середнього значення почергово у правій (ТІМ_{dx}) та у лівій (ТІМ_{sin}) сонній артерії. Вимірювання гомілково-плечового індексу (ГПІ) виконували за допомогою автоматичного приладу, запрограмованого на проведення трьох послідовних вимірювань із визначенням середнього значення.

Допплерехографію виконували на апараті «Sonos 5500» («Hewlett Packard», США) за розширеним протоколом відповідно до рекомендацій ECVI та з визначенням основних розмірів і об'ємів камер серця і магістральних судин, фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), діастолічної функції та індексу маси міокарда (ІММ) ЛШ за формулою ASE [8], використання якої було рекомендовано Європейським товариством з артеріальної гіпертензії (2013 р.) [1].

Діастолічну функцію ЛШ досліджували за допомогою постійної доплерехокардіографії спектра трансмітрального діастолічного потоку із визначенням швидкості кровотоку в систолу лівого передсердя (А), інтегралу швидкості кровотоку раннього діастолічного наповнення (Е). В якості основних критеріїв використовували співвідношення Е/А, час уповільнення раннього трансмітрального потоку, пікову швидкість хвиль Е і А та час ізоволюметричного розслаблення. Використовували тканинну доплерографію із розміщенням контрольного об'єму на септальній частині мітрального кільця із визначенням амплітуди Е' та співвідношення Е'/Е'.

На основі отриманих результатів створено базу даних в системі програмного пакета IBM Statistics SPSS 21.0. Статистичну обробку результатів проведено за допомогою процесора програмного забезпечення IBM Statistics SPSS 21.0 з урахуванням таких показників: стандартні методи описової статистики, що включали в себе визначення середньої арифметичної величини (М) і стандартного відхилення від середньої арифметичної величини (m). Для встановлення взаємозв'язку вивчених параметрів із показниками ураження органів-мішеней проведено кореляційний аналіз за методом Spearman, оскільки було встановлено непараметричний розподіл показників. Ступінь зв'язку вважали високим при значенні коефіцієнту кореляції >0,7, середнім – 0,3–0,699, низьким – 0–0,299. У подальшому проводили мультифакторний лінійний регресійний аналіз для визначення незалежності зв'язку.

Результати дослідження та їх обговорення

Загальну характеристику пацієнтів наведено в табл. 1. На початку дослідження середні рівні оСАТ/оДАТ становили 155,5±2,9/91,5±1,9 мм рт. ст. (на основі цих показників пацієнтам було встановлено діагноз АГ), 24-г

САТ/24-г ДАТ – 137,3±1,8/76,1±1,7 мм рт. ст., цСАТ та цПАТ – 141,9±3,2 та 49,2±2,0 мм рт. ст.

Серед показників, що характеризують ураження органів-мішеней, найбільш вираженим було порушення пружно-еластичних властивостей артерій. Середні показники ІММ ЛШ, систолічної функції ЛШ, товщини КІМ та ГПІ, а також функція нирок у цих пацієнтів були в межах норми, що свідчить про відносно нетривале існування АГ. Крім того, спостерігалася тенденція до порушення процесів релаксації (Е/А).

Таблиця 1
Загальна характеристика пацієнтів (М±m), n (%)

Показник	Значення
Вік, років	54±3,04
Жінки/чоловіки, n (%)	35/27 (56/44)
ІМТ, кг/м ²	30,18±1,17
ШРПХ _e /ШРПХ _m , м/с	13,19±0,84/10,71±0,37
ІММ ЛШ, г/м ²	92,36±4,92
ТІМ _{dx} /ТІМ _{sin} , мм	0,85±0,05/0,86±0,06
ГПІ	0,99±0,02
ШКФ, мл/хв	91,23±2,94
К/А	1,2±0,4
Е/А; Е'/Е'	0,97±0,1; 8,24±0,72
ФВ, %	64,52±1,22

Коефіцієнти кореляції за методом Spearman між рівнем офісного, середньодобового та центрального АТ, з одного боку, і показникам ураження органів-мішеней – з іншого представлено в табл. 2.

Як видно з табл. 2, оСАТ і оДАТ корелювали із показниками, що характеризують пружно-еластичні властивості артерій м'язового та еластичного типу та діастолічну функцію ЛШ (Е/Е'). Окрім того, оСАТ достовірно корелював із величиною ІММ ЛШ та ТІМ у правій сонній артерії, а оДАТ достовірно, але в слабкому ступені корелював із величиною ФВ ЛШ.

24-г САТ достовірно у середньому ступені був пов'язаний із величинами ШРПХ_e і ТІМ в лівій сонній артерії, співвідношенням К/А та ІММ ЛШ. 24-г ДАТ достовірно корелював лише із величиною співвідношення К/А та ГПІ.

Рівень цСАТ та цДАТ достовірно корелював з усіма показниками, що вивчали, окрім тих, що характеризують ураження нирок, та ГПІ. Найсильніший зв'язок був із ШРПХ_e та ШРПХ_m.

Отже, більшість показників, що характеризують ураження судин (ШРПХ_e, ШРПХ_m, ТІМ) та серця (ІММ ЛШ, Е/Е'), корелювали з рівнем АТ, вимірюваним усіма способами. Показник, що характеризує функцію нирок (ШКФ), не мав достовірного зв'язку з рівнем АТ на відміну від іншого показника, який також визначає ураження нирок (К/А), що був пов'язаний лише із рівнем 24-г ДАТ.

Для визначення незалежності кореляційного зв'язку проведено лінійний кореляційний регресійний аналіз. Виявилося, що ШРПХ_e незалежно корелювала лише із

Таблиця 2

Коефіцієнти кореляції за методом Spearman між рівнем АТ, виміряного у різних спосіб,
та показниками, що характеризують ураження органів-мішеней

Показник	оСАТ	оДАТ	24-г САТ	24-г ДАТ	цСАТ	цПАТ
ШРПХе	0,53, p<0,001	0,46, p<0,001	0,39, p=0,004	НД	0,57, p<0,001	0,55, p<0,001
ШРПХм	0,52, p<0,001	0,45, p<0,001	НД	НД	0,55, p<0,001	0,45, p<0,001
ТІМdx	0,36, p=0,021	НД	0,48, p=0,003	НД	0,33, p=0,026	0,40, p=0,005
ТІМsin	НД	НД	0,39, p=0,012	НД	НД	0,41, p=0,004
ГПІ	НД	НД	НД	0,33, p=0,04	НД	НД
ШКФ	НД	НД	НД	НД	НД	НД
К/А	НД	НД	0,40, p=0,034	0,50, p=0,007	НД	НД
ФВЛШ	НД	0,28, p=0,038	НД	НД	НД	НД
ІММ ЛШ	0,37, p=0,03	НД	0,50, p=0,005	НД	0,34, p=0,05	НД
Е/Е'	0,42, p=0,003	0,31, p=0,03	НД	НД	0,48, p=0,001	0,45, p=0,011

Примітка: НД – недостовірно.

оДАТ (в=4,3; p=0,042), цСАТ (в=6,6; p=0,05) та цПАТ (в=4,5; p=0,03), а ШРПХм – лише із рівнем цСАТ (в=0,50; p<0,001). Незалежним чинником, що був пов'язаний із величиною ТІМ у лівій сонній артерії, виявився лише цПАТ (в=0,40; p=0,011), із ТІМ у правій сонній артерії – цПАТ (в=0,34; p=0,025) та 24-г САТ (в=0,40; p=0,009). Величина ІММ ЛШ більшою мірою визначалася рівнем 24-г САТ (в=0,47; p=0,008), а величина К/А – 24-г ДАТ (в=0,40; p=0,036). Порушення діастолічної функції, що визначалося за величиною співвідношення Е/Е', достовірно було пов'язано лише із рівнем цСАТ (в=0,55; p=0,039). Цей зв'язок зберігався також після стандартизації за величиною ІММ ЛШ (в=0,57; p=0,043), що говорить про додаткове значення саме цАТ у виникненні порушення діастолічної функції ЛШ.

Згідно з клінічними настановами та рекомендаціями, рівень оАТ був і залишається основним показником, на основі якого приймаються клінічні рішення щодо встановлення діагнозу АГ та подальшого її лікування [17]. У нашому дослідженні рівень оСАТ і оДАТ достовірно і у тому ж ступені корелював із ураженням органів-мішеней, що і цСАТ і цПАТ. Отже, актуальність використання офісного вимірювання АТ в якості основного скринінгового дослідження залишається безсумнівною, навіть з огляду на безліч новітніх методів.

У той же час наявність таких поширених клінічних станів, як «гіпертензія білого халату» або ж «маскована гіпертензія», обумовила необхідність включення ДМАТ до протоколу рутинного клінічного обстеження пацієнтів із АГ. Методика давно відома, проте її клінічне значення і застосування – питання дискусійне [14]. Причина в тому, що в деяких великих дослідженнях із використанням ДМАТ не було доведено впливу добових показників на прогноз захворювання [3, 6], але було показано, що дані ДМАТ тісніше корелюють із показниками ураження органів-мішеней, ніж оСАТ і оДАТ. У нашому дослідженні було виявлено достовірну кореляцію середньодобового рівня АТ лише із показниками, для яких, скоріш за все,

перманентне підвищення АТ протягом доби відіграє вирішальну роль (наприклад, ТІМ, ІММ ЛШ та К/А).

Відомо, що АГП різних груп справляють різний вплив на попередження прогресування ураження органів-мішеней і розвиток важких ускладнень АГ. На даний момент зібрано велику доказову базу, яка доводить, що різні препарати можуть по-різному впливати на центральний АТ, навіть при еквівалентному зниженні брахіального АТ, що, можливо, і пояснює таку різноманітність впливу на прогноз. У дослідженні REASON порівнювали ефективність комбінації периндоприл+індапамід з атенололом та виявили, що при однаковому зниженні брахіального АТ вдалося досягти більш вираженого зниження центрального АТ саме за допомогою комбінації [10]. Більш того, у групі комбінованої терапії спостерігали значніше зменшення ІММ ЛШ, який достовірно був пов'язаний здебільшого із центральним АТ, аніж із периферичним [12]. Отримані дані пояснюються результатами дослідження the Strong Heart Study, яке довело, що концентричне ремоделювання ЛШ тісніше пов'язане з аортальним, а не з брахіальним АТ [11]. Результати дослідження ASCOT-CAFE підтвердили надзвичайне прогностичне значення рівня тиску в аорті, що покляло початок проведенню досліджень з вимірювання цСАТ і цПАТ [16]. Проте на сьогодні методика із вимірювання центрального АТ і досі не знайшла свого місця у клінічних рекомендаціях через відносно малу доказову базу. Тому натеper вимірювання тиску в аорті використовують здебільшого лише в межах наукової роботи для пояснення патогенетичної ролі підвищеного АТ у виникненні ураження органів-мішеней або ж з метою визначення більш адекватної антигіпертензивної терапії. Сама методика оцінки центрального АТ викликає безліч дискусій [7], адже вона ґрунтується на вимірюванні оСАТ та оДАТ: вважають, що рівень цДАТ подібний до периферичного, завдяки чому відповідно калібрується аортальна пульсова хвиля. Тому в нашому дослідженні цСАТ корелював з такими самими показниками, що і рівень

оАТ, але дещо в більшому ступені. Особливо вираженим був взаємозв'язок центрального АТ із показниками пружно-еластичних властивостей артерій, що пояснюється патофізіологічним впливом центрального АТ на еластичні властивості судин, з одного боку, та впливом збільшення жорсткості аорти на рівень АТ в ній – з іншого [5, 16].

Однією з найбільш цікавих знахідок, на нашу думку, була більш тісна кореляція E/E' із центральним САТ. Більш того, цей взаємозв'язок не був обумовлений гіпертрофією ЛШ, середній показник ІММ ЛШ не виходив за межі норми. Подібним чином із цСАТ та ПАТ корелюють показники пружно-еластичних властивостей артерій. Отримані дані підтверджують описані в літературі результати досліджень, в яких первинну роль у виникненні діастолічної функції ЛШ відіграє саме збільшення навантаження на серце внаслідок погіршення пружно-еластичних властивостей артерій [4].

Виявлені нами відмінності у кореляційних зв'язках говорять про те, що рівень АТ, виміряний у різний спосіб, відіграє окрему роль у розвитку основних ускладнень АГ.

Висновки

1. Рівень АТ в аорті впливає на формування ураження органів-мішеней незалежно від оАТ, що свідчить про саме його патогенетичну роль у виникненні змін в органах.

2. Найбільший вплив рівень аортального АТ здійснював на судини, що проявлялося порушеннями їхніх пружно-еластичних властивостей або збільшенням ТІА. Окрім того, підвищення рівня центрального АТ асоціювалося із порушенням діастолічної функції ЛШ незалежно від ступеня його гіпертрофії.

3. Рівень середньодобового АТ більшою мірою асоціювався із виникненням гіпертрофії ЛШ та ураженням нирок, що говорить про важливість для формування ураження саме цих органів для підвищення АТ протягом доби.

4. Те, що рівень оАТ при однофакторному кореляційному аналізі достовірно був пов'язаний із ураженням судин та серця у тому ж ступені, як і центральний АТ, підкреслює його значення для скринінгу пацієнтів з АГ і свідчить про відсутність необхідності відмовлятися від його вимірювання на користь більш вартісних методів оцінки рівня АТ.

Список літератури

1. 2013 ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension // *J. Hypertens.* – 2013. – Vol. 31, № 10. – P. 1925–1938.
2. A new equation to estimate glomerular filtration rate / Levey A., Stevens L., Schmid C. [et al.] *CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)* // *Ann. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 150, № 9. – P. 604–612.
3. Ambulatory blood pressure monitoring in clinical trials / Staessen J., Fagard R., Lijnen P. [et al.] // *J. Hypertens. Suppl.* – 1991. – Vol. 9, № 1. – S. 13–19.
4. Arterial stiffness and arterial wave reflections are associated with systolic and diastolic function in patients with normal ejection fraction / Weber T., O'Rourke M., Ammer M. [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2008. – Vol. 21, № 11. – P. 1194–1202.
5. Arterial stiffness, central hemodynamics, renal function, and development of hypertension over the short term / Tomiyama H., Townsend R., Matsumoto C. [et al.] // *J. Hypertens.* – 2014. – Vol. 32, № 1. – P. 90–99.
6. Clinical trials with ambulatory blood pressure monitoring: fewer patients needed? Syst-Eur Investigators / Staessen J., Thijs L., Mancia G. [et al.] // *Lancet.* – 1994. – Vol. 344, № 8936. – P. 1552–1556.
7. Evaluation of the radial artery applanation tonometry technology for continuous noninvasive blood pressure monitoring compared with central aortic blood pressure measurements in patients with multiple organ dysfunction syndrome / Meidert A., Huber W., Hapfelmeier A. [et al.] // *J. Crit. Care.* – 2013. – Vol. 28, № 6. – P. 908–912.
8. Foppa M. Echocardiography-based left ventricular mass estimation. How should we define hypertrophy? / Foppa M., Duncan B., Rohde L. // *Cardiovasc. Ultrasound.* – 2005. – Vol. 3, 17. – P. 1–13.
9. Gómez-Marcos MA. Central blood pressure and pulse wave velocity: relationship to target organ damage and cardiovascular morbidity-mortality in diabetic patients or metabolic syndrome. An observational prospective study. LOD-DIABETES study protocol / Gómez-Marcos M., Recio-Rodríguez J., Rodríguez-Sánchez E. // *BMC Public Health.* – 2010. – Mar 18; 10:143.doi: 10.1186/1471-2458-10-143.
10. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol on behalf of the REASON Project Investigators / London G., Asmar R., O'Rourke M. [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 43. – P. 92–99.
11. Relations of central and brachial blood pressure to left ventricular hypertrophy and geometry: the Strong Heart Study / Roman M., Okin P., Kizer J. [et al.] // *J. Hypertens.* – 2010. – Vol. 28, 2. – P. 384–388.
12. Selective reduction of cardiac mass and central blood pressure on low-dose combination perindopril/indapamide in hypertensive subjects / de Luca N., Asmar R., London G. [et al.] *REASON Project Investigators* // *J. Hypertens.* – 2004. – Vol. 22. – P. 1623–1630.
13. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography carotid intima-media thickness task force endorsed by the society of vascular medicine / Stein J., Korcarz C., Hurst R. [et al.] *American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force* // *J. Am. Society Echoc.* – 2008. – Vol. 21, № 2. – P. 93–111.
14. Verdecchia P. Clinical usefulness of ambulatory blood pressure monitoring / P. Verdecchia, F. Angeli,

- R. Gattobigio // J. Am. Soc. Nephrol. 15 Suppl 1: S30-3. PMID 14684668. Retrieved 2008-12-01.
15. White W. Blood pressure monitoring in Cardiovascular Medicine and Therapeutics. – N. Jersey: Humana Press, 2001. – 308 p.
16. Williams B. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial / The Conduit Artery Functional Endpoint (CAFE) study in ASCOT / B. Williams, M. O'Rourke // J. Hum. Hypertens. – 2001. – Vol. 15, Suppl 1. – S. 69–73.
17. Wittenberg C. Systolic hypertension therapy trial begins // JAMA. – 1985. – Vol. 253. – P. 1700–1701.

Связь уровня офисного, среднесуточного и центрального артериального давления с поражением органов-мишеней у больных с артериальной гипертензией

Е.А. Торбас, А.Д. Радченко, Ю.Н. Сиренко

РЕЗЮМЕ. Цель – оценить наличие и степень взаимосвязи центрального, офисного и суточного АД с показателями поражения органов-мишеней.

Материалы и методы. Обследованы 62 пациента с эссенциальной АГ разной степени, в возрасте $49,6 \pm 2,1$ года. Всем пациентам было проведено офисное измерение уровня систолического (оСАД) и диастолического (одаД) АД, суточное мониторирование артериального давления (АВРМ-04 фирмы МЕДИ ТЭК, Венгрия) с определением среднесуточного систолического (24-г САД) и диастолического (24-г ДАД) АД, неинвазивное определение центрального систолического АД (цСАД), пульсового АД (цПАД) и определение скорости распространения пульсовой волны по артериям эластичного (СРПВе) и мышечного типов (СРПВм) с помощью методики апланационной тонометрии (SPHYGMOCOR-PVx, фирма AtCor Medical Pty Ltd., Австралия). Дополнительно было выполнено: Д-эхокардиография (определение конечного диастолического, конечно-систолического объемов, фракции выброса (ФВ), диастолической функции (Е/Е') и индекса массы левого желудочка (ИММЛЖ)), ультразвуковое исследование сонных артерий с определением толщины комплекса интима-медиа (ТИМ), определение микроальбуминурии и креатинина мочи с определением соотношения креатинин/альбумин (К/А), определение креатинина сыворотки крови с определением клиренса креатинина (КК), определение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ). **Результаты.** Показатели цСАД и цПАД (в отличие от офисных и среднесуточных) достоверно коррелировали со всеми показателями, кроме тех, которые характеризуют поражения почек и ЛПИ. Сильнее взаимосвязь была с СРПВе ($r=0,57$, $p<0,001$) и СРПВм ($r=0,45$, $p<0,001$). СРПВе независимо коррелировала только с офисным ДАД ($v=4,3$, $p=0,042$), центральными САД ($v=6,6$, $p=0,05$) и цПАД ($v=4,5$, $p=0,03$), а СРПВм – только с цСАД ($v=0,50$, $p<0,001$). С ТИМ было связано цПАД ($v=0,40$, $p=0,011$; и $v=0,34$, $p=0,025$). Нарушение диастолической функции (Е/Е') достоверно связано только с цСАД ($v=0,55$, $p=0,039$).

Вывод. Уровень АД в аорте влияет на формирование поражения органов-мишеней, особенно на сосуды, что проявлялось нарушениями их упруго-эластичных свойств или ТИМ. Кроме того, увеличение цАД ассоциировалось с нарушением диастолической функции ЛЖ, независимо от степени гипертрофии последнего. Уровень среднесуточного АД в большей степени ассоциировался с возникновением гипертрофии ЛЖ и поражением почек, что говорит о важности в формировании поражения этих органов именно повышения АД в течение суток. То, что оАД при однофакторном корреляционном анализе достоверно было связано с поражением сосудов и сердца в той же степени, что и цАД, позволяет говорить о его значении для скрининга пациентов с АГ и отсутствии необходимости отказываться от его измерения в пользу более дорогостоящих методов оценки уровня АД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, центральное артериальное давление, органы-мишени.

Connection of office, 24-hour and central blood pressure values in target organ damage in patients with arterial hypertension

O.O. Torbas, G.D. Radchenko, Yu.M. Sirenko

SUMMARY. Purpose – assessment of the presence and the degree of interrelationship between central, office and 24-hour blood pressure and target organ damage.

Patients and methods. In the group of patients with essential hypertension of various degree (n=62, aged 49.6 ± 2.1 years) we performed the following: office systolic (oSBP) and diastolic blood pressure (oDBP) measurements, ambulatory blood pressure monitoring (ABPM-04, Medi Tech, Hungary) with the definition of the average systolic (24-h SBP) and diastolic (24-h DBP) BP, noninvasive determination of central systolic blood pressure (cSBP), pulse pressure (cPBP), carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV) and carotid-radial pulse wave velocity (crPWV) by means of aplanometric tonometry (SPHYGMOCOR-PVx, AtCor Medical Pty Ltd., Australia).

Additional examinations included: D-echocardiography (end-diastolic, end-systolic volumes, ejection fraction (EF), diastolic function (E/E') and left ventricular mass index (LVMMI)), ultrasound of the carotid arteries with the definition of intima-media thickness (IMT), microalbuminuria and urinary creatinine with determination of creatinine/albumin (C/A) ratio, determination of serum creatinine with calculation of glomerular filtration rate (eGFR), and determination of ankle-brachial index (ABI). In order to establish the relationship of the studied parameters with target organ damage, we conducted a Spearman correlation analysis.

Results and discussion. Central SBP and PBP (but neither office, nor 24-hour BP) significantly correlated with all parameters except those describing kidney damage and ABI. The strongest relationship was found with cfPWV ($r=0.57$; $p<0.001$) and crPWV ($r=0.45$; $p<0.001$). cfPWV independently correlated only with office DBP ($\beta=4.3$; $p=0.042$), central SBP ($\beta=6.6$; $p=0.05$), PBP ($\beta=4.5$; $p=0.03$), and crPWV correlated only with central SBP ($\beta=0.50$; $p<0.001$). IMT was associated with central PBP ($\beta=0.40$; $p=0.011$, and $\beta=0.34$; $p=0.025$). Diastolic function impairment (E/E') was associated significantly only with central SBP ($\beta=0.55$; $p=0.039$).

Conclusion. Aortic blood pressure influences target organ damage, especially it affects blood vessels that manifests itself in elastic properties impairment or thickening of intima-media. In addition, the increase of central blood pressure was associated with the LV diastolic function impairment, regardless of the degree of its hypertrophy. The 24-h blood pressure was significantly associated with the left ventricular hypertrophy and renal failure that suggests its importance for the damage of these organs increase of blood pressure during the day. Office blood pressure in univariate correlation analysis was significantly associated with vascular and heart damage in the same degree as the central BP, so it suggests its importance for screening patients with hypertension and that there is no need to refuse from it in favor of more costful methods BP measurement.

Key words: hypertension, central blood pressure, target organs.

Адреса для листування:

Олена Олександрівна Торбас

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

03680, м. Київ, вул. Народного ополчення, 5

УДК [616.12-008.331.1+616.12-009.72]:616.13-008.6:616-08

Е.В. Денесюк, В.И. Денесюк

Винницький національний медичний університет ім. Н.И. Пирогова

Эффективность стандартной комплексной медикаментозной односторонней терапии в коррекции гипертрофии и эндотелиальной дисфункции плечевой артерии у больных с острым коронарным синдромом и коморбидной артериальной гипертензией

АННОТАЦИЯ

Цель – изучить эффективность влияния стандартной комплексной односторонней медикаментозной терапии в коррекции гипертрофии и эндотелиальной дисфункции плечевой артерии при нестабильной стенокардии (НС) с коморбидной артериальной гипертензией (АГ).

Контингент и методы. Обследованы 143 больных с НС и коморбидной АГ, из которых 75,5% перенесли инфаркт миокарда. Длительность АГ составила $9,3 \pm 0,64$ года, ИБС – $6,46 \pm 0,46$ года. Систоліческое артериальное давление (САД) составило $163,2 \pm 1,50$ мм рт. ст., диастолическое артериальное давление (ДАД) – $101,1 \pm 0,67$ мм рт. ст., пульсовое АД (ПАД) – $61,1 \pm 1,17$ мм рт. ст. Обследованным проводили общеклинические исследования, ЭКГ, доплерографию плечевой артерии с использованием проб на гиперемию и нитроглицерин. Стандартная комплексная односторонняя медикаментозная терапия включала периндоприл в дозе 5–10 мг/сут, бисопролол – 5–10 мг/сут, аторвастатин – 20 мг/сут и ацетилсалициловую кислоту – 75–100 мг/сут. Контроль за лечением проводили через 3, 6 и 12 мес.

Результаты. У больных с НС и коморбидной АГ стандартное комплексное лечение в течение года способствовало снижению толщины комплекса интима-медиа, улучшению эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации. Целевой уровень САД и ДАД достигнут в 65,8%, а ПАД – в 34,2% случаев.

Вывод. Результаты исследований подтверждают улучшение функционального состояния плечевой артерии под влиянием стандартного комплексного лечения в течение года.

Ключевые слова:

нестабильная стенокардия и коморбидная артериальная гипертензия, стандартное комплексное лечение, гипертрофия и эндотелиальная дисфункция.

В современной кардиологии большое значение придают изучению ремоделирования сосудов, эндотелиальной дисфункции и их роли в развитии и течении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Однако многие во-

просы в этом аспекте не изучены и требуют проведения дальнейших научных исследований [1, 2, 5].

Тонус средних и крупных мышечных артерий плеча повышался в зависимости от степени артериальной ги-

пертензии (АГ), тогда как тонус крупных артерий бедра, наоборот, имел тенденцию к снижению при возрастании степени АГ [4].

Согласно Европейским, Американским и Украинским рекомендациям, для определения функционального состояния сосудов широко используют такой доплерографический показатель, как толщина комплекса интимамедиа (ТИМК) сонной, плечевой артерий и других сосудов, с помощью которого можно определить развитие и течение атеросклероза.

Несмотря на данные многочисленных работ по этому вопросу, эффективность влияния стандартной комплексной медикаментозной терапии на ремоделирование плечевой артерии и эндотелиальную дисфункцию при нестабильной стенокардии (НС) с коморбидной АГ изучена недостаточно.

Цель исследования – изучить эффективность влияния стандартной комплексной одногодичной медикаментозной терапии в коррекции гипертрофии и эндотелиальной дисфункции плечевой артерии при НС с коморбидной АГ.

Материалы и методы исследования

Обследованы 143 больных мужского пола с НС и коморбидной АГ. В обследование не включали больных с СН IV функционального класса (по классификации NYHA), идиопатическими кардиомиопатиями, постоянной формой фибрилляции предсердий, тяжелыми заболеваниями почек, печени, легких и новообразованиями. Клиническая характеристика обследованных приведена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе определен у 86 (60,1%) обследованных, перенесенные 2 ИМ и больше в анамнезе – у 22 (15,4%). Длительность АГ составила $9,3 \pm 0,64$ года, ИБС – $6,46 \pm 0,46$ года, хроническая аневризма сердца наблюдалась у 16 (11,2%), блокада левой ножки пучка Гиса – у 6 (4,2%), синусовая тахикардия – у 20 (14,0%), желудочковая экстрасистолия 2–5 градаций – у 7 (4,9%), сердечная недостаточность (СН) I–II ФК по классификации NYHA – у 22 (15,4%), III ФК – у 121 (84,6%). Систолическое АД (САД) составило $163,2 \pm 1,50$ мм рт. ст., диастолическое АД (ДАД) – $101,1 \pm 0,67$ мм рт. ст., пульсовое АД (ПАД) – $61,1 \pm 1,17$ мм рт. ст.

Включенным в исследование проводили комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование: общеклиническое, ЭКГ, доплерографию плечевой артерии с использованием проб на реактивную гиперемии и нитроглицерин. Доплерографию плечевой артерии выполняли с помощью ультразвукового диагностического сканера «LOGIQ 500» («General Electric», США). Измеряли ТИМК плечевой артерии с помощью методики, предложенной M. Roman et al. [10]. В норме ТИМК составляет 0,9 мм. Изучение функции эндотелия проводили с помощью проб с использованием реактивной гиперемии и нитроглицерина, предложенных D.S. Celermajer [8], транзиторную ишемию определяли с помощью наложения манжетки и нагнетания в нее воздуха до 50 мм рт. ст., что приводит к развитию реактивной гиперемии, которая способствует выбросу в кровь оксида азота (NO) и вызывает локальную вазодилатацию артерий (эндотелийзависимая вазодилата-

Таблица 1
Клиническая характеристика обследованных с НС и коморбидной АГ

Клиническая характеристика обследованных больных	Показатель	НС с коморбидной АГ n= 143
Мужчины	n	143
Средний возраст, лет	M±m	55,3±0,63
Перенесенный ИМ в анамнезе	N	86
	%	60,1
Перенесено 2 ИМ и больше в анамнезе	N	22
	%	15,4
Продолжительность ИБС, лет	M±m	6,46±0,46
Продолжительность АГ, лет	M±m	9,30±0,64
Перенесенный инсульт в анамнезе	n	4
	%	2,8
Хроническая аневризма сердца	n	16
	%	11,2
Блокада левой ножки пучка Гиса	n	6
	%	4,2
Синусовая тахикардия	n	20
	%	14,0
Желудочковая экстрасистолия 2–5 градаций по классификации Лауна	n	7
	%	4,9
Систолическое АД, мм рт. ст.	M±m	163,2±1,50
Диастолическое АД, мм рт. ст.	M±m	101,1±0,67
Пульсовое АД, мм рт. ст.	M±m	61,1±1,17
СН I–II ФК по классификации NYHA	n	22
	%	15,4
СН III ФК по классификации NYHA	n	121
	%	84,6

ция – ЭЗВД). ЭЗВД изменяется не только при нарушении эндотелиальной дисфункции, но и при структурных гладкомышечных нарушениях. Для дифференциальной диагностики выявленных нарушений проводили пробу с нитроглицерином (эндотелийнезависимая вазодилатация – ЭНВД). Функцию эндотелия определяли путем вычисления процента увеличения диаметра сосуда – от максимальной до исходной величины в течение развития реактивной гиперемии и после приема нитроглицерина. Нормальной считали расширение плечевой артерии на 10% через 90 с на фоне возникновения реактивной гиперемии и на 20% через 5 мин после нитроглицериновой пробы [3].

Согласно Европейским и Украинским рекомендациям, больным с НС и коморбидной АГ назначали стандартную комплексную одногодичную медикаментозную терапию, в которую включали бета-адреноблокатор бисопролол в дозе 5–10 мг/сут, ингибитор ангиотензинпревращающего фер-

мента (ИАПФ) периндоприл – 5–10 мг/сут, противосклеротический препарат аторвастатин – 20 мг/сут и антитромбоцитарный препарат ацетилсалициловую кислоту – по 75 мг/сут.

Статистическую обработку проводили с помощью метода вариационной статистики с использованием программ Statsoft «Statistica», V.G.O. с вычислением средних величин (М), ошибки средней величины (m) и наличия достоверности (p) по Стьюденту.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты ремоделирования плечевой артерии и эндотелиальной дисфункции у обследованных до и после проведенного лечения приведены в табл. 2.

Эффективность стандартной комплексной однократной медикаментозной терапии в коррекции гипертрофии и эндотелиальной дисфункции плечевой артерии у больных с острым коронарным синдромом с коморбидной АГ

Показатель	Контрольная группа (n=20)	Обследованные больные (n=143)			
		До лечения (n=143)	Через 3 мес (n=143)	Через 6 мес (n=141)	Через 12 мес (n=114)
ТИМК, мм	0,85± ±0,003	0,95± ±0,007**	*0,90± ±0,008**	*0,87± ±0,008**	0,95± ±0,005**
ЭЗВД, %	12,85± ±0,66	0,98± ±0,11**	*7,63± ±0,47**	*10,32± ±0,69**	*7,79± ±0,50**
ЭНВД, %	22,54± ±1,92	15,07± ±0,31**	*20,38± ±0,97**	*20,71± ±0,79**	15,98± ±0,68**

Примечания: # – $p < 0,05$ – сравнение показателей до и через 3, 6 и 12 мес после лечения; ** – $p < 0,001$ – сравнение показателей до и через 3, 6 и 12 мес после лечения с данными контрольной группы.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что у больных с НС и коморбидной АГ ТИМК плечевой артерии до лечения по сравнению с данными контрольной группы была достоверно увеличена ($p < 0,001$), что свидетельствует о возникновении гипертрофии плечевой артерии. Заслуживает внимания изучение этого показателя у обследованных после лечения. У больных с НС через 3 и 6 мес (при сравнении с данными до лечения) определяли достоверное уменьшение ТИМК плечевой артерии ($p < 0,05$), которая, однако, не достигала нормальных величин. Для более детального изучения динамики изменения ТИМК мы разработали критерии степеней нарушения этого показателя (табл. 3).

Динамика степени гипертрофии плечевой артерии при НС с коморбидной АГ после лечения приведена в табл. 4.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что у больных с НС и коморбидной АГ до лечения I степень гипертрофии плечевой артерии встречалась в 55,8% случаев, II – в 18,6%, III – в 10,6% случаев. После проведения стандартного комплексного медикаментозного однократного лечения у обследованных отмечалась положительная динамика. При этом III степень гипертрофии плечевой артерии уменьшилась через 6 мес на 8%, через

Критерии диагностики гипертрофии плечевой артерии у больных с НС и коморбидной АГ

Степень гипертрофии плечевой артерии	ТИМК, мм
Норма	0,85–0,90
I (начальная)	0,91–0,95
II (умеренная)	0,96–1,00
III (значительная)	1,01 и больше

Динамика степени гипертрофии плечевой артерии при НС с коморбидной АГ в процессе проведения стандартной комплексной медикаментозной терапии в течение 12 мес

Степень гипертрофии плечевой артерии	Показатель	До лечения	Через 3 мес	Через 6 мес	Через 12 мес
Гипертрофия плечевой артерии отсутствовала	n	17	27	37	21
	%	5,0	43,6	48,7	42,0
I (начальная)	n	63	18	34	24
	%	55,8	29,0	44,8	48,0
II (умеренная)	n	21	10	3	3
	%	18,6	16,1	3,9	6,0
III (значительная)	n	12	7	2	2
	%	10,6	11,3	2,6	4,0
Всего	n	113	62	76	50
	%	100	100	100	100

12 мес – на 6,6%. Такая же закономерность определялась при II степени гипертрофии плечевой артерии, которая через 3 мес уменьшилась соответственно на 2,5%, 6 мес – на 14,7%, через 12 мес – на 12,6%; при I степени через 3 мес – на 26,8%, через 6 мес – на 11,0%, через 12 мес – на 7,8%. В результате постепенно нарастающего регресса гипертрофии плечевой артерии она отсутствовала через 3 мес в 43,6%, 6 мес – в 48,7%, 12 мес – в 42% случаев. Таким образом, предложенный способ определения степени гипертрофии плечевой артерии позволил выявить значительный регресс гипертрофии плечевой артерии.

По данным литературы, доказана эффективность комбинации ИАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II с диуретиками, которая существенно улучшала эластические свойства сосудов [1].

В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) МЕТЕОР показано, что прием розувастатина в течение двух лет обуславливает достоверное снижение ТИМК сонных артерий, однако не вызывает регресс атеросклероза в сонной артерии.

Под влиянием комплексного лечения АГ периндоприлом и бетаксалолом происходят положительные изменения со стороны упругоэластических свойств в плечевой,

бедренной и других артериях [4], что свидетельствует о положительном влиянии терапии на величину АД благодаря улучшению эндотелиальной функции, общего периферического сосудистого сопротивления и систоло-диастолической функции ЛЖ. Вместе с тем кратковременное лечение ИАПФ существенно не влияло на структурные изменения сосудов, а длительное – способствовало положительной динамике.

Заслуживает внимания определение степени эндотелиальной дисфункции при ССЗ. Критерии диагностики степени эндотелиальной дисфункции при ССЗ, предложенные нами, приведены в табл. 5.

Таблица 5
Критерии диагностики степени эндотелиальной дисфункции при ССЗ

Степень эндотелиальной дисфункции	Колебания ЭЗВД плечевой артерии после компрессионной (гиперемии) пробы, %
Эндотелиальная функция в норме	Нарастание ЭЗВД после пробы на 10% и более
I (начальная)	5,0–9,9
II (умеренная)	0–4,9
III (выраженная)	От 0 до парадоксального уменьшения

Приведенные данные свидетельствуют о том, что при I (начальной) степени эндотелиальной дисфункции ЭЗВД составляет 5,0–9,9%, при II (умеренной) – 0–4,9% и при III (выраженной) – от 0 до парадоксального уменьшения. Результаты динамики степени эндотелиальной дисфункции у обследованных в процессе проведенного лечения приведены в табл. 6.

Полученные результаты исследования свидетельствуют о том, что у больных с НС и коморбидной АГ I степень эндотелиальной дисфункции до лечения определялась в 38,1%, II – в 15%, III – в 45,1% случаев. В процессе проведения стандартного комплексного медикаментозного лечения III степень эндотелиальной дисфункции через 3 мес уменьшилась на 32,2%, через 6 мес – на 43,8%, через 12 мес – на 43,1%, II степень через 3 мес увеличилась на 9,2%, однако через 6 мес уменьшилась на 9,7%, через 12 мес – на 7,0%. Частота регистрации I степени эндотелиальной дисфункции через 3 мес возросла на 7,1%, через 6 мес – на 8,0%, через 12 мес – на 19,9% за счет перехода III и II степени в I, что является благоприятным фактором.

Известно, что эндотелиальная дисфункция – это неспособность эндотелия синтезировать вазопрессоры и вазодилататоры в нормальном (оптимальном) соотношении. Пусковой причиной эндотелиальной дисфункции является развитие атеросклероза и других ССЗ.

Отрицательно влияют на функцию эндотелия сосудов курение, ожирение, гиперхолестеринемия, ксенобиотики, злоупотребление алкоголем, жирной и углеводной пищей, повышение синтеза ЛПНП, которые увеличивают синтез вазопрессоров и уменьшают – вазодилаторов [9].

Есть несколько причин нарушений ЭЗВД, связанных с эндотелиальными факторами релаксации: уменьшение экспрессии ингибиторных G-белков, снижение метабо-

Таблица 6
Динамика степени эндотелиальной дисфункции с использованием пробы на гиперемии при НС с коморбидной АГ в процессе стандартного комплексного медикаментозного лечения в течение 12 мес

Степень эндотелиальной дисфункции по данным ЭЗВД	Показатель	До лечения	Через 3 мес	Через 6 мес	Через 12 мес
Эндотелиальная функция в норме	n	2	11	36	16
	%	1,8	17,7	47,3	32,0
I (начальная)	n	43	28	35	29
	%	38,1	45,2	46,1	58,0
II (умеренная)	n	17	15	4	4
	%	15,0	24,2	5,3	8,0
III (значительная)	n	51	8	1	1
	%	45,1	12,9	1,3	2,0
Всего	n	113	62	76	50
	%	100	100	100	100

лизма фосфонозотворов, повышение активации протеинкиназы [7]. Возможно, в основе синтеза NO и липидов крови находится первичное поражение эндотелия. Доказано, что при снижении продукции NO происходит активация РААС и синтеза эндотелина-1, что обуславливает возникновение вазоконстрикции и повышение АД [6].

Под воздействием ИАПФ улучшается функция эндотелия при АГ. При этом большое значение имеют препараты с тканевой активностью, к которым относятся периндоприл (престариум) и квинаприл.

В РКИ продемонстрировано положительное влияние квинаприла на эндотелиальную функцию, а в исследовании BANFF выявлено преимущественно влияние квиндоприла на эндотелиальную функцию по сравнению с другими антигипертензивными препаратами (антагонистами кальция).

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что стандартное комплексное медикаментозное одногодичное лечение больных с НС и коморбидной АГ было эффективным, о чем свидетельствует уменьшение степени как гипертрофии плечевой артерии, так и эндотелиальной дисфункции.

Учитывая тот факт, что в развитии нарушений функции сосудов большое значение имеет повышение САД, ДАД и ПАД, рассмотрим достижение и недостижение целевых уровней этих величин с помощью отмеченных препаратов у обследованных после одногодичного лечения (табл. 7).

Приведенные данные (см. табл. 7) свидетельствуют о том, что у больных с НС и коморбидной АГ до лечения достижение целевого уровня АД наблюдалось в 4,9%, недостижение – в 95,1% случаев. Через 3 мес стандартного комплексного медикаментозного одногодичного лечения достигнуто повышение целевого уровня АД на 23,1%, через 6 мес – на 43,3%, через 12 мес – на 60,9%.

Таблиця 7
Достижение и недостижение целевого САД, ДАД и ПАД
у больных с НС и коморбидной АГ
после стандартного комплексного медикаментозного
лечения в течение 12 мес

САД, ДАД и ПАД	Достиг- нуто или не достиг- нуто	Пока- за- тель	До ле- чения (n=143)	Через 3 мес (n=143)	Через 6 мес (n=141)	Через 12 мес (n=114)
САД и ДАД	Достиг- нуто	n	7	40	68	75
		%	4,9	28,0	48,2	65,8
	Не достиг- нуто	n	136	103	73	39
		%	95,1	72,0	51,8	34,2
ПАД	Достиг- нуто	n	47	37	54	39
		%	32,9	25,9	38,3	34,2
	Не достиг- нуто	n	96	106	87	75
		%	67,1	74,1	61,7	66,4

У обследованных больных целевое пульсовое АД до лечения отмечено в 32,9% случаев. После проведенного лечения через 3 мес достижение целевого уровня ПАД имело тенденцию к уменьшению, а через 6 и 12 мес – к нормализации.

Выводы

1. У больных с НС и коморбидной АГ до лечения определяется увеличение ТИМК плечевой артерии, что свидетельствует о развитии ее гипертрофии.
2. Под влиянием стандартного комплексного медикаментозного лечения больных с НС и коморбидной АГ, проведенного в течение 12 мес, ТИМК достоверно снижается за счет уменьшения степени ее выраженности и регресса гипертрофии плечевой артерии.
3. По данным ЭЗВД и ЭНВД у больных с НС и коморбидной АГ отмечается нарушение эндотелиальной функции плечевой артерии. После проведенного стандартного комплексного медикаментозного лечения у обследованных выявлено улучшение эндотелиальной функции плечевой артерии, что способствовало восстановлению нормальной функции сосудов.
4. Несмотря на то что длительное стандартное комплексное медикаментозное лечение положительно влияло на уровень САД и ДАД, полного достижения целевого уровня АД через 12 мес не произошло в 34,2% случаев, а целевой уровень ПАД достигнут только в 34,2% случаев.

Список литературы

1. Артериальное ремоделирование у больных артериальной гипертензией пожилого и старческого возраста / А.В. Агафонов, А.В. Туев, Л.А. Некрутенко [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2005. – № 3 (53). – С. 25–27.
2. Головченко Ю.И. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции / Ю.И. Головченко // Consilium Medicum Ukraina. – 2008. – № 2(11). – С. 38–40.
3. Джурич Д. Применение тестов реактивности плечевой артерии при оценке дисфункции эндотелия в процессе старения / Д. Джурич, Е. Стефанович, Н. Тасич // Кардиология. – 2000. – № 1. – С. 24–27.
4. Перехрест Ю.А. Диастолическая и эндотелиальная дисфункция у больных гипертонической болезнью / Ю.А. Перехрест, Е.С. Чабанная // Укр. кардиол. журн. экспериментальной медицины им. Г.А. Можалева. – 2010. – № 4. – С. 125–129.
5. Сиренко Ю.М., Радченко Г.Д. Пружно-еластичні властивості артерій: визначення, методи дослідження, значення в практиці лікаря-кардіолога / Ю.М. Сиренко, Г.Д. Радченко // Артеріальна гіпертензія. – 2009. – 4 (6). – С. 52–67.
6. Соколов И. Терапия в раннем постинфарктном периоде пациентки с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью / И. Соколов // Врач. – 2013. – № 9. – С. 45–50.
7. Тищенко М.В. Порухнення метаболізму оксиду азоту в умовах оксидантного стресу у пацієнтів з гіпертонічною хворобою / М.В. Тищенко // Матеріали VII національного конгресу кардіологів України – К.: СПД Коляда О.П., 2004. – С. 134.
8. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults / D. Cellermaier, K. Sorensen, D. Georgakopoulos [et al.] // Circulation. – 1993. – Vol. 88 (Part 1). – P. 2149–2155.
9. Rinlay S. Low-density lipoprotein-dependent and independent effects of cholesterol-lowering therapies on C-Reactive protein / S. Rinlay // JACC. – 2007. – Vol. 49. – P. 2003–2009.
10. Relation of arterial structure and function to left ventricular geometric patterns in hypertensive adults / M.J. Roman, T.G. Pickering, J.E. Schwartz [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1996. – Vol. 28. – P. 751–756.

Ефективність стандартної комплексної однорічної медикаментозної терапії в корекції гіпертрофії та ендотеліальної дисфункції плечової артерії у хворих з гострим коронарним синдромом та коморбідною артеріальною гіпертензією

О.В. Денесюк, В.І. Денесюк

РЕЗЮМЕ. Мета – дослідити ефективність впливу стандартної комплексної однорічної медикаментозної терапії в корекції гіпертрофії та ендотеліальної дисфункції плечової артерії при нестабільній стенокардії (НС) з коморбідною артеріальною гіпертензією (АГ).

Контингент та методи. Обстежено 143 хворих на НС з коморбідною АГ, 75,5% з яких перенесли інфаркт міокарда. Тривалість АГ склала $9,3 \pm 0,64$ року, ІХС – $6,46 \pm 0,46$ року. Систолічний артеріальний тиск (САТ) дорівнював $163,2 \pm 1,50$ мм рт. ст., діастолічний (ДАТ) – $101,1 \pm 0,67$ мм рт. ст., пульсовий (ПАТ) – $61,1 \pm 1,17$ мм рт. ст. Допплерографію плечової артерії проводили з використанням проб на гіперемію та нітрогліцерин. Стандартна комплексна однорічна медикаментозна терапія включала периндоприл в дозі 5–10 мг/добу, бісопролол – 5–10 мг/добу, аторвастатин – 20 мг/добу та ацетилсаліцилову кислоту – 75–100 мг/добу. Контроль за лікуванням проводили через 3, 6 та 12 міс.

Результати. У хворих з НС і коморбідною АГ стандартне комплексне лікування протягом року сприяло зниженню товщини комплексу інтима-медіа, покращанню ендотеліозалежної та ендотелійнезалежної вазодилатації, які свідчать про поліпшення показників структурно-функціональних змін у плечовій артерії та досягнення цільового рівня САТ і ДАТ в 65,8%, а ПАТ – в 34,2% випадків.

Висновок. Результати дослідження підтверджують покращання функціонального стану плечової артерії під впливом стандартного комплексного лікування протягом року.

Ключові слова: *нестабільна стенокардія та коморбідна артеріальна гіпертензія, стандартне комплексне лікування, гіпертрофія та ендотеліальна дисфункція.*

Effect of one-year standard adjuvant therapy in the correction of endothelial dysfunction and hypertrophy of the brachial artery in patients with acute coronary syndrome and comorbid hypertension

E.V. Denesiuk, V.I. Denesiuk

SUMMARY. Aim – to study the effectiveness of standard adjuvant therapy in the correction of endothelial dysfunction and hypertrophy of the brachial artery in patients with acute coronary syndrome and comorbid hypertension.

Subjects and methods: Altogether 143 patients with unstable angina (UA) and comorbid hypertension (AH) took part in our study. Myocardial infarction (MI) was defined in 75.5% of cases. The duration of AH was 9.3 ± 0.64 years and of ischemic heart disease 6.46 ± 0.46 years.

Systolic blood pressure (SBP) was 163.2 ± 1.5 mm Hg, diastolic blood pressure (DBP) – 101.1 ± 0.67 mm Hg, pulse BP (PBP) – 61.1 ± 1.17 mm Hg. All patients underwent comprehensive clinical, laboratory and instrumental investigations: echocardiography an M and B modes, Doppler ultrasonography of the brachial artery using samples to hyperemia and nitroglycerin. The standard one-year comprehensive treatment with bisoprolol (5–10 mg/day), perindopril (5–10 mg/day), atorvastatin (20 mg/day) and aspirin (75–100 mg/day) was administered. Control treatment was carried through 3; 6 and 12 months. **Results.** Standard two-year comprehensive treatment of the patients with unstable angina and comorbid arterial hypertension led to a decrease in the thickness of the intima-media complex, improve endothelial vasodilatation. Target level of systolic and diastolic BP has been obtained in 65.8%, and PBP – in 34,2% of cases.

Conclusion. The obtained results indicate to improvement of a brachial artery functional condition under the influence of standard comprehensive treatment during a year.

Key words: *unstable angina, comorbid hypertension; standard comprehensive treatment, hypertrophy and endothelial dysfunction.*

Адрес для переписки:

Елена Витальевна Денесюк
21000, Винница, ул. Пушкина, 2, кв. 12

УДК 616.12-008.331.1.:616.124.2-007.6-07;577.175.8

Г.В. Демиденко, О.М. Ковальова, Т.В. Ащеулова*Харківський національний медичний університет*

Медіатори кардіоваскулярного континууму у пацієнтів з гіпертонічною хворобою із ремоделюванням міокарда лівого шлуночка

АНОТАЦІЯ

Мета: вивчення активності адипокіну апеліну, судинного ендотеліального фактора росту, вазо-активного пулу оксиду азоту у хворих на гіпертонічну хворобу залежно від наявності гіпертрофії міокарда лівого шлуночка.

Матеріал та методи. Обстежені 152 пацієнта з гіпертонічною хворобою віком від 30 до 80 років. Ультразвукове дослідження серця проводилося на медичному автоматизованому діагностичному комплексі «Radmir» (модель ТИ628А) в М- і В-режимах. відповідно до рекомендацій Європейської та Української асоціації фахівців з ехокардіографії. Вазоактивний пул оксиду азоту, рівень апеліну-12 та ендотеліального фактора росту вивчали з допомогою біохімічних, флюорометричних та імуноферментних методів досліджень.

Результати і обговорення. Гіпертрофію лівого шлуночка встановлено у 69,7% хворих на гіпертонічну хворобу. Встановлено кореляційні залежності систолічного та діастолічного артеріального тиску від параметрів ремоделювання міокарда лівого шлуночка. Дисбаланс системи оксиду азоту в групі хворих з гіпертрофією лівого шлуночка асоціювався з високим рівнем депонування оксиду азоту, розвитком оксидантного стресу. Встановлено негативний вплив S-нітрозотіолу, індукційної синтази оксиду азоту в загальній вибірці на структурні параметри лівого шлуночка, що підтверджено кореляційними зв'язками з товщиною міокарда задньої стінки, товщиною міжшлуночкової перетинки, масою міокарда лівого шлуночка. Наявність позитивного достовірного взаємозв'язку апеліну з судинним ендотеліальним фактором росту, параметрами товщини стінки лівого шлуночка свідчить про залучення цих пептидів до процесів ремоделювання серця у хворих на гіпертонічну хворобу.

Висновок. Структурно-функціональній перебудові міокарда лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу сприяє дисбаланс вазоактивного пулу оксиду азоту з превалюванням депонування NO, активація адипокіну апеліну та фактора росту.

Ключові слова:

апелін, судинний ендотеліальний фактор росту, гіпертонічна хвороба, ремоделювання серця.

Ремоделювання міокарда лівого шлуночка (ЛШ) є незмінним атрибутом гіпертонічної хвороби (ГХ). Гіпертрофія ЛШ (ГЛШ) визнана незалежним чинником ризику розвитку ускладнень ГХ, більш важливим предиктором серцево-судинної смертності, аніж вік, систолічний артеріальний тиск (САТ) або діастолічний артеріальний тиск (ДАТ), фракція викиду (ФВ) та кількість стенозованих артерій [2]. У пацієнтів з ГЛШ загальна смертність у 4 рази вища, а летальність серцево-судинного генезу – у 7–9 разів вища порівняно з показником у пацієнтів без ГЛШ. Зменшення індексу маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) на 25 г/м² асоційоване зі зниженням смертності та

кількості ускладнень ГХ на 20%. У процесі розвитку та регресії ГЛШ центральну роль відіграє ренін-ангіотензин-альдостеронова система. Основний ефекторний фактор – ангіотензин II (АПІ) – є важливим модулятором процесів синтезу колагену у фібробластах міокарда, розвитку фіброзу та структурного ремоделювання ЛШ шляхом проліферативної дії на кардіоміоцити та гладком'язові клітини.

Враховуючи дані, що ГЛШ в деяких випадках передують розвитку ГХ, дискутується участь негемодинамічних чинників у процесі ремоделювання серця та судин. Апелін – це ендогенний ліганд апелінових (APL або

APLNR) рецепторів, властивості якого подібні до таких ліганду рецептора АП 1-го типу. У 1998 р. апелін був ізольований Tatemoto та співаторами, які продемонстрували, що апелін секретується в адипоцитах мишей та людей [5]. Рівень його експресії в жировій тканині майже співставний з активністю в клітинах серця та нирок. Деякі дослідники вважають, що апелін є своєрідним антагоністом периферичних ефектів АП й здатен впливати на розвиток фіброзу тканин, що виникає як результат дії АП [5]. Встановлено взаємозв'язок рівня апеліну з параметрами ремоделювання серця у пацієнтів з ГХ [6]. Внутрішньокоронарний болюс апеліну-36 призводить до збільшення коронарного кровотоку та зниження пікового і кінцевого діастолічного тиску в ЛШ [7]. Плазмовий рівень апеліну в осіб із кардіоваскулярною патологією та нирковою недостатністю негативно корелює з маркерами запалення (С-реактивним протеїном та інтерлейкіном-6) та позитивно – із кінцевими діастолічним та систолічним розміром ЛШ, товщиною міжшлуночкової перегородки, розмірами правого шлуночка [11]. Однак дані літератури щодо впливу апеліну на судинний тонус суперечливі, що свідчить про недостатнє вивчення проблеми [6, 13, 14]. Цікавим є перспектива дослідження взаємозв'язків параметрів проліферації та ангиогенезу. Так, на експериментальній моделі ішемії показано, що апелін збільшує вплив судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) на ангиогенез та протидіє підвищеній проникності судин, спричиненої VEGF [13]. Ще одним збігом в ефектах апеліну та VEGF є стимуляція ангиогенезу в тканинах пухлини [11].

Мета дослідження – визначення активності адипокіну апеліну, VEGF і вазоактивного пулу оксиду азоту (NO) у пацієнтів з ГХ залежно від наявності ГЛШ.

Матеріали і методи дослідження

У дослідженні брали участь 152 пацієнта віком від 30 до 80 років із ГХ. Критеріями виключення були: вторинна артеріальна гіпертензія (АГ); порушення серцевого ритму; порушення атріовентрикулярної провідності; декомпенсовані захворювання печінки (рівень АСТ і АЛТ утричі перевищував норму); серцева недостатність вища за II функціональний клас (за Нью-Йоркською класифікацією); інфаркт міокарда і гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі; інфекційні та онкологічні захворювання. Артеріальний тиск (АТ) вимірювали в положенні пацієнта сидячи після 5-хвилинного відпочинку. Верифікацію діагнозу, визначення стадії і ступеня АГ проводили згідно з критеріями Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) [12]. Контрольну групу склали 10 практично здорових волонтерів, які були співставними за віком та статтю.

Забір крові для біохімічних та імуноферментних досліджень проводили з ліктьової вени вранці натще, не раніше ніж після 12-годинного голодування. Вазоактивний пул NO оцінювали шляхом визначення рівня нітратів (NO₂), нітритів (NO₃), ендотеліальної (eNOS) та індукційної (iNOS) синтази NO за допомогою біохімічного методу із застосуванням реактиву Griess за методикою

L. Green. S-нітозотіол (S-NO) досліджували в плазмі крові флюориметричним методом [3]. З метою виключення впливу медикаментозної корекції АТ на систему генерації NO забір крові для дослідження проводили в перші дні перебування в стаціонарі. Всі хворі знаходились в умовах однакової фізичної активності та не приймали препаратів із вмістом нітратів.

Рівень апеліну-12 в плазмі крові визначали методом ELISA (Phoenix Pharmaceuticals, USA). Для визначення рівня VEGF застосовували набір реагентів «Вектор-Бест» (Новосибірськ, Росія), призначений для кількісного визначення VEGF людини в плазмі, сироватці крові та культуральних рідинах.

Ультразвукове дослідження серця здійснювали на медичному автоматизованому діагностичному комплексі «Radmir» (модель ТИ628А) в М- і В-режимах відповідно до рекомендацій Європейської та Української асоціації фахівців з ехокардіографії [1, 9]. Вимірювали такі лінійні показники ЛШ: кінцево-діастолічний розмір (КДР, см), товщина міокарда задньої стінки в діастолу (ТМЗС, см), кінцево-систолічний розмір (КСР, см), товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу (ТМШП, см). Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) обчислювали відповідно до рекомендацій Європейської та Української асоціації фахівців з ехокардіографії за формулою:

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

В нашому дослідженні згідно з критеріями ESH/ESC та Європейської й Американської асоціації фахівців з ехокардіографії ГЛШ діагностували при значенні ІММЛШ, що перебільшує 115 г/м² для чоловіків та 95 г/м² для жінок [9]. Лінійні показники та ММЛШ проіндексовано до площі поверхні тіла.

Важливий для виявлення типу ремоделювання серця показник відносної товщини стінок ЛШ (ВТСЛШ) обчислювали за формулою: $\text{ВТСЛШ} = (\text{ТМЗС} + \text{ТМШП}) / \text{КДР}$. В нормі ВТСЛШ не перебільшує 0,42, причому критерієм ГЛШ виступає значення цього показника більше за 0,42, тоді як ділатація ЛШ характеризується суттєвим зменшенням ВТСЛШ. Фракцію скорочення середнього шару (ФССШ), показники меридіанного стресу (meridional endsystolic stress – mESS) та циркулярного стресу (circumferential endsystolic stress – cESS) обчислювали за формулами [9].

Статистичну обробку отриманих даних проводили за стандартними методами варіаційної статистики з використанням пакета статистичних програм Statistica 6.0. Результати наведено як ($M \pm m$), де M – середнє значення показника, m – стандартна похибка. Достовірність розбіжностей між показниками визначали за допомогою двовибіркового t-критерію Стюдента. Для дослідження зв'язку між показниками проведено кореляційний аналіз із розрахунком коефіцієнта кореляції Пірсона (r).

Результати дослідження та їх обговорення

Ремоделювання міокарда тривалий час розглядали як компенсаторну реакцію у відповідь на перевантаження

тиском чи об'ємом, що спрямована на підтримку адекватного серцевого викиду та зменшення величини внутрішньоміокардіального напруження [2].

ГЛШ діагностували у 105 (69,7%) пацієнтів з ГХ. Асиметричної ГЛШ (ТМШП/ТМЗС $\geq$ 1,3) в даній вибірці не виявлено. Ізольована гіпертрофія МШП (ВТМШП $>$ 0,42; ВТСЛШ $<$ 0,42) встановлена у 7 (4,63%) пацієнтів з ГХ, ізольована гіпертрофія міокарда ЗСЛШ (ВТМЗС $>$ 0,42; ВТСЛШ $<$ 0,42) – у 2 (1,31%).

Проаналізовано лінійні показники гемодинаміки, параметри ремоделювання ЛШ, функціональний стан ЛШ тощо залежно від наявності ГЛШ за показником ММЛШ. В табл. 1 представлено дані із зазначенням рівня достовірності.

Пацієнти за віком та тривалістю хвороби достовірно не відрізнялись, хоч у групі хворих з ГЛШ тривалість ГХ мала тенденцію до збільшення. Рівень САТ в групі ГЛШ недостовірно перевищував показники АТ у пацієнтів групи НГЛШ. Встановлено достовірну різницю у лінійних показниках об'єму ЛШ у пацієнтів з ГЛШ як порівняно з показником в осіб контрольної групи, так і з хворими з НГЛШ. Наявні зміни в групі НГЛШ пов'язані із поступовим ремоделюванням міокарда ЛШ у відповідь на перевантаження тиском. Серед показників, що відоб-

ражають процеси ремоделювання серця, в групі хворих з ГЛШ виявлено достовірні відмінності значень ВТСЛШ та ММЛШ порівняно з показниками в осіб контрольної групи та у хворих з НГЛШ. У пацієнтів з ГХ визначено тенденцію до підвищення ФВ, але різниця не була достовірною.

Серед показників, що відображають функціональний стан міокарда ЛШ, була наявна тенденція до зниження фракційного скорочення, також виявлено недостовірні зміни у показниках циркулярного та меридіанного стресу.

Встановлено кореляційні залежності САТ та ДАТ від параметрів ремоделювання міокарда ЛШ. Так, рівень ДАТ позитивно корелював із ТМЗС ($r=0,42$), ТМШП ($r=0,42$) та ІММЛШ ($r=0,45$; $p<0,05$). Встановлено позитивний зв'язок рівня САТ від ТМЗС ($r=0,49$), ТМШП ($r=0,48$), ММЛШ ($r=0,40$), ІММЛШ ($r=0,39$), а також ФССШ ($r=-0,44$; $p<0,05$). Окрім того, величина фракційного скорочення ФССШ залежала від ЧСС ($r=-0,49$) та ДАТ ($r=-0,44$; $p<0,05$).

Аналіз вазоактивного пулу NO як показника функціонального стану ендотелію показав недостовірне зниження рівня NO₂, NO₃ та eNOS в групі хворих з НГЛШ порівняно з показником в осіб контрольної групи (табл. 2).

Таблиця 1
Анамнестичні дані, показники функціонального стану ЛШ та параметри ремоделювання ЛШ у пацієнтів з ГХ залежно від показника ММЛШ

Показник	Контрольна група (n=30) M $\pm$ m	НГЛШ (n=47) M $\pm$ m	ГЛШ (n=105) M $\pm$ m	Значення p при порівнянні груп НГЛШ та ГЛШ
Вік, років	50,80 $\pm$ 1,77	59,66 $\pm$ 1,41*	56,33 $\pm$ 0,90*	p>0,05
Тривалість ГХ, років	–	8,46 $\pm$ 1,08	10,22 $\pm$ 0,70	p>0,05
Тривалість ГХ II, років	–	5,50 $\pm$ 1,97	4,56 $\pm$ 0,76	p>0,05
Кількість хворих на ГХ II (абс./%)	–	12/25,5 %	30/28,5 %	p>0,05
САТ, мм рт. ст.	118,48 $\pm$ 2,51	166,11 $\pm$ 3,36*	168,54 $\pm$ 1,85*	p>0,05
ДАТ, мм рт. ст.	83,63 $\pm$ 1,94	96,01 $\pm$ 1,92*	96,25 $\pm$ 2,46*	p>0,05
ЧСС, за 1 хв	70,00 $\pm$ 3,85	79,85 $\pm$ 1,26*	80,02 $\pm$ 1,30*	p>0,05
КДР, см	4,90 $\pm$ 0,04	4,61 $\pm$ 0,06*	5,03 $\pm$ 0,04	p<0,05
КДО, мл	114,48 $\pm$ 2,51	98,89 $\pm$ 3,24*	121,29 $\pm$ 1,98	p<0,05
КСР, см	3,33 $\pm$ 0,04	3,00 $\pm$ 0,06*	3,22 $\pm$ 0,04	p<0,05
ТМЗС, см	0,91 $\pm$ 0,01	1,03 $\pm$ 0,01*	1,17 $\pm$ 0,01*	p<0,05
ММЛШ, г	156,29 $\pm$ 5,48	166,29 $\pm$ 4,85	229,61 $\pm$ 4,51*	p<0,05
ИММЛШ, г/м ²	88,61 $\pm$ 4,11	90,18 $\pm$ 1,82	120,83 $\pm$ 4,11*	p<0,05
ВТС, см	0,37 $\pm$ 0,00	0,45 $\pm$ 0,00*	0,46 $\pm$ 0,00*	p>0,05
ФВ, %	59,75 $\pm$ 1,25	63,66 $\pm$ 1,31	63,03 $\pm$ 1,14	p>0,05
ФССШ, %	16,33 $\pm$ 0,26	15,34 $\pm$ 0,43	15,21 $\pm$ 0,20	p>0,05
МС (mESS), г/см ²	85,16 $\pm$ 2,03	89,33 $\pm$ 3,34	86,39 $\pm$ 2,44	p>0,05
cESS, г/см ²	19,67 $\pm$ 0,46	17,43 $\pm$ 0,46	22,05 $\pm$ 0,88*	p<0,05
МС/КДО	1,34 $\pm$ 0,05	1,68 $\pm$ 0,04	1,68 $\pm$ 0,04	p>0,05

Примітка. Тут і в табл. 2: * – відмінності достовірні ($p<0,05$) порівняно з показниками в осіб контрольної групи.

Таблиця 2

Параметри вазоактивного пулу NO, активність адипокіну апеліну та ендотеліального фактора росту у пацієнтів з ГХ згідно з розподілом за значенням ММЛШ

Показник	Контрольна група (n=30) M±m	НГЛШ (n=47) M±m	ГЛШ (n=105) M±m	Значення p при порівнянні груп НГЛШ та ГЛШ
NO ₂	12,49±0,80	12,14±0,48	11,89±0,29	p>0,05
NO ₃	23,48±0,67	21,09±1,10	19,76±0,54*	p>0,05
sNO	0,22±0,00	0,34±0,01*	0,38±0,01*	p>0,05
eNOS	0,725±0,01	0,630±0,02*	0,623±0,01*	p>0,05
iNOS	0,183±0,00	0,354±0,02*	0,314±0,01*	p>0,05
VEGF, пг/мл	236,13±1,23	318,63±30,34*	323,64±15,85*	p>0,05
Апелін, нг/мл	0,13±0,01	0,32±0,06*	0,34±0,03*	p>0,05

Достовірне перевищення рівня sNO та iNOS у пацієнтів з НГЛШ порівняно із здоровими волонтерами є ознакою високого ступеня депонування NO в умовах його синтезу iNOS. Більш виражені зміни вазоактивного пулу NO виявлені у хворих з ГЛШ.

Велика роль у формуванні макросудинних ускладнень, патогенетичною складовою яких є ендотелійзалежна вазодилатація, відводиться оксидантному стресу. Він призводить до прискореної інактивації NO супероксидним аніон-радикалом із подальшим утворенням пероксинітриду, який, своєю чергою, може вступати в реакцію із тирозиновими залишками білків з утворенням нітротирозину, з тіолами альбуміну або глутатіону, утворюючи S-нітрозотіоли. Отже, взаємодія з тіолами може запобігати токсичним ефектам пероксинітриду, але при цьому знижується біодоступність NO за умови його незмінного синтезу [15].

Вивчення кореляційних зв'язків в групі НГЛШ дозволило встановити негативний вплив iNOS на структурні параметри ЛШ: iNOS – ТМЗС (r=0,64), ТМШП (r=0,60), ММЛШ (r=0,69), ІММЛШ (r=0,52); p<0,05. В групі пацієнтів з ГХ і ГЛШ виявлено позитивний вплив на структурно-функціональний стан ЛШ NO₂, NO₃, eNOS і негативний – sNO та iNOS (табл. 3). Встановлено зворотну кореляційну залежність лінійних показників ехоКГ від рівня sNO: iКДР (r=-0,36), КСР (r=-0,28), КСО (r=-0,29) та iNOS: iКДР (r=-0,45), КСР (r=-0,34), iКДО (r=-0,42), КСО (r=-0,33); p<0,05.

Таблиця 3

Кореляційні взаємозв'язки вазоактивного пулу NO та структурно-функціональних параметрів ЛШ

Показник	NO ₂	NO ₃	sNO	eNOS	iNOS
Серцевий індекс	-0,24	-0,31	0,46	-0,24	н/д
ТМЗС	-0,22	н/д	0,34	-0,29	0,29
ТМШП	н/д	-0,24	0,41	-0,31	0,34
ММЛШ	-0,27	-0,30	0,36	-0,32	н/д
ІММЛШ	-0,24	-0,27	н/д	-0,30	н/д
ВТС	н/д	н/д	0,28	н/д	0,37

Збільшення ММЛШ відбувається пропорційно до зростання sNO та iNOS і супроводжується зниженням активності eNOS, рівня NO₂ та NO₃ в плазмі крові.

При аналізі активності адипокіну апеліну та VEGF визначено достовірне перевищення показників у пацієнтів з ГХ порівняно з такими в осіб контрольної групи. Найвираженіша активація пептидів встановлена в групі хворих з ГЛШ. Винайдена достовірна кореляція апеліну з VEGF в групах пацієнтів з ГХ (r=0,85; p<0,05). У цих хворих з НГЛШ встановлений позитивний кореляційний зв'язок VEGF з ФВ (r=0,61; p<0,05) та апеліну з ВТС (r=0,34; p<0,05). В групі ГЛШ рівень апеліну негативно корелював із КДР (r=-0,32), КСР (r=-0,28), КДО (r=-0,37), позитивно – з ВТС (r=0,25). Виявлено негативну кореляційну залежність серцевого індексу від VEGF (r=-0,28; p<0,05) та співвідношення МС/іКДО від рівня VEGF (r=-0,28; p<0,05).

Chun та співавтори довели, що сигнальний путь апеліну є антагоністом дії АП у хворих із кардіальною патологією внаслідок підвищення активності NO та інгібування сигнальних шляхів АП [5, 14]. В експериментальних дослідженнях апелін-13 інгібує вазоконстрикцію, що зумовлена АП, здебільшого за рахунок NO-залежного шляху [7]. Дослідження культивованих кардіоміоцитів щурів показало, що антиоксидантні властивості апеліну пов'язані з інгібуванням реактивних форм пероксиду, активності малональдегіду і лактатдегідрогенази, а також попередженням деградації супероксиддисмутази й підтримкою ефективного кровотоку шляхом стимуляції NO-залежної вазодилатації як незалежно, так і внаслідок активації внутрішньоклітинних кіназних систем PI3K/Akt та P70S6 [8].

У експерименті встановлено, що апелін знижує пре- та постнавантаження ЛШ у гризунів [10]. В експерименті із чутливими щурами Dahl з АГ виявлено, що експресія APLNRmRNA не змінювалась у фазі компенсованої ГЛШ, але знижувалась у разі маніфестації серцевої недостатності [14]. Тканинна гіпоксія при ІХС може виступати в ролі регулятора експресії апеліну, що призводить до пригнічення гіпоксії й поліпшення функції ЛШ [14, 15].

Враховуючи наявну кореляцію апеліну та VEGF, можливо, що обидва пептиди діють як інгібітори апоптозу ендотеліальних клітин [11, 14]. Але гомозиготні миші без VEGF, на відміну від апелін- та APLNR-дефіцитних мишей, в експерименті померли від тяжких порушень у розвитку системи кровообігу в середині гестаційного віку. Це є вагомим аргументом, що VEGF має важливіше значення в розвитку судинної системи, ніж апелін.

За даними деяких досліджень підтверджено необхідність апеліну в культурі клітин як чинника, що стимулює експресію VEGF-A. Більш того, VEGF та апелін разом призводять до ефективнішої васкуляризації ішемізованої кінцівки на моделях тварин [4, 8, 10].

Таким чином, структурно-функціональну перебудову міокарда ЛШ у пацієнтів з ГХ зумовлюють дисбаланс вазоактивного пулу NO із превалюванням депонування NO, активація адипокіну апеліну та фактора росту.

Висновки

1. Гіпертрофію лівого шлуночка виявлено у 69,7% пацієнтів з гіпертонічною хворобою, що підтверджено достовірними відмінностями товщини стінок та маси міокарда порівняно з показником в осіб контрольної групи та у пацієнтів з гіпертонічною хворобою з нормальною геометрією лівого шлуночка. Встановлено кореляційні залежності систолічного та діастолічного артеріального тиску від параметрів ремоделювання міокарда лівого шлуночка.

2. Дисбаланс системи оксиду азоту в групі хворих з гіпертрофією лівого шлуночка асоціювався з високим рівнем депонування оксиду азоту та розвитком оксидантного стресу.

3. Встановлено негативний вплив S-нітрозотіолу та індуктибельної синтази оксиду азоту в загальній вибірці на структурні параметри лівого шлуночка, що підтверджено кореляційними зв'язками з товщиною міокарда задньої стінки, товщиною міжшлуночкової перегородки та масою міокарда лівого шлуночка.

4. Наявність позитивного достовірного взаємозв'язку апеліну із судинним ендотеліальним фактором росту і параметрами товщини стінки ЛШ свідчить про залучення цих пептидів до процесів ремоделювання серця у пацієнтів з гіпертонічною хворобою.

Список літератури

- Коваленко В.М. Кількісна ехокардіографічна оцінка порожнини серця. Проект рекомендацій робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської громадської організації «Асоціація фахівців з ехокардіографії» / В.М. Коваленко, Ю.А. Іванів, М.М. Долженко [та ін.] // *Новості медицини і фармації (Кардіологія)*. – 2011. – № 359. – С. 12.
- Ковальова О.М. Біомаркери кардіоваскулярного ризику при артеріальній гіпертензії / О.М. Ковальова, Т.М. Амбросова, Т.В. Ащеулова [та ін.] – Х.: Планета-принт, 2014. – 165 с.
- Ковальова О.М. Діагностика ендотеліальної функції – оцінка вазоактивного пулу оксиду азоту. Метод. рекомендації / О.М. Ковальова, Г.В. Демиденко, Т.В. Горбач. – К., 2007. – 19 с.
- Berta J. Apelin expression in human non-small cell lung cancer: Role in angiogenesis and prognosis / J. Berta, I. Kenessey, J. Dobos [et al.] // *J. Thorac. Oncol.* – 2010. – Vol. 5. – P. 1120–1129.
- Chun H.J. Apelin signaling antagonizes Ang II effects in mouse models of atherosclerosis / H.J. Chun, Z.A. Ali, Y. Kojima [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2008. – Vol. 118, N 10. – P. 3343–3354.
- Iwanaga Y. Down-regulation of cardiac apelin system in hypertrophied and failing hearts: Possible role of angiotensin II-angiotensin type 1 receptor system / Y. Iwanaga, Y. Kihara, H. Takenaka, T. Kita // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2006. – Vol. 41. – P. 798–806.
- Japp A.G. Acute cardiovascular effects of apelin in humans: potential role in patients with chronic heart failure / A.G. Japp, N.L. Cruden, G. Barnes // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121, N 16. – P. 1818–1827.
- Kleinz M.J. Apelin reduces myocardial reperfusion injury independently of PI3K / Akt and P70S6 kinase / M.J. Kleinz, G.F. Baxter // *Regul. Pept.* – 2008. – Vol. 146. – P. 271–277.
- Lang R.M. Recommendations for chamber quantification / R.M. Lang, M. Bierig, R.B. Devereux [et al.] // *Eur. J. Echocardiography*. – 2006. – Vol. 7. – P. 79–108.
- Leeper N.J. Apelin prevents aortic aneurysm formation by inhibiting macrophage inflammation / N.J. Leeper, M.M. Tedesco, Y. Kojima // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2009. – Vol. 296, N 5. – P. 1329–1335.
- Li F. Apelin-induced vascular smooth muscle cell proliferation: The regulation of cyclin D1 / F. Li, L. Li, X. Qin [et al.] // *Front. Biosci.* – 2008. – Vol. 13. – P. 3786–3792.
- Mancia G. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // *Hypertension*. – 2009. – Vol. 27. – P. 2121–2158.
- Piya M.K. Adipokine inflammation and insulin resistance: the role of glucose, lipids and endotoxin / M.K. Piya, P.G. McTernan, S. Kumar // *J. Endocrinology*. – 2013. – Vol. 216. – P. 1–15.
- Siddiquee K. Apelin protects against angiotensin II-induced cardiovascular fibrosis and decreases plasminogen activator inhibitor type-1 production / K. Siddiquee, J. Hampton, S. Khan // *J. Hypertension*. – 2011. – Vol. 29, N 4. – P. 724–731.
- Tsikas D. Nitric oxide and hypertension / D. Tsikas, S. Haufe, D. Stichtenoth // *J. Hypertension*. – 2012. – Vol. 30, N 3. – P. 625–626.

Медиаторы кардиоваскулярного континуума у пациентов с гипертонической болезнью и ремоделированием миокарда левого желудочка

А.В. Демиденко, О.Н. Ковалева, Т.В. Ащеулова

РЕЗЮМЕ. Цель – изучение активности адипокина апелина, сосудистого эндотелиального фактора роста, вазоактивного пула оксида азота в больных с гипертонической болезнью в зависимости от наличия гипертрофии миокарда левого желудочка.

Материал и методы. Обследованы 152 пациента с гипертонической болезнью в возрасте от 30 до 80 лет. Ультразвуковое исследование сердца проводилось на медицинском автоматизированном диагностическом комплексе «Radmir» в М- и В-режимах, согласно рекомендациям Европейской и Украинской ассоциации специалистов по эхокардиографии. Вазоактивный пул оксида азота, уровень апелина-12 и эндотелиального фактора роста изучали с помощью биохимических, флуорометрических и иммуноферментных методов исследований.

Результаты и обсуждение. Гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ) выявлена у 69,7% больных. Определены корреляционные взаимосвязи систолического и диастолического артериального давления с параметрами ремоделирования миокарда ЛЖ. Дисбаланс системы NO в группе больных с ГЛЖ ассоциировался с высоким уровнем депонирования NO и развитием оксидантного стресса. Установлено негативное влияние S-нитрозотиола, индуцибельной синтазы NO в общей выборке на структурные параметры ЛЖ, что подтверждено корреляционными связями с толщиной миокарда задней стенки ЛЖ, толщиной межжелудочковой перегородки и массой миокарда ЛЖ. Наличие позитивной достоверной корреляционной взаимосвязи апелина с сосудистым эндотелиальным фактором роста и параметрами толщины стенки ЛЖ свидетельствует о вовлечении этих пептидов в процесс ремоделирования сердца у пациентов с ГБ. **Вывод.** Структурно-функциональной перестройке миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью способствует дисбаланс вазоактивного пула оксида азота с превалированием депонирования NO, активация адипокина апелина и фактора роста.

Ключевые слова: апелин, сосудистый эндотелиальный фактор роста, гипертоническая болезнь, ремоделирование сердца.

Mediators of cardiovascular continuum in the patients with essential hypertension and left ventricle myocardium remodeling

A.V. Demidenko, O.N. Kovaleva, T.A. Ascheulova

SUMMARY. Purpose – this study was undertaken on the apelin adipokin activity, vascular endothelial growth factor, and vasoactive nitrogen oxide pool in the patients with hypertensive disease depending of the presence of left ventricular hypertrophy.

Material and methods: 152 patients, age range 30–80 years, with hypertensive disease took part in this study. Ultrasound heart examination was performed on the medical automatic diagnostic complex «Radmir» (TU628A Model) in M- and B-regimens according to the recommendations of the European and Ukrainian Association of the echocardiography specialists. Vasoactive nitrogen oxide pool, apelin-12 level and endothelial growth factor were studied using biochemical, fluorometric and immune-enzymatic methods.

Results and discussion. Left ventricular hypertrophy was found in 69.7% of patients with hypertension. Significant correlations of systolic and diastolic blood pressure with the parameters of left ventricular remodeling were established. Dysbalance of the nitric oxide (NO) system in the patients with left ventricular (LV) hypertrophy correlated with high level of NO deposition and oxidant stress development. Dysbalance in the system of nitric oxide in the patients with left ventricular hypertrophy correlated with high levels of nitric oxide deposition and oxidative stress development. A negative impact of S-nitrozothiol and inducible NO synthase on the LV structural parameters has been established that was confirmed by correlations between posterior myocardium wall thickness, interventricular septum thickness and LV mass. The presence of statistically significant positive apelin correlation with vascular endothelial growth factor and LV wall thickness parameters indicates the involvement of these peptides in heart remodeling in the patients with essential hypertension.

Conclusion. The dysbalance of vasoactive nitrogen oxide pool with prevalent NO depo and adipokin apelin and growth factor activation promote structural-functional rearrangement of the myocardium left ventricle in the patients with hypertensive disease.

Key words: apelin, vascular endothelial growth factor, essential hypertension, heart remodeling.

Адреса для листування:

Ганна Валеріївна Демиденко
Харківський національний медичний університет
61022, Харків, просп. Леніна, 4

УДК 616-036.82:616-007.61:616.124.2:[616.12-008.331.616.132.2]

О.В. Денесюк, В.І. Денесюк, Ю.Ю. Шушковська

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Вплив стандартної комплексної дворічної терапії на досягнення цільового рівня артеріального тиску і регрес ступеня гіпертрофії лівого шлуночка у хворих на нестабільну стенокардію з коморбідною артеріальною гіпертензією

АНОТАЦІЯ

Мета. Вивчити вплив стандартної комплексної дворічної терапії на досягнення цільового рівня артеріального тиску (АТ) і регрес ступеня гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) у хворих на нестабільну стенокардію (НС) із коморбідною артеріальною гіпертензією (АГ).

Матеріал і методи. Обстежено 143 хворих (середній вік – $55,3 \pm 0,63$ року) з НС і АГ. В обстежених інфаркт міокарда (ІМ) визначено в (60,1%) випадків, повторний ІМ – в 15,4%. Тривалість АГ складала $9,3 \pm 0,64$ року, ішемічної хвороби серця – $6,46 \pm 0,46$ року. Серцеву недостатність I–II функціонального класу (ФК) за NYHA діагностовано в 15,4%, III ФК – в 84,6% випадків. Сistolічний АТ склав $163,2 \pm 1,50$ мм рт. ст., діастолічний АТ – $101,1 \pm 0,67$ мм рт. ст., пульсовий АТ – $61,1 \pm 17$ мм рт. ст. Пацієнтам проведено комплексне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження (ЕКГ у 12 загальноприйнятих відведеннях, ехоКГ в М- і В-режимах), визначено ліпідний спектр крові до і через 3, 6, 12 та 24 міс після лікування. Призначено стандартне комплексне лікування, що включало бісопролол (5–10 мг/добу), периндоприл (5–10 мг/добу), аторвастатин (20 мг/добу) та ацетилсаліцилову кислоту (75 мг/добу).

Результати. У хворих на НС з коморбідною АГ після стандартного комплексного дворічного лікування в 72,4% випадків досягнуто цільового рівня АТ і відзначено позитивний достовірний перехід III ступеня ГЛШ у II або I.

Висновок. Результати дослідження свідчать про ефективність проведеної терапії і регрес ГЛШ.

Ключові слова:

нестабільна стенокардія, артеріальна гіпертензія, ефективність лікування.

Актуальними питаннями для сучасної кардіології є проблема гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) і раннього та пізнього ремоделювання серця у хворих із гострим коронарним синдромом, особливо на тлі коморбідної артеріальної гіпертензії (АГ). В проведених дослідженнях доведено, що прогноз життя хворих на АГ залежить від ступеня ГЛШ. Збільшення маси міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) супроводжується зростанням потреби міокарда в кисні, погіршенням його доставки, знижен-

ням біоелектричної та підвищенням ектопічної активності міокарда, порушенням його клітинного метаболізму, розвитком діастолічної та систолічної дисфункції [1, 3, 5].

На розвиток ГЛШ впливають такі супутні генетичні чинники, як вік, стать, надлишкова маса тіла, інсулінорезистентність і незбалансоване харчування [1].

Підвищений вміст загального холестерину (ЗХ), ХС ліпопротеїнів низької щільності в плазмі крові та рівень

нічного артеріального тиску (АТ) є незалежними предикторами у формуванні ГЛШ при АГ [1, 7].

При АГ типовими чинниками виступають потовщення стінок і розвиток концентричної ГЛШ, при гострому інфаркті міокарда (ІМ) – ексцентричної ГЛШ, обумовленої розширенням порожнин [4, 9]. При передній і передньоверхівковій локалізації ІМ виникає пізнє ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ).

Мета дослідження – вивчити вплив стандартної комплексної дворічної терапії на досягнення цільового рівня АТ і регрес ступеня ГЛШ у хворих на нестабільну стенокардію (НС) з коморбідною АГ.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 143 хворих (середній вік – $55,3 \pm 0,63$ року) з НС і коморбідною АГ. В дослідження не включали хворих із серцевою недостатністю (СН) IV функціонального класу (ФК) за класифікацією NYHA, ідіопатичною кардіоміопатією, постійною формою фібриляції передсердь, важкими захворюваннями нирок, печінки, легень, а також із новоутворюваннями.

У 86 (60,1%) обстежених за даними анамнезу визначено один ІМ, у 22 (15,4%) – два ІМ і більше. Тривалість АГ складала $9,3 \pm 0,64$ року, ішемічної хвороби серця (ІХС) – $6,46 \pm 0,46$ року, хронічну аневризму серця виявлено у 16 (11,2%), блокаду лівої ніжки пучка Гіса – у 6 (4,2%), синусову тахікардію – у 20 (14,0%), шлуночкову екстрасистолію 2–5-ї градацій – у 7 (4,0%). СН за класифікацією NYHA I–II ФК діагностовано у 22 (15,4%), III ФК – у 121 (84,5%) хворих. Систолічний АТ (САТ) складав $163,2 \pm 1,50$ мм рт. ст., діастолічний АТ (ДАТ) – $101,1 \pm 0,67$ мм рт. ст., пульсовий АТ (ПАТ) – $61,1 \pm 17$ мм рт. ст.

Пацієнтам проводили комплексне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження (ЕКГ у 12 загальноприйнятих відведеннях, ехоКГ в М- і В-режимах, визначення ліпідного спектра крові).

Визначали такі показники ехоКГ: товщину задньої стінки (ТЗС, см), товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП) ЛШ (см), індекс маси міокарда ЛШ (ІММ ЛШ, м^2), індекс кінцево-систолічного об'єму (ІКСО, $\text{мл}/\text{м}^2$), індекс кінцево-діастолічного об'єму (ІКДО, $\text{мл}/\text{м}^2$). Обстеження проводили до і через 3, 6, 12 та 24 міс після лікування.

Згідно з Українськими та Європейськими рекомендаціями, хворим на НС з коморбідною АГ призначали стандартну комплексну дворічну терапію, яка включала: бета-адреноблокатор (БАБ) бісопролол у дозі 5–10 мг/добу, інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) периндоприл (5–10 мг/добу), протисклеротичний засіб аторвастатин (20 мг/добу) та антитромбоцитарний препарат ацетилсаліцилову кислоту (75 мг/добу).

Статистичну обробку проводили за допомогою методу варіаційної статистики з використанням програм Statsoft Statistica@V.G.O. із вирахуванням середніх величин (М), помилки середньої величини (m) та наявності достовірності (p) за Стьюдентом.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати досягнення та недосягнення цільового рівня АТ у хворих на НС з коморбідною АГ наведено в табл. 1.

Наведені в табл. 1 дані свідчать про те, що у хворих на НС з коморбідною АГ до лікування досягнення цільового рівня АТ спостерігалось в 4,9%, недосягнення – в 95,1% випадків. Однак через 3 міс після лікування досягнуто підвищення цільового рівня АТ на 23,1%, через 6 міс – на 43,3%, через 12 міс – на 60,9%, через 24 міс – на 67,5%. В обстежених цільовий рівень ПАТ дещо відрізнявся від такого САТ і ДАТ і до лікування склав 32,9%. Після проведеного лікування через 3 міс досягнення цільового рівня ПАТ мало тенденцію до зниження, а через 6, 12 та 24 міс – до нормалізації. Однак ПАТ через 6 міс був досягнутий в 38,3%, через 12 міс – в 34,2% і через 24 міс – в 37,9% випадків.

Отже, у хворих на НС з коморбідною АГ досягнення цільового рівня САТ і ДАТ протягом терміну спостереження суттєво наростало і через 2 роки спостерігалось в 72,4% випадків, у той час як досягнення рівня ПАТ протягом цього часу теж збільшувалось, але менш виражено.

Відповідно до сучасних поглядів ГЛШ має вирішальне значення у розвитку та перебігу більшості серцево-судинних захворювань (ССЗ).

Аналіз показників ГЛШ при НС з коморбідною АГ наведено в табл. 2, де представлено тільки основні показники ехоКГ, що характеризують ГЛШ та розвиток ремоделювання серця.

Таблиця 1

Досягнення і недосягнення цільового рівня АТ та ПАТ після стандартного комплексного дворічного лікування

АТ	Досягнуто чи не досягнуто	Показник	До лікування (n=143)	Через 3 міс (n=143)	Через 6 міс (n=141)	Через 12 міс (n=114)	Через 24 міс (n=87)
САТ і ДАТ	Досягнуто	n	7	40	58	75	63
		%	4,9	28,0	48,2	65,8	72,4
	Не досягнуто	n	136	103	73	39	24
		%	95,1	72,0	51,8	34,2	27,6
ПАТ	Досягнуто	n	47	37	54	39	33
		%	32,9	25,9	38,3	34,2	37,9
	Не досягнуто	n	96	106	87	75	54
		%	67,1	74,1	61,7	66,4	62,1

Таблиця 2

Динаміка показників ГЛШ та інотропної функції ЛШ у хворих на НС з коморбідною АГ після стандартної комплексної дворічної терапії (M±m)

Показник ГЛШ	Контрольна група (n=20)	Обстежені хворі (n=143)				
		До лікування	Через 3 міс	Через 6 міс	Через 12 міс	Через 24 міс
ТЗС ЛШ, см	0,96±0,02	1,25±0,01**	1,21±0,01**#	1,16±0,01**#	1,16±0,02**#	1,11±0,02**#
ТМШП, см	1,02±0,01	1,32±0,01**	1,27±0,0**#	1,21±0,01**#	1,19±0,01**#	1,16±0,01**#
ІММ ЛШ, г/м ²	143,7±5,1	215,2±3,941**	198,2±3,18**#	194,8±3,39**#	178,2±2,87**#	170,8±3,34**#
ІКСО, мл/м ²	32,1±1,48	42,4±1,26**	47,1±1,28**#	39,69±1,39**#	43,3±1,46**#	41,9±1,85**#
ІКДО, мл/м ²	76,2±1,60	99,6±1,52**	89,9±1,77**#	85,3±1,67**#	85,0±2,39**#	82,0±2,48**#
ФВ, %	50,1±0,45	37,3±0,60**	38,9±0,51**#	48,6±0,67**#	49,4±0,68**#	50,0±0,56**#

Примітки: ** – $p < 0,01$ – порівняння до і через 3, 6, 12 і 24 міс лікування з даними контрольної групи; # – $p < 0,01$ – порівняння до і через 3, 6, 12 і 24 міс лікування.

Наведені дані свідчать про те, що в обстежених концентрична ГЛШ суттєво зменшувалась, особливо через 6, 12 та 24 міс, а ексцентрична ГЛШ, навпаки, збільшувалась. У перебігу цих коморбідних захворювань і розвитку різних ускладнень концентричну ГЛШ до лікування виявляли рідко (в 1,4% випадків), вона суттєво змінювалась у процесі проведення стандартної комплексної терапії (в 40,6%) і визначалась через 3 міс в 34,4%, через 6 міс – в 27,9%, через 12 міс – в 22,5% і через 24 міс – в 16% випадків. Ексцентричну ГЛШ до лікування визначали відповідно в 58,2; 63,9; 70,5; 75,5% і 83,0% випадків (рис. 1).

Така негативна динаміка ексцентричної ГЛШ після проведення дворічного лікування обумовлена тим, що у цих пацієнтів спочатку відбувається компенсаторне, а пізніше – дезадаптивне збільшення розширення порожнини серця за рахунок виникнення вторинного ремоделювання ЛШ, яке, на нашу думку, має негативне значення.

Нами запропоновані критерії ступеня ГЛШ при ССЗ (патент О.В. Денесюк і співавторів) [2] (табл. 3).

Якщо ІММ ЛШ в нормі, а показник ТМШП відповідає II ступеню ГЛШ, то визначаємо I ступінь ГЛШ.

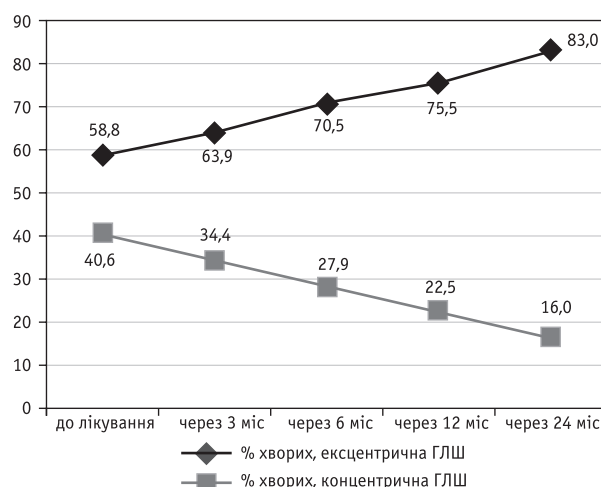


Рис. 1. Динаміка типів концентричної та ексцентричної ГЛШ у хворих на НС з коморбідною АГ до та після стандартного комплексного дворічного лікування

Таблиця 3
Нові критерії діагностики ступеня ГЛШ при ССЗ

Ступінь ГЛШ за даними ехоКГ	ІММ ЛШ, г/м ²	ТМШП, см
У здорових осіб	Чол. 110	Чол. ≤1,0
	Жін. 95	Жін. ≤0,9
I (початковий)	Чол. 111–170	Чол. 1,01–1,19
	Жін. 96–160	Жін. 0,91–1,15
II (помірний)	Чол. 171–205	Чол. 1,20–1,34
	Жін. 161–190	Жін. 1,16–1,29
III (значний)	Чол. 205 і більше	Чол. 1,35 і більше
	Жін. 191 і більше	Жін. 1,30 і більше

Примітка: у тих випадках, коли показники ІММ ЛШ і ТМШП різні і не відповідають певному ступеню ГЛШ, за основу доцільно брати ІММ ЛШ, за яким встановлюють ступінь її вираження.

Результати проведеного дослідження представлено в табл. 4.

Таблиця 4
Динаміка ступеня ГЛШ з коморбідною АГ під впливом стандартного комплексного дворічного лікування

Ступінь ГЛШ	Показник	До лікування	Через 3 міс	Через 6 міс	Через 12 міс	Через 24 міс
ГЛШ відсутня	n				2	4
	%				2,0	4,6
I (початковий)	n	9	12	30	39	50
	%	6,3	9,8	23,3	38,2	56,8
II (помірний)	n	38	51	72	46	26
	%	26,6	41,8	55,8	45,1	29,5
III (значний)	n	96	59	27	15	8
	%	67,1	48,4	20,9	14,7	9,1
Усього	n	143	122	129	102	88
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

У хворих на НС з коморбідною АГ І ступінь ГЛШ до лікування визначено в 9 (6,3%), II – в 38 (26,6%), III – в 96 (67,1%) випадках (див. табл. 4). Наведені дані свідчать про те, що в обстежених переважав III ступінь ГЛШ, який призводить до виникнення різних ускладнень (СН, ІМ, аритмій серця) та є причиною повторних госпіталізацій в стаціонар.

При вивченні динаміки ступеня ГЛШ у хворих після проведеного лікування (рис. 2) встановлено, що найчастіше позитивна динаміка зі зменшенням ГЛШ спостерігалась при II ступені (через 3 міс – на 18,7%, через 6 міс – на 46,2%, через 12 міс – на 52,4%, через 24 міс – на 58,0%).

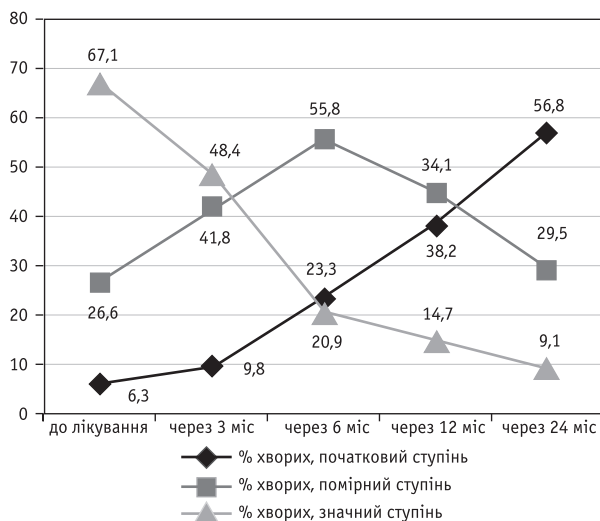


Рис. 2. Динаміка ступеня ГЛШ у хворих на НС з коморбідною АГ до та після стандартного комплексного дворічного лікування

Ці зміни відбувалися внаслідок переходу III в II ступінь ГЛШ, в результаті чого помірний ступінь збільшувався (через 3 міс – на 15,2%, через 6 міс – на 29,2%, через 12 міс – на 18,5%, через 24 міс – на 2,9%), та III і II ступеня ГЛШ у I ступінь (через 3 міс – на 3,5%, через 6 міс – на 12,0%, через 12 міс – на 31,0%, через 24 міс – на 50,5%).

Отже, у хворих на НС з коморбідною АГ під впливом стандартної комплексної дворічної терапії відзначено виражений регрес ГЛШ, який відбувався за рахунок достовірного зменшення значного ступеня ГЛШ через 3 міс в 1,39 разу, через 6 міс – в 3,21 разу, через 12 міс – в 4,56 разу і через 24 міс – в 7,37 разу. Регрес ГЛШ відбувався переважно за рахунок наростання II ступеня ГЛШ та зменшення I ступеня через 3 міс – в 1,56 разу, через 6 міс – в 3,7 разу, через 12 міс – в 6,06 разу і через 24 міс – в 9,02 разу. Отримані у дослідженні нові дані свідчать про те, що регрес ГЛШ був переважно зумовлений достовірним зменшенням значного ступеня і переходом його в початковий і помірний ступінь ГЛШ, в результаті чого II і I ступінь збільшився, що є позитивною динамікою.

За даними літератури, при гіпертонічній хворобі регрес ГЛШ досягається в 80,8%, а при ізольованій систолічній АГ – в 30,2% випадків [3] і спостерігається у разі більшої тривалості захворювання і достовірності вищих вихідних показників САТ і ДАТ за даними добового моніторингу АТ.

На регрес ГЛШ впливають модифікація способу життя і регулярні фізичні навантаження, що сприяє не тільки регресу ГЛШ, а й переходу концентричної в ексцентричну ГЛШ, яка характеризується сприятливішим прогнозом, зниженням АТ, а особливо – зменшенням ІММ ЛШ [5]. Застосування антигіпертензивних препаратів зменшувало ІММ ЛШ на 5–20% [8]. Найбільшою мірою регрес ГЛШ зумовлюють іАПФ і БРА, а найменшою – БАБ і діуретики. Однак БАБ з вазодилатуючою дією (карведилол, небіволл) теж спроможні зумовлювати регрес ГЛШ [6, 7]. Разом з тим прийом іАПФ лізиноприлу протягом 9–12 міс при АГ сприяє зменшенню колагену в міокарді, завдяки чому покращується еластичність артерій [8].

За даними рандомізованого клінічного дослідження LIVE встановлено, що діуретик індопамід ретард при тривалій терапії частіше зумовлює регрес ГЛШ, ніж хлорталідон.

Висновки

1. У хворих на НС з коморбідною АГ цільового рівня АТ до лікування досягнуто в 4,9% випадків, яке під впливом стандартного комплексного медикаментозного лікування збільшувалось і через 2 роки спостерігалось в 72,4% хворих.

2. При визначенні ступеня ГЛШ в обстежених до лікування виявлено переважно значний і меншою мірою – перехідний і початковий ступінь ГЛШ.

3. Після проведеного стандартного комплексного дворічного лікування у хворих на НС з коморбідною АГ визначено достовірне зменшення значного ступеня ГЛШ та збільшення початкового (перехід значного в початковий) ступеня, що свідчить про регрес ГЛШ та ефективність лікувальних терапевтичних заходів.

Автори рекомендують у подальшому поглиблено вивчати ГЛШ у хворих із гострим коронарним синдромом з коморбідною АГ та удосконалювати методи корекції виявлених змін з урахуванням отриманих результатів дослідження.

Список літератури

1. Березин А.Е. Оценка глобального кардиоваскулярного риска. Преимущества и ограничения мультифакторного подхода / А.Е. Березин // Укр. мед. часопис. – 2007. – № 3. – С. 37–44.
2. Денесюк О.В. Патент на корисну модель № 86395. Спосіб діагностики ступенів гіпертрофії лівого шлуночка у хворих з серцево-судинними захворюваннями / О.В. Денесюк, В.І. Денесюк, О.І. Афанасюк та ін. Дата публікації про видачу патенту Бюл. № 24. 25.12.2013.
3. Жарінов О.Й. Визначальні фактори регресу гіпертрофії лівого шлуночка у хворих з артеріальною гіпертензією / О.Й. Жарінов, О.Б. Децик, І.М. Тумак // Артериальная гипертензия. – 2010. – № 6 (14). – С. 15–20.
4. Никитин Н.П. Особенности процесса позднего ремоделирования сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда, и их прогностическое значение /

- Н.П. Никитин, А.Л. Аляви, В.Ю. Голоскова [и др.]. // Кардиология. – 1999. – № 1. – С. 54–58.
5. Радченко Г.Д. Гіпертрофія лівого шлуночка: визначення, методи оцінки, можливості регресування // Г.Д. Радченко, Ю.М. Сіренко // Артериальная гипертензия. – 2010. – № 4 (12). – С. 82–90.
 6. Brilla C. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease / C. Brilla, R. Funck, H. Rupp // Circulation. – 2000. – Vol. 10. – P. 1388–1393.
 7. Gosse P. Regression on left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1,5 mg versus enalapril 20 mg; the LIFE study / P. Gosse, D.J. Sheridan, F. Zannad [et al.] // J. Hypertens. – 2000. – Vol. 18. – P. 1465–1475.
 8. Klinbeil A.V. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension / A.V. Klinbeil, M. Schneider, P. Martus [et al.] // Am. J. Med. – 2003. – Vol. 115. – P. 41–46.
 9. Marzoll V. Factors determining improvement in left ventricular function after reperfusion therapy for acute myocardial infarction: primacy of baseline ejection fraction / V. Marzoll, N.S. Kleiman, K. Dunn [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1991. – Vol. 17. – P. 613–620.

Влияние стандартной комплексной двухлетней терапии на достижение целевого уровня артериального давления и регресс степени гипертрофии левого желудочка у больных с нестабильной стенокардией и коморбидной артериальной гипертензией

Е.В. Денесюк, В.И. Денесюк, Ю.Ю. Шушковская

РЕЗЮМЕ. Цель. Изучение влияния стандартной комплексной двухлетней терапии на достижение целевого уровня артериального давления (АД) и регресс степени гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) у больных с нестабильной стенокардией (НС) и коморбидной артериальной гипертензией (АГ). Материал и методы. Обследованы 143 больных (средний возраст – $55,3 \pm 0,63$ года) с НС и АГ. Инфаркт миокарда (ИМ) у обследованных выявлен в (60,1%) случаев, повторный ИМ – в 15,4%. Продолжительность АГ составила $9,3 \pm 0,64$ года, ишемической болезни сердца – $6,46 \pm 0,46$ года. Сердечную недостаточность I–II функционального класса (ФК) по NYHA диагностировали в 15,4%, III ФК – в 84,6% случаев. Систолическое АД составило $163,2 \pm 1,50$ мм рт. ст., диастолическое АД – $101,1 \pm 0,67$ мм рт. ст., пульсовое АД – $61,1 \pm 1,7$ мм рт. ст.

Пациентам проводили комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование (ЭКГ в 12 общепринятых отведениях, эхоКГ в М- и В-режимах), определяли липидный спектр крови до и через 3, 6, 12 и 24 мес после лечения. Назначено стандартное комплексное лечение, включавшее бисопролол (5–10 мг/сут), периндоприл (5–10 мг/сут), аторвастатин (20 мг/сут) и ацетилсалициловую кислоту (75 мг/сут).

Результаты. У больных с НС и коморбидной АГ после стандартного комплексного двухлетнего лечения целевой уровень АД достигнут в 72,4% случаев и отмечен положительный достоверный переход III степени ГЛЖ во II или I.

Вывод. Результаты исследования свидетельствуют об эффективности проводимой терапии и регрессе ГЛЖ.

Ключевые слова: нестабильная стенокардия, артериальная гипертензия, эффективность лечения.

Effect of two-year standard therapy to achieve target blood pressure levels and regression of left ventricular hypertrophy in the patients with unstable angina and comorbid hypertension

E.V. Denesiuk, V.I. Denesiuk, Yu.Yu. Shushkovska

SUMMARY. Aim. To study the effect of a standard two-year comprehensive therapy to achieve target levels of blood pressure (BP) levels and regression of left ventricular hypertrophy (LVH) in patients with unstable angina (UA) with comorbid hypertension (AH).

Subjects and methods: Altogether 143 patients (average age was 55.3 ± 0.3 years) with UA and AH took part in our study. Myocardial infarction (MI) was defined in (60.1%) and repeated MI in 15.4%. The duration of AH was 9.3 ± 0.64 years and of ischemic heart disease 6.46 ± 0.46 years. The 1st and 2nd functional class cardiac failure according to the NYHA was diagnosed in 15.4% and the 3rd functional class cardiac failure was diagnosed in 84.6% of the cases. Systolic BP was 163.2 ± 1.50 mm Hg, diastolic BP – 101.1 ± 0.67 mm Hg and pulse BP – 61.1 ± 1.7 mm Hg.

All patients underwent comprehensive clinical, laboratory and instrumental investigations: ECG in 12 conventional leads, echocardiography in M and B modes, blood lipid profile before treatment and 3, 6, 12 and 24 months after treatment. The standard treatment with bisoprolol (5–10 mg/day), perindopril (5–10 mg/day), atorvastatin (20 mg/day) and aspirin (75–100 mg/day) was administered.

Results. After standard two-year comprehensive treatment of the patients with unstable angina and comorbid arterial hypertension we have achieved target blood pressure in 72.4% of the cases and a statistically positive transition of the 3rd left ventricle hypertrophy degree into 2nd degree (moderate) or 1st degree (initial).

Conclusion. The obtained results prove therapy efficacy and myocardial hypertrophy regression.

Key words: unstable angina, hypertension, treatment efficiency.

Адреса для листування:

Олена Віталіївна Денесюк

21000, Вінниця,

вул. Пушкіна, 2, кв. 12

НОВИНИ

Значимость лептина в регуляции артериального давления при ожирении

У пациентов с ожирением зачастую отмечается повышение артериального давления, что в конечном счете ведет к повышению риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. Механистическое основание такой взаимосвязи остается недостаточно обоснованным. Хотя значительное число метаболических факторов, таких как дислипидемия, связанная с изменениями сфинголипидов, процессы субклинического воспаления, и изменяются при ожирении, но на прямую они не оказывают существенного влияния на уровень артериального давления.

Ожирение связано не только с дисбалансом потребления и расходом энергии, но и с дисфункцией жировой ткани, выражающейся в избыточной секреции жировыми клетками адипокинов, в частности лептина. Уровень лептина в сыворотке крови прямо пропорционален массе жировой ткани. Лептин вызывает на-

рушение регуляции аппетита, неблагоприятное распределение жировой ткани, эндотелиальную дисфункцию, активизирует факторы воспаления, снижает чувствительность к инсулину, повышает уровень артериального давления. Влияние лептина на уровень артериального давления опосредуется через лептин-чувствительные нейроны, расположенные в дорсомедиальных ядрах гипоталамуса.

C.M. Kusminski, P.E. Scherer, Circ. Res., 2015

Клеточная терапия больных с острым инфарктом миокарда

История использования стволовых клеток спинного мозга для восстановления поврежденного миокарда насчитывает около двух десятилетий.

На первоначальном этапе исследования *in vitro* и в эксперименте на животных показали весьма обнадеживающие результаты, способствующие значительному энтузиазму в использовании этого метода в кли-

нической практике. Была показана возможность успешной дифференциации стромальных клеток спинного мозга в кардиомиоцитоподобные клетки. Установлено увеличение ангиогенеза и пула кардиомиоцитоподобных клеток *in vivo* при инъекции стромальных клеток спинного мозга в область экспериментального инфаркта миокарда. Показано, что костный мозг является резервуаром циркулирующих предшественников эндотелиальных клеток, ответственных за образование новых сосудов у взрослых особей.

Установлены новые факторы, стимулирующие процессы дифференцировки стволовых клеток в кардиомиоцитоподобные клетки, и факторы, способствующие мобилизации стволовых клеток в область поврежденного миокарда. Использование таких факторов в постинфарктный период вызывало уменьшение зоны поражения и способствовало выживанию животных при экспериментальном инфаркте миокарда.

J.C. Kovacic, V. Fuster, Circ. Res., 2015

УДК 616.12-008.331.1-08:615.225.2:612.44

В.Ю. Приходько, О.А. Кононенко

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ

Особливості впливу антигіпертензивної терапії інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту і сартанами на показники системної та інтракардіальної гемодинаміки і функціонального стану серця залежно від рівня тиреотропного гормону у хворих з артеріальною гіпертензією

АНОТАЦІЯ

Мета роботи – встановити залежність ефективності антигіпертензивного лікування валсартаном та раміприлом у хворих з артеріальною гіпертензією (АГ) від рівня тиреотропного гормону (ТТГ).

Матеріали і методи: обстежено 123 хворих віком 45–70 років з АГ, яких розділили на три групи за рівнем ТТГ: група із субклінічним гіпотиреозом (СГ), високонормальним та низьконормальним рівнем ТТГ. Проведено антропометричне дослідження, біохімічний аналіз крові, ліпідограму, ехокардіографію, вимірювання офісного артеріального тиску (АТ), добовий моніторинг АТ (ДМАТ) до та після лікування, а також визначено рівень гормонів щитоподібної залози (ЩЗ) і ТТГ.

Результати дослідження: у пацієнтів із СГ був найгірший контроль АТ як за даними офісного вимірювання, так і за показниками ДМАТ. У них не знизився пульсовий АТ і не виявлено вірогідних змін показників функціонального стану серця. Хворі з АГ і супутнім СГ складають групу, якій слід приділити максимальну увагу щодо контролю АТ і підбору антигіпертензивної терапії. Найкращий контроль АТ досягнуто у хворих з АГ та низьконормальним рівнем ТТГ.

Висновок: функціональний стан ЩЗ справляє суттєвий вплив на якість контролю АТ.

Ключові слова:

артеріальна гіпертензія, антигіпертензивне лікування, рівень тиреотропного гормону, функціональний стан щитоподібної залози.

В структурі хвороб системи кровообігу питома вага артеріальної гіпертензії (АГ) щодо поширеності і захворюваності складає відповідно 46,8 та 41,8%. Адекватно контролюють рівень артеріального тиску (АТ) лише 14% міських і 8% сільських жителів, що обумовлює необхідність підвищення ефективності лікування, яка ґрунтується на детальнішому вивченні чинників, що впливають на

перебіг АГ [3]. В багатьох клінічних дослідженнях підкреслено, що недостатній контроль АТ у пацієнтів пов'язаний з наявністю інших чинників серцево-судинного ризику – ожиріння, гіперхолестеринемії та високого рівня ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) [7]. Причиною підвищення серцево-судинного ризику може бути порушення функції щитоподібної залози (ЩЗ). Знижен-

ня функції ЩЗ діагностують частіше, ніж підвищення (приблизно в 7–10 разів). Розрізняють маніфестний та субклінічний гіпотиреоз (СГ) [1, 2]. СГ – це синдром, критерієм діагностики якого є нормальний рівень вільного тироксину (Т4) на тлі помірно підвищеного рівня тиреотропного гормону (ТТГ) – від 4,01 до 10 мОд/л (норма – 0,4–4 мОд/л) [4]. Визначення рівня ТТГ розглядають як найбільш чутливий тест для оцінки продукції гормонів ЩЗ [2]. Термін «субклінічний» в буквальному розумінні означає відсутність клінічних проявів, що значно утруднює своєчасне виявлення захворювання. Уявлення про субклінічне порушення функції ЩЗ ґрунтується на характері взаємовідносин продукції ТТГ та Т4 за принципом зворотного зв'язку. Між змінами рівнів ТТГ та Т4 є логарифмічна залежність, згідно з якою навіть незначне (в межах нормальних значень) зниження рівня Т4 призводить до значного підвищення вмісту ТТГ. Таким чином, рівень ТТГ більш чутливо відображає функцію ЩЗ та є тестом першого рівня для її дослідження [2, 5]. Відомо, що нормальними є значення ТТГ в межах 0,4–4 мОд/л. У 2002 р. J.G. Hollowell та спів-автори в популяційному дослідженні NHANES III визначили, що у великій вибірці здорових людей (16 533 особи) без захворювань ЩЗ та без антитіл до тканини ЩЗ 95% мають рівень ТТГ 0,4–2 мОд/л, а у 5% обстежених він був у межах 2–4 мОд/л [6]. З огляду на це, науковці висловили думку про зміну референтного діапазону ТТГ та провели багато клінічних досліджень для його визначення (SHIP і HTDS, дослідження в рамках проекту NARIEE тощо, менші дослідження). Але і тепер це питання до кінця не вирішене, дані залишаються суперечливими.

Для сучасної медицини одним з головних завдань є правильний вибір препарату для адекватного контролю АТ у хворих з АГ. Для досягнення цієї мети необхідно враховувати наявність супутніх захворювань, які часто ускладнюють лікування АГ, особливо у хворих похилого віку. Лікарі частіше стали звертати увагу на маніфестну патологію ЩЗ у хворих з АГ і враховувати її, призначаючи лікування. Але наявність субклінічного порушення функції ЩЗ у хворих з АГ залишається найменш розробленим аспектом. Тому ми дослідили ефективність сучасних антигіпертензивних препаратів у хворих на АГ залежно від функціонального стану ЩЗ, зосередившись на аспекті лікування, пов'язаному із впливом на чинники кардіоваскулярного ризику.

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) та сартани (блокатори рецепторів ангіотензину II) вже декілька десятиліть займають провідне місце в лікуванні пацієнтів з АГ. Це обумовлено високою ефективністю препаратів, яка не поступається антигіпертензивним засобам інших класів, широким спектром показань щодо супутніх клінічних станів і порівняно малою кількістю побічних ефектів. Крім того, препарати цих класів мають доведену органопротекторну дію. Представники цих класів раміприл і валсартан були вибрані нами, враховуючи їхню доступність, добру переносимість та незначні побічні дії.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 129 осіб з гіпертонічною хворобою II стадії, АГ 2-го ступеня. Вік хворих в середньому склав $66,08 \pm 8,7$ року (від 45 до 75 років). Тривалість АГ $15,6 \pm 6,2$ року. Після скринінгового обстеження і визначення ТТГ, Т4 вільного та огляду ендокринолога були виключені 6 пацієнтів із гіперфункцією ЩЗ (ТТГ < 0,4 мОд/л). Усі включені в дослідження (123 особи, жінок – 94 (76%), чоловіків – 29 (24%); жінок до 60 років – 26 (27%); після 60 – 68 (73%), чоловіків до 60 років було 6 (21%); після 60 – 23 (79%)) були розподілені на дві групи в залежності від функціонального стану ЩЗ. В першу групу увійшли 16 хворих із супутнім СГ, у другу – 107 хворих без нього. Пацієнти з СГ становили 12,4% від усіх обстежених, що не відрізняється від популяційних даних, які представлені в літературних джерелах. В подальшому пацієнтів другої групи розділили за рівнем ТТГ на дві підгрупи – з високо-нормальним (від 2 до 4 мОд/л) та низько-нормальним (від 0,4 до 2 мОд/л) значенням, в які увійшли 38 та 69 пацієнтів відповідно. Групи були співставні між собою за віком, статтю, тривалістю АГ, вихідним рівнем систолічного АТ (САТ), діастолічного АТ (ДАТ) і частоти серцевих скорочень (ЧСС). Курс лікування в середньому складав 9,5 міс ($\pm 1,5$ міс). Раміприл отримували 59 хворих (6 пацієнтів із СГ, 37 – з низько-нормальним рівнем ТТГ і 16 – з високо-нормальним рівнем ТТГ). Лікування починали з добової дози 5 мг вранці. За відсутності гіпотензивного ефекту на 3–4-й день лікування дозу поступово підвищували до 10 мг/добу. Монотерапія раміприлом була ефективною у 7 (11,8%) хворих. Валсартан отримували 64 хворих: 10 пацієнтів із СГ, 32 – із низько-нормальним (0,4–2 мОд/л) рівнем ТТГ і 22 – з високо-нормальним (2,01–4 мОд/л) рівнем ТТГ. Лікування починали з добової дози 160 мг вранці. За відсутності гіпотензивного ефекту на 3–4-й день лікування дозу поступово підвищували до 320 мг/добу. Валсартан ефективно самостійно знижував АТ у 15 (23,4%) хворих. Після спостереження протягом 2 тиж 75% хворим, у яких після застосування одного з препаратів дослідження не вдалося досягти цільових значень АТ, додатково призначали гідрохлоротіазид у дозі 12,5 мг, β -блокатор бісопролол (36%) або блокатор кальцієвих каналів амлодіпін (15%). Кількість хворих, яким проводили комбіновану терапію, та дози препаратів, що додатково призначали, в групах дослідження не відрізнялися. Враховуючи національні рекомендації з лікування АГ, усім пацієнтам, в яких рівень загального холестерину (ЗХС) та ЛПНЩ був вищим від рекомендованих нормальних значень, проводили терапію аторвастатином у дозі 10–20 мг/добу (середня доза – 13 мг/добу).

На фоні прийому препаратів дослідження загальний стан хворих усіх груп покращився. Відзначено зменшення головного болю, задишки під час фізичного навантаження, відчуття дискомфорту в ділянці серця, підвищення фізичної і розумової працездатності, що спостерігалось звичайно вже до кінця 1-го місяця лікування. В жодній з груп дослідження не було побічних ефектів препаратів, що використовували. Це свідчить про добру переносимість препаратів цих груп у пацієнтів з АГ незалежно від наявно-

сті супутнього захворювання. Проведено такі дослідження: антропометричні (зріст, маса тіла, індекс маси тіла (ІМТ), обсяг талії (ОТ); загальноклінічні, що включали вимірювання АТ за методом М.С. Короткова, ЕКГ у 12 відведеннях, ДМАТ і ехокардіографію (ехоКГ) із розрахунком показників функціонального стану серця (МШП – міжшлуночкова перегородка, іМШП – індекс МШП, КСР – кінцево-сistolічний розмір ЛШ, КДР – кінцево-діастолічний розмір ЛШ, ЗС – задня стінка ЛШ, ЛП – ліве передсердя, КСО – кінцевий систолічний об'єм, КДО – кінцевий діастолічний об'єм, ІКСО – індекс КСО, ІКДО – індекс КДО, ФВ – фракція викиду, ВТС – відносна товщина стінок ЛШ, ІВТС – індекс відносної товщини стінок ЛШ, ММЛШ – маса міокарда лівого шлуночка, дАО – діаметр аорти, ІММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка, Е/А швидкості трансмітрального потоку) та системної гемодинаміки (УО – ударний об'єм, ХОК – хвилинний об'єм крові, ЗПСО – загальний периферичний судинний опір), дуплексне сканування судин ший, УЗД органів черевної порожнини та ШЧЗ, лабораторні дослідження крові та сечі. Окрім загального і біохімічного дослідження крові і ліпідограми визначали рівень ТТГ і гормонів ШЧЗ, креатиніну з розрахунком швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою СКД-ЕРІ та співвідношення альбумін/креатинін у сечі.

Для аналізу результатів дослідження використовували такі статистичні методи: оцінка динаміки за критерієм Вілкоксона, порівняння між групами за препаратом за критерієм Манна – Уїтні. Вибір непараметричних критеріїв ґрунтувався на оцінці характеру розподілу та невеликому числі спостережень. Усі розраховані показники оцінювали (порівнювали) при заданому граничному рівні похибки першого роду (α) не вище 5% ($p < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення

З усіма пацієнтами була обговорена необхідність зміни дієтичного режиму та підвищення фізичної активності, але дотримувались рекомендацій тільки дві пацієнтки, які схудли за рік відповідно на 10 та 12 кг. Наслідком цього стало зниження АТ, що потребувало корекції гіпотензивної терапії до мінімально підтримувальних доз (валсартан з 320 до 80 мг/добу).

Аналіз антропометричних показників (маса тіла, ОТ, ІМТ) показав відсутність будь-яких достовірних змін цих показників, підтвердивши низьку схильність обстежених до модифікації способу життя. Підтверджено, що антигіпертензивна терапія без дотримання дієти та достатньої фізичної активності не сприяє усуненню ожиріння.

Динаміка показників у групі СГ при антигіпертензивному лікуванні

При аналізі динаміки лабораторних показників виявлено, що після лікування в групі СГ була тенденція до зниження рівня ЗХС ($p = 0,1$), показник зменшився на 16,2%, а вміст ЛПНГ, ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ) та індекс атерогенності (ІА) не продемонстрували вірогідного зниження. Маркери функції нирок (креатинін, ШКФ та альбумінурія)

також не мали вірогідного зниження, але й не відзначено їх погіршення.

На фоні лікування цільового АТ ($< 140/90$ мм рт. ст.) досягли лише 4 (25%) пацієнта із 16. За показниками ДМАТ простежувалась така динаміка: САТ в денний, нічний та добовий період в цій групі не мав вірогідних змін. Індекси часу ДАТ в групі СГ достовірно знизились після лікування: вдень – на 29,7%, ($p = 0,05$), вночі – на 30,8% ($p = 0,04$) та за добу – на 30% ($p = 0,05$). З огляду на зниження ДАТ і недостатнє зниження САТ спостерігали тенденцію до підвищення нічного пульсового артеріального тиску (ПАТ) на 10,4% ($p < 0,05$). Варіабельність САТ та ДАТ вдень і вночі не мала вірогідних змін упродовж лікування (табл. 1). За даними ехоКГ в групі СГ вірогідних змін розмірів порожнин або товщини стінок не виявлено.

Таким чином, при супутньому СГ якість контролю АГ є невисокою. АТ залишається підвищеним, а ПАТ навіть

Таблиця 1
Динаміка даних ДМАТ у хворих з АГ та СГ (М $\pm$ SD)

Показники	До лікування	Після лікування	p до/після
САТ день, мм рт. ст.	146,8 $\pm$ 19,2	142,0 $\pm$ 29,5	0,65
ДАТ день, мм рт. ст.	73,9 $\pm$ 2,4	70,3 $\pm$ 5,8	0,71
Варіабельність ЧСС, день	9,3 $\pm$ 3,4	12,6 $\pm$ 6,8	0,60
ЧСС день, уд./хв	64,4 $\pm$ 17,2	70,3 $\pm$ 18,1	0,55
Індекс часу САТ день, %	46,8 $\pm$ 26,6	44,5 $\pm$ 26,4	0,78
Індекс часу ДАТ день, %	24,9 $\pm$ 11,1	17,5 $\pm$ 9,3	0,05*
ПАТ день, мм рт. ст.	64,4 $\pm$ 4,6	70,5 $\pm$ 9,0	0,09 Δ
САТ ніч, мм рт. ст.	127,4 $\pm$ 23,9	126 $\pm$ 26,6	0,92
ДАТ ніч, мм рт. ст.	67,6 $\pm$ 10,8	59,0 $\pm$ 9,3	0,16
ПАТ ніч, мм рт. ст.	58,8 $\pm$ 3,7	69,3 $\pm$ 9,2	0,09 Δ
ЧСС ніч, уд./хв	58,7 $\pm$ 13,8	69,3 $\pm$ 18,5	0,23
Індекс часу САТ ніч, %	45,6 $\pm$ 28,3	41,8 $\pm$ 41,7	0,81
Індекс часу ДАТ ніч, %	26,0 $\pm$ 10,2	18,0 $\pm$ 10,9	0,04*
САТ доба, мм рт. ст.	131,8 $\pm$ 15,0	130,0 $\pm$ 28,9	0,76
ДАТ доба, мм рт. ст.	70,8 $\pm$ 8,5	68,3 $\pm$ 10,2	0,62
ПАТ доба, мм рт. ст.	62,4 $\pm$ 4,2	70,5 $\pm$ 9,1	0,09 Δ
Індекс часу САТ доба, %	49,1 $\pm$ 19,3	48,1 $\pm$ 21,2	0,89
Індекс часу ДАТ доба, %	25,0 $\pm$ 11,3	17,5 $\pm$ 10,8	0,05*
Варіабельність САТ доба	13,2 $\pm$ 3,4	12,8 $\pm$ 3,5	0,82
Варіабельність ДАТ доба	9,5 $\pm$ 2,3	8,8 $\pm$ 4,0	0,60
Добовий індекс САТ, %	10,5 $\pm$ 7,6	10,2 $\pm$ 6,7	0,95
Добовий індекс ДАТ, %	12,9 $\pm$ 9,1	17,5 $\pm$ 7,3	0,37
Ранкове підвищення САТ, мм рт. ст.	54,3 $\pm$ 19,1	44,0 $\pm$ 21,6	0,21

Примітка. Тут і в табл. 2–4: * – різниця статистично значуща ($p < 0,05$) за критерієм Вілкоксона; Δ – тенденція до зміни показника.

підвищується, що в подальшому може негативно відобразитись на частоті серцево-судинних ускладнень.

Динаміка показників у групі з високо нормальним рівнем ТТГ при антигіпертензивному лікуванні

Зміни в групі з високо нормальним рівнем ТТГ характеризувались тенденцією до зниження рівня ЗХС (на 9,7%; $p < 0,08$). Інші показники ліпідограми вірогідних змін не мали. Показники сечовини та креатиніну суттєво не змінилися, оскільки початково не перевищували норму. ШКФ після лікування збільшилась на 8,6% ($p = 0,09$) з тенденцією до зростання. Показники альбумінурії не продемонстрували вірогідного зниження. На фоні лікування цільового АТ ($< 140/90$ мм рт. ст.) досягли 9 пацієнтів.

Показники системної гемодинаміки за даними ДМАТ представлено в табл. 2. В цій групі, на відміну від групи з СГ, АТ характеризувався вірогідним зниженням середньоденних (на 5,9%; $p = 0,04$), середньонічних (на 8,4%; $p = 0,01$) і середньодобових значень САТ (на 6,3%; $p = 0,03$). Індекси часу САТ також мали статистично вірогідне зниження: денний – на 31,4% ($p = 0,02$), нічний – на 28,8% ($p = 0,04$), добовий – на 36,5% ($p = 0,01$). Середні денні, нічні та добові значення ДАТ, а також індекси навантаження ДАТ за ці періоди не мали вірогідного зниження, натомість відзначено вірогідне зниження нічного ПАТ на 12,8% ($p = 0,05$). ПАТ вдень мав тенденцію до зниження (на 9,3%; $p = 0,06$). Ранкове підвищення САТ також вірогідно зменшилось під впливом лікування (на 27,3%; $p = 0,04$).

За даними ехоКГ, в групі з високо нормальним рівнем ТТГ показники розмірів порожнини серця, товщини стінок, систолічної та діастолічної функції міокарда не зазнали вірогідних змін.

Динаміка показників у групі пацієнтів з АГ та низько нормальним рівнем ТТГ при антигіпертензивному лікуванні

У групі пацієнтів з АГ та низько нормальним рівнем ТТГ зазначено таку динаміку досліджуваних показників: за даними ліпідограми виявлено тенденцію до зниження середніх значень ЗХС (на 6,9%; $p = 0,10$), ЛПНЩ (на 8,6%; $p = 0,08$) та ТГ (на 16,7%; $p = 0,10$), а також вірогідне підвищення вмісту ЛПВЩ (на 14,1%; $p = 0,048$). Відсоток пацієнтів цієї групи, які приймали статини, препарати та їхне дозування не відрізнялись від таких в інших групах. Показники креатиніну, сечовини і ШКФ не мали суттєвих змін, тому що початково були в межах норми. На фоні лікування цільового АТ ($< 140/90$ мм рт. ст.) досягли 24 (35%) пацієнта, що було найкращим результатом серед обстежених трьох груп.

Стан системної гемодинаміки за даними ДМАТ в групі з низько нормальним рівнем ТТГ характеризувався тенденцією до зниження денного значення САТ (на 4,0%; $p = 0,09$); середні нічні та добові показники САТ вірогідних змін не зазнали, а індекс часу САТ вночі мав тенденцію до зниження (на 14%; $p = 0,07$). Індекс часу САТ денного також виявив тенденцію до зниження (на 12,5%; $p = 0,09$). Дані представлені в табл. 3. Індекс часу ДАТ

Таблиця 2
Динаміка даних ДМАТ у хворих з АГ та високо нормальним рівнем ТТГ ($M \pm \delta$)

Показники	До лікування	Після лікування	p до/після
САТ день, мм рт. ст.	140,6 $\pm$ 12,4	132,3 $\pm$ 13,4	0,04*
ДАТ день, мм рт. ст.	82,3 $\pm$ 1,4	81,2 $\pm$ 2,7	0,67
Варіабельність ЧСС день	9,6 $\pm$ 3,9	10,6 $\pm$ 4,5	0,45
ЧСС день, уд./хв	61,1 $\pm$ 12,0	54,2 $\pm$ 10,3	0,06 ^Δ
Індекс часу САТ день, %	56,4 $\pm$ 25,2	38,7 $\pm$ 23,7	0,02*
Індекс часу ДАТ день, %	31,4 $\pm$ 15,5	33,0 $\pm$ 15,5	0,84
ПАТ день, мм рт. ст.	59,6 $\pm$ 2,8	51,5 $\pm$ 2,75	0,06 ^Δ
Стандартне відхилення САТ день	17,1 $\pm$ 3,7	15,7 $\pm$ 3,5	0,25
Стандартне відхилення ДАТ день	11,8 $\pm$ 2,4	11,4 $\pm$ 2,2	0,62
САТ ніч, мм рт. ст.	125,6 $\pm$ 14,0	115 $\pm$ 10,2	0,01*
ДАТ ніч, мм рт. ст.	67,6 $\pm$ 9,0	66,0 $\pm$ 8,4	0,56
ПАТ ніч, мм рт. ст.	56,9 $\pm$ 2,5	49,7 $\pm$ 1,5	0,05*
ЧСС ніч, уд./хв	58,7 $\pm$ 12,1	50,7 $\pm$ 5,7	0,02*
Індекс часу САТ ніч, %	55,9 $\pm$ 24,7	39,8 $\pm$ 26,4	0,04*
Індекс часу ДАТ ніч, %	35,3 $\pm$ 18,3	25,7 $\pm$ 15,7	0,12
САТ доба, мм рт. ст.	134,9 $\pm$ 12,3	126,4 $\pm$ 11,6	0,03*
ДАТ доба, мм рт. ст.	75,6 $\pm$ 7,9	75,1 $\pm$ 7,8	0,82
ПАТ доба, мм рт. ст.	58,6 $\pm$ 2,5	52,5 $\pm$ 2,4	0,13
Індекс часу САТ доба, %	59,3 $\pm$ 21,4	39,3 $\pm$ 12,9	0,01*
Індекс часу ДАТ доба, %	31,2 $\pm$ 10,8	30,9 $\pm$ 10,7	0,96
Варіабельність САТ доба	12,7 $\pm$ 4,1	11,2 $\pm$ 3,6	0,24
Варіабельність ДАТ доба	9,5 $\pm$ 3,6	9,1 $\pm$ 3,2	0,72
Добовий індекс САТ, %	10,8 $\pm$ 7,1	13,2 $\pm$ 4,7	0,25
Добовий індекс ДАТ, %	15,8 $\pm$ 9,0	18,8 $\pm$ 6,5	0,24
Ранкове підвищення САТ, мм рт. ст.	50,5 $\pm$ 13,3	36,7 $\pm$ 12,3	0,04*

денного достовірно знизився (на 24,2%; $p = 0,03$), індекс часу ДАТ нічного мав тенденцію до зниження (на 18,8%; $p = 0,09$). Показник ранкового підвищення САТ вірогідно знизився (на 25,6%; $p < 0,002$) і досяг нормальних значень. ПАТ денний знизився на 4,4%, нічний – на 1,7%, а добовий – на 3,7%. Варіабельність ЧСС, САТ та ДАТ не мали вірогідних змін. Середні значення добового індексу САТ і ДАТ були в межах норми (див. табл. 3).

За даними ехоКГ в групі низько нормального рівня ТТГ виявлено достовірне зниження індексу МШП (на 6,6%; $p < 0,04$), що свідчить про початковий регрес гіпертрофії ЛШ, достовірне підвищення співвідношення Е/А (на 33,3%; $p < 0,04$) і покращання діастолічної функції ЛШ. Розміри порожнини серця та показники систолічної функції не мали вірогідних змін (табл. 4).

Таблиця 3
Динаміка даних ДМАТ у хворих з АГ та низько нормальним рівнем ТТГ ($M \pm \delta$)

Показник	До лікування	Після лікування	p до/після
САТ день, мм рт. ст.	143,3 $\pm$ 14,0	137,3 $\pm$ 18,6	0,09 ^Δ
ДАТ день, мм рт. ст.	78,9 $\pm$ 1,5	78,6 $\pm$ 2,5	0,90
Варіабельність ЧСС день	10,0 $\pm$ 4,7	10,2 $\pm$ 6,0	0,86
ЧСС день, уд./хв	65,4 $\pm$ 13,1	64,3 $\pm$ 10,1	0,67
Індекс часу САТ день, %	60,4 $\pm$ 13,4	52,9 $\pm$ 14,3	0,09 ^Δ
Індекс часу ДАТ день, %	31,4 $\pm$ 7,8	23,8 $\pm$ 5,3	0,03*
ПАТ день, мм рт. ст.	65,6 $\pm$ 3,3	63,1 $\pm$ 6,8	0,43
Варіабельність САТ день	17,7 $\pm$ 5,1	16,8 $\pm$ 3,8	0,42
Варіабельність ДАТ день	12,5 $\pm$ 4,8	12,1 $\pm$ 2,9	0,69
САТ ніч, мм рт. ст.	131,3 $\pm$ 16,9	130,3 $\pm$ 17,11	0,79
ДАТ ніч, мм рт. ст.	69,1 $\pm$ 9,8	67,9 $\pm$ 10,3	0,59
ПАТ ніч, мм рт. ст.	63,8 $\pm$ 1,8	62,8 $\pm$ 2,0	0,56
ЧСС ніч, уд./хв	63,4 $\pm$ 14,2	64,2 $\pm$ 12,6	0,80
Індекс часу САТ ніч, %	59,2 $\pm$ 17,0	50,17 $\pm$ 5,8	0,07 ^Δ
Індекс часу ДАТ ніч, %	38,3 $\pm$ 10,9	31,1 $\pm$ 11,9	0,09 ^Δ
САТ доба, мм рт. ст.	139,0 $\pm$ 14,4	135,4 $\pm$ 14,2	0,44
ДАТ доба, мм рт. ст.	76,6 $\pm$ 11,9	76,2 $\pm$ 10,1	0,59
ПАТ доба, мм рт. ст.	64,4 $\pm$ 2,0	59,2 $\pm$ 1,7	0,63
Індекс часу САТ доба, %	64,1 $\pm$ 20,8	60,0 $\pm$ 27,0	0,59
Індекс часу ДАТ доба, %	32,9 $\pm$ 15,8	26,9 $\pm$ 14,9	0,14
Варіабельність САТ доба	14,3 $\pm$ 7,5	12,0 $\pm$ 5,1	0,15
Варіабельність ДАТ доба	11,1 $\pm$ 7,3	10,3 $\pm$ 5,7	0,62
Добовий індекс САТ, %	8,6 $\pm$ 7,9	8,7 $\pm$ 7,4	0,95
Добовий індекс ДАТ, %	13,0 $\pm$ 7,2	13,1 $\pm$ 6,6	0,93
Ранкове підвищення САТ, мм рт. ст.	44,9 $\pm$ 16,3	33,4 $\pm$ 13,9	0,002*

Висновки

1. У пацієнтів групи СГ після проведеного лікування виявлено найменші зміни. Зафіксовано менший відсоток зниження показників ДМАТ: недостатньо знизились показники САТ, а внаслідок зниження показників ДАТ відзначено підвищення ПАТ, що є прогностично несприятливою ознакою. Також не простежувалось вірогідних змін іММЛШ та ВТС, що є значущим чинником серцево-судинного ризику. Хворі з АГ і супутнім СГ складають групу, якій слід приділити максимальну увагу щодо контролю АТ і підбору антигіпертензивної терапії.

2. У групі з високо нормальним рівнем ТТГ досягнуто кращих результатів лікування порівняно з такими в групі СГ. Виявлено вірогідне зниження всіх показників САТ і тенденцію до зниження ДАТ та ПАТ. Але суттєвого покращання структурних показників серця не відбулось.

Таблиця 4
Динаміка даних ехоКГ у хворих з АГ та низько нормальним рівнем ТТГ ($M \pm \delta$)

Показник	До лікування	Після лікування	p до/після
КДР, см	5,1 $\pm$ 0,4	5,0 $\pm$ 0,42	0,79
КСР, см	3,31 $\pm$ 0,6	3,3 $\pm$ 0,5	0,26
КДО, мл	126,7 $\pm$ 29,1	124,8 $\pm$ 26,5	0,73
КСО, мл	49,1 $\pm$ 20,6	49,0 $\pm$ 17,4	0,98
МШП, см	1,21 $\pm$ 0,1	1,13 $\pm$ 0,2	0,05*
ЗС, см	1,02 $\pm$ 0,2	1,01 $\pm$ 0,3	0,94
дАО, см	3,2 $\pm$ 0,5	3,2 $\pm$ 0,4	0,85
іММЛШ, г/см ²	213,4 $\pm$ 90,1	210,3 $\pm$ 74,5	0,77
УО, мл	76,4 $\pm$ 15,4	75,4 $\pm$ 14,6	0,66
Е/А, від. од.	0,9 $\pm$ 0,2	1,2 $\pm$ 0,2	0,04*

3. У групі з низько нормальним ТТГ простежувалось не таке вагоме зниження показників АТ, як в групі з високо нормальним рівнем ТТГ, але вірогідно підвищився рівень ЛПВЩ, виявлено тенденцію до зниження середніх значень ЗХС та ЛПНЩ (що вказує на більш високу ефективність статинів саме в цій групі). Також знизились показники ранкового підвищення АТ і вірогідно зменшилися іММЛШ та показник Е/А, що має позитивне прогностичне значення. З огляду на вищевикладене, можна зробити висновок, що ця група найкраще реагувала на проведене лікування.

Список літератури

- Браверман Л.И. Болезни щитовидной железы / Л.И. Браверман. – М.: Медицина, 2000. – 432 с.
- Левченко И.А. Субклинический гипотиреоз / И.А. Левченко, В.В. Фадеев // Проблемы эндокринологии. – 2002. – № 2. – С. 13–22.
- НАМН України, ДУ «Національний науковий центр Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема (Аналітично-статистичний посібник). – К., 2014. – 279 с.
- Паньків В.І. Синдром гіпотиреозу / В.І. Паньків // Международный эндокринологический журнал. – 2012. – № 5 (45). – С. 123–145.
- Пирс С. Субклинический гипотиреоз: практические рекомендации (перевод В.В. Фадеева) / С. Пирс, С. Разви // Thyroid international. – 2012. – № 1. – С. 3–9.
- Hollowell J.G. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) / J.G. Hollowell, N.W. Staehling, W.D. Flanders [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metabol. – 2002. – Vol. 87. – P. 489–499.
- Park S.B. The relation of thyroid function to components of the metabolic syndrome in Korean men and women / S.B. Park, H.C. Choi, N.S. Joo // J. Korean Med. Sci. – 2011. – Vol. 26. – P. 540–545.

Особенности влияния антигипертензивной терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и сартанами на показатели системной и интракардиальной гемодинамики и функционального состояния сердца в зависимости от уровня тиреотропного гормона у больных с артериальной гипертензией

В.Ю. Приходько, Е.А. Кононенко

РЕЗЮМЕ. Цель работы – установить зависимость эффективности антигипертензивного лечения валсартаном и рамиприлом у больных с артериальной гипертензией (АГ) от уровня тиреотропного гормона (ТТГ).

Материалы и методы: обследованы 123 больных в возрасте 45–70 лет с АГ, которых разделили на три группы в зависимости от уровня ТТГ: группа с субклиническим гипотиреозом (СГ), высококонормальным и низконормальным уровнем ТТГ. Проведены антропометрическое исследование, биохимический анализ крови, липидограмма, эхокардиография, суточное мониторирование АД (СМАД) до и после лечения, выполнено измерение офисного АД, а также определен уровень гормонов щитовидной железы (ЩЖ) и ТТГ.

Результаты исследования: у пациентов с СГ был худший контроль АД как по данным офисного измерения, так и по показателям СМАД. У них не снижалось пульсовое АД и не выявлено достоверных изменений показателей функционального состояния сердца. Больные с АГ и сопутствующим СГ составляют группу, которой следует уделить максимальное внимание в отношении контроля АД и подбора антигипертензивного лечения. Лучший контроль АД был достигнут у больных с АГ и низконормальным уровнем ТТГ.

Вывод: функциональное состояние ЩЖ влияет на качество контроля АД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивное лечение, уровень тиреотропного гормона, функциональное состояние щитовидной железы.

Influence of antihypertensive treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors and sartans on systemic and intracardial hemodynamics and functional state of the heart depending on the level of thyroid stimulating hormone in hypertensives

V.Yu. Prikhodko, E.A. Kononenko

SUMMARY. The goal was to determine dependence between the effectiveness of antihypertensive treatment with valsartan and ramipril, and functional state of thyroid.

Methods: 123 patients with arterial hypertension were examined and divided into three groups according to the level of thyroid stimulating hormone (TSH): group with subclinical hypothyroidism, groups with high-normal and low-normal levels of TSH. Anthropometric, blood chemistry, levels of thyroid hormones, TSH, echocardiography, ambulatory blood pressure monitoring, office blood pressure (BP) measurement were performed.

Results and discussion. It was found that the functional state of the thyroid affects the quality of blood pressure control: the worst BP control (according to the office BP measurement and ambulatory blood pressure monitoring) was found in patients with subclinical hypothyroidism, pulse blood pressure didn't reduce in this group. The best blood pressure control was in patients with hypertension and low-normal TSH levels.

Conclusion. Functional state of thyroid has an influence on the quality of AP control.

Key words: hypertension, antihypertensive treatment, thyroid function, levels of thyroid stimulating hormone.

Адреса для листування:

Олена Анатоліївна Кононенко

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

04114, Київ, вул. Вишгородська, 67

УДК 616.24-007.63-053.9-08:615.825:612.13/17

Э.О. Асанов

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

Влияние дыхательных тренировок с положительным давлением в конце выдоха на состояние сердечно-сосудистой системы у людей пожилого возраста с хроническим обструктивным заболеванием легких

АННОТАЦИЯ

В пожилом возрасте у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) снижается эффективность функционирования сердечно-сосудистой системы. Медикаментозные схемы лечения не всегда эффективны и часто вызывают развитие побочных реакций.

Цель работы – оценить влияние курсового применения дыхательных тренировок с РЕЕР на функционирование сердечно-сосудистой системы у пожилых пациентов с ХОЗЛ.

Материалы и методы. Обследованы 17 пожилых больных с ХОЗЛ и 15 практически здоровых пожилых людей. Определяли ЧСС, САД, SpO₂, УО, МОК, ОПСС, АВРС. Курс тренировок состоял из 10 сеансов, каждый сеанс включал в себя 15-минутное дыхание с РЕЕР 5 см вод. ст.

Результаты и обсуждение. Использование дыхательных тренировок с РЕЕР у пожилых больных с ХОЗЛ приводит к повышению сердечного выброса, уменьшению периферического сосудистого сопротивления, снижению систолического АД, симпатической активности ВНС и повышению SpO₂.

Выводы. Дыхательные тренировки с РЕЕР способствуют улучшению регуляции сосудистого тонуса и повышению эффективности функционирования сердечно-сосудистой системы у пожилых людей с ХОЗЛ.

Ключевые слова:

ХОЗЛ, сердечно-сосудистая система, старение, дыхательные тренировки с положительным давлением в конце выдоха.

Как известно, хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) является одной из ведущих причин смертности во всем мире [1, 5, 8]. Ожидается, что к 2020 г. ХОЗЛ будет занимать третье место в структуре причин смертности и пятое место среди причин нетрудоспособности [5, 8]. Смертность вследствие ХОЗЛ растет быстрее смертности от сердечно-сосудистой патологии [5, 8].

ХОЗЛ является одним из основных патологических процессов, способствующих ускоренному старению, развитию легочной недостаточности, инвалидизации и преждевременной смерти людей пожилого возраста [3, 6, 13]. Как известно, ведущим звеном патогенеза при ХОЗЛ является прогрессирующая бронхиальная обструкция, которая приводит к нарушениям газообмена и развитию

артериальной гипоксемии и тканевой гипоксии [1, 5, 8]. У больных пожилого возраста артериальная гипоксия и тканевая гипоксия, которые развились вследствие ХОЗЛ, наслаиваются на возрастные нарушения газообмена [3, 13, 14]. Это приводит к снижению эффективности функционирования всего организма, в частности сердечно-сосудистой системы, у пожилых больных с ХОЗЛ [3, 13, 14]. Исходя из этого, становится понятной тяжесть и сложность лечения пациентов пожилого возраста с ХОЗЛ.

Основная задача терапии при ХОЗЛ – уменьшение проявлений симптомов заболевания, улучшение общего уровня здоровья и качества жизни [5, 9]. Цели терапии достигаются воздействием на ведущий патофизиологический механизм развития ХОЗЛ – бронхиальную

обструкцию [1, 5, 9]. В то же время коррекция состояния сердечно-сосудистой системы – одного из звеньев кислородтранспортной системы организма – является не менее важным объектом терапии больных с ХОЗЛ.

Применение традиционных медикаментозных схем лечения бронхиальной обструкции не всегда эффективно и зачастую сопряжено с развитием побочных реакций, особенно у пожилых больных [3]. Все это требует разработки новых немедикаментозных подходов терапии бронхиальной обструкции у пожилых больных. Одним из таких перспективных методов лечения является применение дыхательных тренировок с положительным давлением в конце выдоха (positive end-expiratory pressure – РЕЕР) [4, 11, 15]. При РЕЕР выдох происходит через сопротивление, вдох осуществляется свободно, без сопротивления. Физиологической основой положительного влияния дыхания с сопротивлением выдоху является препятствие раннему экспираторному закрытию дыхательных путей, в результате чего расправляются и вовлекаются в газообмен нефункционирующие альвеолы [2, 4, 15]. С одной стороны, это ведет к увеличению эффективности вентиляции альвеол, способствует улучшению сопряжения вентиляции и перфузии и повышает эффективность легочного газообмена, в результате чего повышается оксигенация крови и улучшается кислородное обеспечение органов и систем организма [2, 4, 9]. С другой стороны, имеются данные о положительном влиянии дыхательных тренировок с РЕЕР на функционирование сердечно-сосудистой системы [11, 12].

Отметим, что влияние дыхательных тренировок с РЕЕР на состояние сердечно-сосудистой системы у пожилых больных с ХОЗЛ ранее не изучалось.

Цель работы – оценить влияние курсового применения дыхательных тренировок с положительным давлением в конце выдоха на функционирование сердечно-сосудистой системы у пожилых больных с ХОЗЛ.

Материалы и методы исследования

Обследованы 17 больных пожилого возраста с ХОЗЛ I–II ст. в период ремиссии обострения, с давностью заболевания от 8 до 24 лет. Тип и степень выраженности нарушений вентиляционной функции легких оценивали по показателям спирографии и кривой «поток – объем» форсированного выдоха на аппарате «Spirobank» (Mir, Италия). Участие в исследовании было добровольным, все пациенты получили подробную информацию об исследовании и подписали информированное согласие. Группу сравнения составили 15 практически здоровых пожилых людей.

До и после курса дыхательных тренировок с РЕЕР у обследуемых людей определяли показатели, отражающие состояние сердечно-сосудистой системы. Частоту сердечных сокращений (ЧСС), систолическое артериальное давление (САД), сатурацию крови (SpO_2) регистрировали с помощью монитора «ЮМ-300» («ЮТАС», Украина). Ударный объем (УО), минутный объем кровообращения (МОК), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) определяли методом тетраполярной реографии на аппарате «Медиана-1».

Регуляцию вегетативной нервной системы (ВНС) изучали методом анализа variability ритма сердца (ВРС) с помощью монитора фирмы «ЮТАС» в соответствии с международными стандартами [10]. Для анализа волновой структуры сердечного ритма использовали метод расчета спектра мощности, базирующийся на быстрой преобразовании Фурье. Мощность компонентов сердечного ритма рассчитывали в двух диапазонах частот: 0,15–0,4 Гц (высокочастотные колебания, HF) и 0,04–0,15 Гц (низкочастотные колебания, LF), а также определяли симпатовагальный индекс (LF/HF).

Курс тренировок состоял из 10 сеансов, каждый сеанс включал в себя 15-минутное дыхание с РЕЕР 5 см вод. ст. для пожилых людей с ХОЗЛ. Дыхательные тренировки с РЕЕР проводили с помощью дыхательного тренажера «Threshold PEP» (Германия). При выборе уровня сопротивления выдоху для проведения дыхательных тренировок исходили из результатов ранее проведенных нами исследований [12]. В этих исследованиях оценивалось влияние дыхания с положительным давлением на выдохе на состояние кардиореспираторной системы у пожилых людей с физиологическим и ускоренным старением дыхательной системы [12]. Было выявлено, что для пожилых людей с физиологическим старением дыхательной системы наиболее оптимальным является дыхание с сопротивлением выдоху 10 см вод. ст., а для пожилых людей с ускоренным старением дыхательной системы – 5 см вод. ст. [12] Учитывая, что ускоренное старение дыхательной системы является моделью ХОЗЛ, при проведении дыхательных тренировок у пожилых больных с ХОЗЛ использовали уровень сопротивления выдоху 5 см вод. ст.

На протяжении исследования у больных с ХОЗЛ допускалось использование ингаляторного β_2 -агониста короткого действия сальбутамола как препарата неотложной помощи при необходимости облегчения симптомов ХОЗЛ.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft, USA). Рассчитывались средние значения показателей (M) и их ошибки (m). 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

У больных пожилого возраста с ХОЗЛ, как показали результаты проведенных исследований, усугубляется артериальная гипоксемия по сравнению с пожилыми здоровыми людьми. Доказательством этого является снижение SpO_2 у больных пожилого возраста с ХОЗЛ (рисунок). В то же время известно, что достаточное кислородное обеспечение является определяющим фактором эффективного функционирования сердечно-сосудистой системы. Развитие артериальной гипоксемии и тканевой гипоксии при ХОЗЛ оказывает негативное влияние на сердечно-сосудистую систему. Это приводит к напряжен-

ному функціонуванню серцево-судинної системи у больных с ХОЗЛ і клінічно може проявлятися тахікардією, різними порушеннями ритму, нестабільністю АД [7]. Патологічні зміни серцево-судинної системи усугубляються віковими гіпоксическими зсувами у таких больных [6, 7].

Аналіз проведених досліджень виявив зниження ефективності функціонування серцево-судинної системи у обстежених нами похилих больных с ХОЗЛ. Це проявлялось зниженням у них УО і МОК, незважаючи на компенсаторне збільшення ЧСС (табл. 1). Також у похилих больных с ХОЗЛ відмічалось незначительне підвищення систолічного АД по порівнянню з похилими здоровими людьми (см. табл. 1).

Таблиця 1
Влияние дыхательных тренировок с РЕЕР на состояние центральной и периферической гемодинамики у похилих здоровых людей и похилих больных с ХОЗЛ, М±m

Показатель	Похилые здоровые, исходное состояние	Похилые больные с ХОЗЛ, исходное состояние	Похилые больные с ХОЗЛ, сдвиги после тренировок
УО, л	0,063±0,003	0,063±0,005	0,009±0,004
МОК, л/мин	4,42±0,31	5,16±0,25*	1,06±0,18**
САД, мм рт. ст.	140,8±4,2	144,8±5,3	-9,2±3,8**
ЧСС, мин ⁻¹	70,3±3,3	83,5±3,1*	2,3±2,5
ОПСС, кПа*с/л	211,5±6,7	214,7±9,8	-20,2±5,2**

Примечания. Здесь и в табл. 2: * – различия достоверны по сравнению с похилими здоровыми, $p<0,05$; ** – достоверность сдвига под влиянием тренировок, $p<0,05$.

Важная роль в регуляции деятельности серцево-судинної системи належить ВНС [10]. У больных с ХОЗЛ парасимпатический контроль является доминирующим [7]. Действительно, проведенные исследования выявили преобладание вагусных влияний на сердце у пациентов с ХОЗЛ по сравнению с похилими здоровыми людьми. Так, у больных похилого возраста с ХОЗЛ по сравнению с группой сравнения было выявлено повышение HF – показателя, отражающего парасимпатическую активность, а также снижение симпатовагального индекса (табл. 2).

Дыхательные тренировки с РЕЕР оказывали благоприятное воздействие на функцию серцево-судинної системи у похилих больных с ХОЗЛ (см. табл. 1). Под влиянием дыхательных тренировок с РЕЕР у них отмечалось статистически значимое повышение МОК – интегрального показателя центральной гемодинамики, отражающего деятельность серцево-судинної системи. Причем, происходило это за счет повышения УО. Наряду с повышением сердечного выброса, дыхательные тренировки с РЕЕР у похилих людей с ХОЗЛ приводили к улучшению периферического сосудистого кровообращения. Об этом свидетельствовало достоверное снижение у них ОПСС (см. табл. 1). Курсовое использование дыхательных тренировок с РЕЕР также приводило к снижению САД у таких больных (см. табл. 1).

Таблиця 2
Влияние дыхательных тренировок с РЕЕР на активность вегетативной нервной системы у похилих здоровых людей и похилих больных с ХОЗЛ, М±m

Показатель	Похилые здоровые, исходное состояние	Похилые больные с ХОЗЛ, исходное состояние	Похилые больные с ХОЗЛ, сдвиги после тренировок
LF, мс ²	237±33	277±47	-24±9
HF, мс ²	181±32	325±35*	-41±10**
LF/HF	1,31±0,12	0,85±0,10*	0,11±0,04**

Нормализация АД, снижение ОПСС у похилих больных с ХОЗЛ свидетельствует об улучшении у них регуляции сосудистого тонуса после дыхательных тренировок. Это может быть связано с изменением активности симпатического отдела ВНС. Действительно, исследования показали, что под влиянием дыхательных тренировок с РЕЕР у обстежених больных снижалась активность симпатического отдела ВНС, о чем свидетельствует снижение симпатовагального индекса (см. табл. 2).

Улучшение регуляции сосудистого тонуса и повышение эффективности функционирования серцево-судинної системи у похилих больных с ХОЗЛ после курсового применения дыхательных тренировок с РЕЕР обусловлено также улучшением функции эндотелия за счет повышения оксигенации крови и кислородного обеспечения организма. Об этом свидетельствует повышение SpO₂ у обстежених больных с ХОЗЛ после применения дыхательных тренировок (см. рисунок).

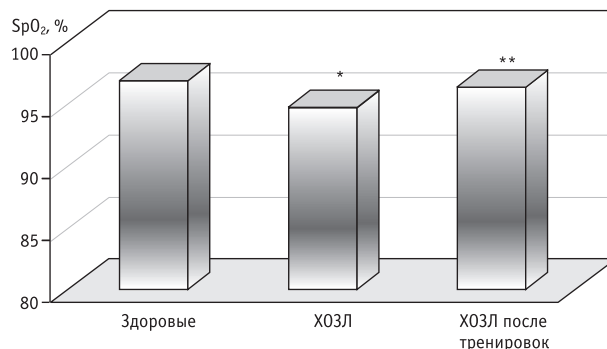


Рисунок. Влияние дыхательных тренировок с РЕЕР на SpO₂ у похилих больных с ХОЗЛ. Примечания: * – различия достоверны по сравнению с похилими здоровыми, $p<0,05$; ** – достоверность сдвига под влиянием дыхательных тренировок с РЕЕР, $p<0,05$.

Таким образом, проведенные исследования позволяют сделать следующие выводы.

1. Дыхательные тренировки с РЕЕР приводят к улучшению регуляции сосудистого тонуса и повышению эффективности функционирования серцево-судинної системи у похилих людей с ХОЗЛ.

2. Положительное влияние дыхательных тренировок с РЕЕР на серцево-судинную систему у похилих больных с ХОЗЛ обусловлено их нормализующим действием на регуляцию ВНС, улучшением оксигенации крови в легких и повышением кислородного обеспечения организма.

3. Дыхательные тренировки с РЕЕР могут применяться у пожилых больных с ХОЗЛ для повышения эффективности функционирования сердечно-сосудистой системы.

Список литературы

1. Гаврисюк В.К. Принципы терапии больных с осложнениями ХОЗЛ [Текст] / В.К. Гаврисюк // Укр. пульмонол. журн. – 2011. – № 2. – С. 10–12.
2. Зильбер А.П. Этюды респираторной медицины [Текст] / А.П. Зильбер. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 792 с.
3. Коркушко О.В. Возрастные изменения дыхательной системы при старении и их роль в развитии бронхолегочной патологии [Текст] / О.В. Коркушко, Д.Ф. Чеботарев, Н.Д. Чеботарев // Укр. пульмонол. журн. – 2005. – № 3 (додаток). – С. 35–41.
4. Путиенко Ж.Е. Эффективность применения положительного давления в конце выдоха в коррекции легочной вентиляции у больных бронхиальной астмой и хроническим обструктивным бронхитом [Текст] / Ж.Е. Путиенко // Укр. пульмонол. журн. – 1999. – № 2. – С. 42–44.
5. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care: NICE clinical guideline. Update: June 2010 / National Institute for Health and Clinical Excellence. Available at: www.nice.org.uk
6. Dyer C. The interaction of ageing and lung disease [Text] / C. Dyer // Chron. Respir. Dis. – 2012. – Vol. 9, № 1. – P. 63–67.
7. Gibson G.J. Chronic obstructive pulmonary disease: investigations and assessment of severity [Text] / G.J. Gibson, W. MacNee // Eur. Respir. Mon. – 2006. – Vol. 38. – P. 24–40.
8. Global Strategy for Diagnosis, Management, and prevention of COPD (revised 2015) / Available at: www.goldcopd.org
9. Halter J.M. Positive end-expiratory pressure after a recruitment maneuver prevents both alveolar collapse and recruitment/derecruitment [Text] / J.M. Halter, J.M. Steinberg, H.J. Schiller et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 167. – P. 1620–1626.
10. Heart rate variability. Standard of measurement, physiological, and clinical use [Text] / Task Force of European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology // Europ. Heart J. – 1996. – Vol. 17. – P. 354–381.
11. High levels of PEEP may improve survival in acute respiratory distress syndrome: A meta-analysis [Text] / Y. Oba, D.M. Thameem, T. Zaza // Respir Med. – 2009. – Vol. 103. – P. 1174–1181.
12. Korkushko O.V. Effect of Positive End-Expiratory Pressure on Pulmonary Gas Exchange in the Elderly with Accelerated Aging [Text] / O.V. Korkushko, E.O. Asanov, I.A. Dyba // International Journal of Physiology and Pathophysiology. – 2012. – Vol. 3 (3). – P. 18–41.
13. Miller M.R. Structural and physiological age-associated changes in aging lungs [Text] / M.R. Miller // Semin. Respir. Crit Care Med. – 2010. – Vol. 31. – P. 521–527.
14. Pride N.B. Ageing and changes in lung mechanics [Text] / N.B. Pride // Eur. Respir. J. – 2005. – Vol. 26, № 4. – P. 563–565.
15. The use of positive end-expiratory pressure in mechanical ventilation [Text] / P. Acosta, E. Santisbon, J. Varon // Crit. Care Clinics. – 2007. – Vol. 23. – P. 428–535.

Вплив дихальних тренувань з позитивним тиском наприкінці видиху на стан серцево-судинної системи у пацієнтів похилого віку з хронічним обструктивним захворюванням легень

Е.О. Асанов

РЕЗЮМЕ. У пацієнтів літнього віку з обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) знижується ефективність функціонування серцево-судинної системи. Медикаментозні схеми лікування не завжди ефективні і часто спричиняють розвиток побічних реакцій.

Мета роботи – оцінити вплив курсового застосування дихальних тренувань з РЕЕР на функціонування серцево-судинної системи у хворих літнього віку з ХОЗЛ.

Матеріали та методи. Обстежено 17 хворих літнього віку з ХОЗЛ і 15 практично здорових осіб похилого віку. Визначали ЧСС, САД, SpO₂, УО, ХОК, ЗПОС, АВРС. Курс тренувань складався з 10 сеансів, кожен сеанс включав 15-хвилинне дихання з РЕЕР 5 см вод. ст.

Результати та обговорення. Використання дихальних тренувань з РЕЕР у хворих літнього віку з ХОЗЛ сприяє підвищенню серцевого викиду, зменшенню периферичного судинного опору, зниженню систолічного артеріального тиску, симпатичної активності ВНС та підвищенню SpO₂.

Висновки. Дихальні тренування з РЕЕР приводять до поліпшення регуляції судинного тонуусу і підвищення ефективності функціонування серцево-судинної системи у хворих літнього віку з ХОЗЛ.

Ключові слова: ХОЗЛ, серцево-судинна система, старіння, дихальні тренування з позитивним тиском наприкінці видиху.

Influence breathing exercises with positive end expiratory pressure on the cardiovascular system in older people with chronic obstructive pulmonary disease

E.O. Asanov

SUMMARY. In elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) reduces the effectiveness of functioning of the cardiovascular system. Medication regimen is not always effective and often cause adverse reactions.

Aim. Assess the impact of a course of respiratory training with PEEP on the functioning of the cardiovascular system in elderly patients with COPD.

Materials and methods. A total of 17 elderly patients with COPD and 15 healthy elderly. Determined HR, SBP, SpO₂, stroke volume of blood circulation, minute volume of blood circulation, HRV. Training course consisted of 10 sessions, each session included a 15 minute breathing with PEEP of 5 cm of water.

Results and discussion. The use of breathing exercises with PEEP in elderly patients with COPD leads to an increase in cardiac output, a decrease in peripheral vascular resistance, systolic blood pressure, decrease in sympathetic activity and an increase in ANS SpO₂.

Conclusions. Breathing exercise with PEEP resulted in improved regulation of vascular tone and improve the functioning of the cardiovascular system in elderly people with COPD.

Key words: COPD, cardiovascular system, aging, respiratory exercises with positive end-expiratory pressure.

Адрес для переписки:

Эрвин Османович Асанов

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

04114, Киев, ул. Вышгородская, 67

НОВИНИ

Значимость процессов механотрансдукции в развитии гипертрофии миокарда и сердечной недостаточности

Кардиомиоциты имеют внутреннюю способность воспринимать и реагировать на изменения механического воздействия. Этот физиологический механизм обозначается как процесс механотрансдукции. В сердце процесс механотрансдукции заключается в конвертации механического стимула в биохимические реакции, обеспечивающие изменения структуры и функции миокарда. Механизм механотрансдукции обеспечивает адаптивный компенсаторный эффект в ответ на увеличение нагрузки на миокард. Однако в условиях длительных или чрезмерных нагрузок процесс ремоделирования может приобретать дисадаптивный характер, что приводит к нарушению физиологических функций сердца, развитию патологической гипертрофии миокарда и сердечной недостаточности.

Механизмы реализации механотрансдукции во многом остаются малоизученными, но результаты исследований последних лет указывают, что на первоначальном этапе процесса механотрансдукции важную роль играют специфические протеиновые комплексы. Эти протеины активируют дальнейший сигнальный путь, в результате которого происходят изменения цитоскелета, структур сарколеммы и вставочных дисков.

R.C. Lyon et al., Circ Res. 2015

Использование мезенхимальных стволовых клеток в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы

Несмотря на значительные достижения в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, они остаются основной причиной смертности в развитых странах. В последние 15 лет существенно возрос интерес к использованию стволовых клеток и их предшественников для лечения хронических заболеваний различных органов.

Изучается использование различных типов клеток, но в наибольшей степени исследовано влияние мезенхимальных стволовых клеток взрослых лиц. Предварительные результаты клинических исследований указывают на возможность развития репаративных и регенеративных процессов в сердечной ткани при использовании мезенхимальных стволовых клеток. Установлена способность мезенхимальных стволовых клеток к дифференциации в мезодермальную и немезодермальную ткани. Отмечается иммуномодулирующий эффект мезенхимальных стволовых клеток и их ключевая роль в поддержании и замещении эндогенных стволовых клеток. В то же время для подтверждения клинической эффективности использования стволовых клеток для лечения сердечно-сосудистых заболеваний необходимы проведение широких эпидемиологических исследований и разработка четких критериев эффективности такого лечения.

Karantalis V., Hare J.M. Circ Res., 2015

УДК 611.018.74:616.12-009.72

В.К. Сєркова, В.О. Романова

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Показники вазорегулювальної функції ендотелію у хворих на мікроvasкулярну стенокардію

АНОТАЦІЯ

Мета – вивчити вазорегулювальну функцію ендотелію у хворих на мікроvasкулярну стенокардію.

Матеріал і методи. Оцінено діагностичне та прогностичне значення порушення вазорегулювальної функції ендотелію у 35 хворих на мікроvasкулярну стенокардію (МВС), діагноз якої ґрунтувався на європейських рекомендаціях 2013 р. Критеріями дисфункції ендотелію були зниження показників ендотеліозалежної та ендотеліїнезалежної вазодилатації та підвищення рівня ендотеліну-1.

Результати. У 74,3% хворих на МВС за даними проби з реактивною гіперемією виявлено порушення як вазоконстрикторної, так і вазодилатуючої функції ендотелію, що супроводжувалось змінами біохімічного критерію вазоконстрикторної функції ендотелію – ендотеліну-1, рівень якого зростає при збільшенні тяжкості захворювання і має прогностичне значення.

Висновок. Вивчення функції ендотелію у хворих на МВС дозволить детальніше оцінити роль дисфункції ендотелію в механізмі розвитку МВС і визначити її діагностичне та прогностичне значення.

Ключові слова:

мікроvasкулярна стенокардія, дисфункція ендотелію, ендотелін-1.

У значної частини хворих на стенокардію (приблизно у 50% жінок і у 20% чоловіків) за даними коронароангіографії (КАГ) не виявляють атеросклероз епікардіальних артерій, що може свідчити про порушення функції мікросудин [6, 11]. Дані дослідження WISE продемонстрували 2,5% щорічний ризик розвитку несприятливих серцево-судинних подій у хворих цієї групи, включаючи смерть, інфаркт міокарда (ІМ), інсульт і серцеву недостатність [12]. Результати 20-річного спостереження за 17 435 хворими в Данії з незмінними коронарними артеріями (КА), але з клінічними проявами стенокардії показали 52% підвищення ризику великих серцево-судинних подій (серцево-судинна смертність, госпіталізація з приводу ІМ, серцевої недостатності, інсульту) і 29% підвищення ризику загальної смертності. Ішемію міокарда зазвичай підтверджують результати навантажувальних тестів, в якості яких використовують велоергометрію (ВЕМ), тредміл-тест або 24-годинне холтеровське моніторування (ХМ) ЕКГ шляхом виявлення горизонтальної депресії сегмента ST більш ніж на 1 мм від точки J на ЕКГ. Для хворих з мікроvasкулярною стенокардією (МВС) характерні низька відтворюваність ішемічних змін на ЕКГ під час проведення навантажувальних тестів і практично відсутність можливості виявити зони гіпокінезу за

даними стрес-ехокардіографії (ехоКГ), що обумовлено розвитком субендокардіальної ішемії внаслідок спазму інтраміокардіальних судин, на відміну від хворих з обструктивним атеросклерозом епікардіальних артерій, відповідною трансмуральною ішемією і систолічною дисфункцією міокарда [1].

Механізми виникнення МВС дотепер залишаються недостатньо з'ясованими. Вважають, що МВС виникає внаслідок дисфункції коронарних мікросудин діаметром <500 мкм, яку визначають як аномальну відповідь коронарної мікроциркуляції на вазоконстрикторні і вазодилатуючі стимули. В якості причин мікросудинної дисфункції обговорюють порушення функції ендотелію, гіперреактивність гладких клітин і підвищену активність симпатичної нервової системи [8, 10]. До виникнення дисфункції ендотелію коронарних артерій з подальшим розвитком МВС також можуть призводити традиційні чинники ризику атеросклерозу, такі як дисліпідемія, куріння, ожиріння і порушення вуглеводного обміну [13]. Однак на сьогодні роль дисфункції ендотелію в розвитку МВС залишається недостатньо з'ясованою.

Мета дослідження – оцінити діагностичне та прогностичне значення порушення вазорегулювальної функції ендотелію у хворих на МВС.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено в динаміці 35 пацієнтів (16 чоловіків і 19 жінок) віком від 39 до 69 років з МВС. У 15 пацієнтів клінічна картина відповідала II, а 20 – III функціональному класу (ФК) стабільної стенокардії. Згідно з європейськими рекомендаціями [9] діагноз МВС встановлювали за наявності тріади ознак:

1) типова стенокардія, зумовлена навантаженням (у комбінації або за відсутності стенокардії спокою і задишки). Напади стенокардії виникали від 2 до 8 разів на тиждень і при цьому мали стабільний характер;

2) наявність ознак ішемії міокарда за даними ЕКГ, ХМ ЕКГ, стрес-тестів за відсутності інших захворювань серцево-судинної системи;

3) незмінні або малозмінні КА (стенози <50%).

Перелік діагностичних досліджень охоплював оцінку синдрому стенокардії, наявність перенесеного ІМ, результати ЕКГ в спокої, дані ХМ ЕКГ, ВЕМ, ехоКГ і коронарографії. Проводили зіставлення ішемічних змін на ЕКГ і результатів ехоКГ. При наявності ішемічних змін на ЕКГ за даними ехоКГ у хворих з МВС були відсутні зони гіпокінезії, що може бути обумовлено невеликими обсягами осередків ішемії та їхньою локалізацією переважно в субендокардіальній зоні. Вважають, що відсутність зон із порушенням скоротливості міокарда лівого шлуночка з високою часткою ймовірності припускає наявність МВС, так само як і відсутність ефекту купірування ангінозного нападу при припиненні навантаження і нормалізації сегмента ST після прийому нітратів короткої дії [4]. Групу порівняння склали 17 здорових осіб відповідного віку і статі.

У дослідження не включали хворих з артеріальною гіпертензією (АТ вище 159/99 мм рт. ст.), з вираженою гіпертрофією лівого шлуночка, значною серцевою недостатністю (III–IV ФК), важкими захворюваннями печінки, нирок, легень, крові, ендокринних органів.

Вазорегулювальну функцію ендотелію оцінювали за допомогою ультразвукового дослідження і біохімічного методу. Ультразвукове дослідження проводили з використанням лінійного датчика 7,5 МГц на апараті Logic-5 [7] за методикою D. Celermeyer та співавторів Плечову артерію візуалізували в поздовжньому напрямку на 3–5 см вище ліктьового згину. Діаметр артерії вимірювали в спокої в діастолу через 10–15 хв відпочинку. Ендотелій-залежну вазодилатацію (ЕЗВД) оцінювали за допомогою проби з реактивною гіперемією, яка полягала у визначенні приросту діаметра плечової артерії у відповідь на оклюзію, зумовлену накладанням манжети проксимальніше місця вимірювання. Ендотелійнезалежну вазодилатацію (ЕНЗВД) оцінювали як приріст діаметра плечової артерії через 2 хв після сублінгвального прийому 0,5 мг нітрогліцерину. Біохімічний метод полягав у визначенні в сироватці крові вазоконстрикторного ендотеліального фактора – ендотеліну-1 (ЕТ-1), рівень якого досліджували з використанням імуноферментного методу (набір «Endotelin-1» виробництва фірми DRG, США).

Статистичну обробку даних здійснювали з використанням програм Microsoft Excel 7.0 і Statistica for Windows v. 10.0.

Результати дослідження та їх обговорення

Оцінка вазорегулювальної функції ендотелію артерій, яку проводили у здорових осіб за результатами проб з реактивною гіперемією і після прийому нітрогліцерину шляхом вимірювання діаметра плечових артерій, показала, що нормальною реакцією є дилатація артерії на фоні реактивної гіперемії понад 10% від початкового діаметра, а після прийому нітрогліцерину – понад 15%, що узгоджується з даними інших авторів [2, 3].

Аналіз ЕЗВД у хворих на МВС виявив її зниження, що визначалося в зменшенні відсотка приросту діаметра артерії у відповідь на пробу з реактивною гіперемією до 6,75%, тобто на 51,7% порівняно з показником в осіб контрольної групи. Після прийому нітрогліцерину (ЕНЗВД) приріст діаметра плечової артерії склав 12,53 (9,63; 13,91)%, що суттєво (на 30,08%) нижче за показники в осіб контрольної групи. Інтегральний показник ендотеліальної дисфункції (ПЕДФ), що відображає співвідношення ЕЗВД і ЕНЗВД, також був суттєво знижений (на 30,77%) порівняно з таким у здорових осіб (таблиця). Ступінь ЕДФ прогресував у міру наростання важкості захворювання.

Таблиця
Показники судинорухової функції у хворих на МВС (медіана)

Показ- ник	Конт- рольна група (n=17)	Хворі на МВС (n=35)	p	Д%	ФК II (n=15)	ФК III (n=20)
Ddrh, %	13,97 (11,85; 15,2)	6,75* (4,38; 9,05)	0,031	–51,68	8,06* (7,00; 10,06)	5,78* (1,44; 8,02)
Ddng, %	17,92 (15,45; 19,1)	12,53* (9,63; 13,9)	0,046	–30,08	14,41* (–1,93; 16,1)	11,14* (1,52; 13,3)
ПЕДФ, од.	0,78 (0,68; 0,90)	0,54* (0,24; 1,02)	0,040	–30,77	0,56* (–0,20; 0,92)	0,52* (0,22; 0,88)

Примітки: * – вірогідність відмінностей показників по відношенню до контрольної групи ($p < 0,05$); Д% – ступінь зміни показника в групі МВС відносно контрольної групи; Ddrh, % – відсоток приросту діаметра плечової артерії після проведення проби з реактивною гіперемією; Ddng, % – відсоток приросту діаметра плечової артерії після проведення проби з нітрогліцерином.

Нормальний тип судинорухової реакції на проведення проби з реактивною гіперемією спостерігався у 9 (25,7%) з 35 хворих на МВС, а після прийому нітрогліцерину – в 11 (31,1%). Патологічну констрикцію при МВС визначали частіше при визначенні ЕЗВД, ніж ЕНЗВД (у 10 (28,6%) і у 7 (20,0%) хворих відповідно). Частота зниження вазодилатаційної реакції суттєво не відрізнялась при визначенні як ЕЗВД, так і ЕНЗВД (у 16 (45,7%) і в 17 (48,6%) пацієнтів). Зіставлення цих даних свідчить, що розвиток МВС відбувається на тлі порушення як ЕЗВД, так і ЕНЗВД, однак порушення ЕЗВД зустрічалось частіше (74,3%) і було значнішим, ніж порушення ЕНЗВД, яке відмічено у 68,9% хворих на МВС.

Відомо, що найвагомішими вазоактивними сполуками, що секретиються ендотелієм судин, є оксид азоту та ЕТ-1

[5]. Проведений аналіз біохімічного маркера порушення вазоконстрикторної функції ендотелію – ET-1 у 31 хворого на МВС виявив достовірне підвищення його рівня по відношенню до показників у здорових осіб – відповідно 10,12 (7,15; 11,92) і 4,01 (3,42; 4,69) пг/мл. У хворих на МВС III ФК відзначено подальше прогресивне зростання рівня ET-1 порівняно з таким у пацієнтів з II ФК [12,34 (8,12; 14,91) і 8,97 (6,78; 10,1) пг/мл], що може бути розцінено як критерій важкості захворювання і негативний прогностичний чинник.

Висновки

У 74,3% хворих на мікроваскулярну стенокардію має місце порушення вазорегулювальної функції ендотелію, яке зростає по мірі збільшення ступеня важкості захворювання і свідчить про роль ендотеліальної дисфункції у його виникненні і прогресуванні.

У хворих на мікроваскулярну стенокардію виявлено порушення як ендотелійзалежної, так і ендотелійнезалежної вазодилатації, з перевагою порушень ендотелійзалежної, що підтверджується зміною коефіцієнта інтегрального показника ендотеліальної дисфункції.

Порушення вазорегулювальної функції ендотелію у хворих на мікроваскулярну стенокардію, за даними проби з реактивною гіперемією, супроводжується підвищенням концентрації в сироватці крові біохімічного фактора вазоконстрикції – ендотеліну-1. Зростання рівня ендотеліну-1 асоціюється з функціональним класом стенокардії, що дає можливість розцінювати рівень ET-1 як один з критеріїв тяжкості і прогнозу захворювання.

Комплексне вивчення функції ендотелію у хворих на МВС з паралельним використанням оцінки вазорегулювальної функції за методом Celermajer [11] та з визначенням біохімічного критерію, що характеризує процеси вазоконстрикції (ендотеліну-1), дозволить детальніше оцінити роль дисфункції ендотелію в механізмі розвитку мікроваскулярної стенокардії та визначити її діагностичне і прогностичне значення.

Список літератури

- Алексеева О.П. Коронарный синдром X (КС-X): патогенез, диагностика, лечение / О.П. Алексеева, И.В. Долбин // Казанский мед. журн. – 2009. – № 6. – С. 769–775.
- Джурич Д. Применение тестов реактивности плечевой артерии при оценке дисфункции эндотелия в процессе старения / Д. Джурич, Е. Стефанович, Н. Тасич [и др.] // Кардиология. – 2000. – № 11. – С. 24–27.
- Затейщикова А.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение / А.А. Затейщикова, Д.А. Затейщиков // Кардиология. – 1998. – № 9. – С. 68–78.
- Значение стресс-эхокардиографии у пациентов с ангиографически неизменными коронарными артериями / Я.К. Рустомова, М.Н. Алехин, Д.В. Сальников [и др.] // Кардиология. – 2008. – № 12. – С. 4–9.
- Карпов Р.Н. Современные проблемы атеросклероза / Р.Н. Карпов, В.А. Дудко // Врач. – 2000. – № 2. – С. 7–9.
- Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine / D. Zipes, P. Libby, R. Bonow [et al.] // 8 edn. Saunders-Elsevier, Philadelphia 66. – 2008.
- Camici P.G. Coronary microvascular dysfunction / P.G. Camici, F. Crea // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 356. – P. 830–840.
- Detailed angiographic analysis of women with suspected ischemic chest pain (pilot phase data from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation [WISE] Study Angiographic Core Laboratory / B.L. Sharaf, C.J. Pepine, R.A. Kerensky [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2001. – Vol. 87. – P. 937–941.
- Endothelial function predicts future development of coronary artery disease: a study of women with chest pain and normal coronary angiograms / R. Bugiardini, O. Manfrini, C. Pizzi [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 2518–2523.
- 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34 (38) – P. 2949–3003.
- Non-invasive detection in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen [et al.] // Lancet. – 1992. – Vol. 340. – P. 1111–1115.
- Prognosis in women with myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary disease. Results from the National Institutes of Health – National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) / B.D. Johnson, L.J. Shaw, S.D. Buchthal [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 2993–2999.
- Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events / L. Jespersen, A. Hvelplund, S.Z. Abildstrøm [et al.] // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33. – P. 734–744.

Показатели вазорегулирующей функции эндотелия у больных с микроваскулярной стенокардией

В.К. Серкова, В.А. Романова

РЕЗЮМЕ. Цель – оценить диагностическую и прогностическую значимость нарушений вазорегулирующей функции эндотелия у больных с микроваскулярной стенокардией (МВС).**Материал и методы.** В динамике обследованы 35 пациентов с МВС, диагноз которой основывался на европейских рекомендациях 2013 г. Критериями дисфункции эндотелия были снижение показателей эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации и повышение уровня эндотелина-1.**Результаты.** У 74,3% больных с МВС выявлены нарушения как вазоконстрикторной, так и вазодилатирующей функции эндотелия по данным пробы с реактивной гиперемией, что сопровождалось изменениями биохимического критерия вазоконстрикторной функции эндотелия – эндотелина-1, уровень которого нарастает по мере увеличения тяжести заболевания и имеет прогностическое значение.**Вывод.** Изучение функции эндотелия у больных с МВС позволит более детально оценить роль дисфункции эндотелия в механизме развития МВС и определить ее диагностическое и прогностическое значение.**Ключевые слова:** микроваскулярная стенокардия, дисфункция эндотелия, эндотелин-1.**Vasoregulatory endothelium function indicators in the patients with microvascular angina**

V.K. Serkova, V.O. Romanova

SUMMARY. Aim – to evaluate the diagnostic and prognostic significance of vascular regulating endothelial function disorders in the patients with microvascular angina (MVA).**Materials and methods:** Our study involved 35 patients with MVA. Its diagnosis was made in accordance with the 2013 year European recommendations. The criteria of endothelial dysfunction (EDF) included the decline in endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilation and an increased endothelin-1 level.**Results.** Disorders in the vasoconstrictory and vasodilatory endothelial functions revealed by the reactive hyperemia test were registered in 74.3% of MVA patients. Such disorders were accompanied by the changes of the biochemical vasoconstrictory function of the endothelium, endothelin-1. The level of endothelin-1 increased with an increasing disease severity and had the prognostic value.**Conclusion.** The study of endothelial function in patients with microvascular angina will allow assess in more detail the role of endothelial dysfunction in the mechanism of microvascular angina development and determine its diagnostic and prognostic value.**Key words:** microvascular angina, endothelial dysfunction, endothelin-1.**Адреса для листування:**Валентина Олександрівна Романова
21027, Вінниця, вул. Космонавтів, 61/2

УДК 616.12-008.331.1-053.9-08:615.22:612.115

О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, Г.В. Дужак, Е.В. Бондаренко

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

Кардиоаргинин улучшает функциональное состояние эндотелия и реологические свойства крови у пациентов пожилого возраста с гипертонической болезнью

АННОТАЦИЯ

Цель исследования – изучение влияния курсового введения препарата Кардиоаргинин на сосудодвигательную функцию эндотелия и реологические свойства крови у пациентов пожилого возраста с гипертонической болезнью (ГБ) II стадии.

Материалы и методы. В исследование включены 42 больных с ГБ и нарушением сосудодвигательной функции эндотелия, которых распределили в две группы. Больные 1-й группы (20 человек) получали ингибитор АПФ или блокатор рецепторов ангиотензина, 22 больным 2-й группы дополнительно внутривенно капельно вводили Кардиоаргинин (10 мл ежедневно в течение 10 сут). Состояние сосудодвигательной функции эндотелия изучали с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии (флоуметр BLF-21D, «Transonic Systems Inc.», США) на основании определения объемной скорости кровотока кожи (ОСКК) предплечья в покое и при функциональной пробе с реактивной постিশемической гиперемией. Дисфункцию эндотелия диагностировали, если ОСКК на пике реактивной гиперемии была менее 5 мл/мин·100 г ткани, а период восстановления ОСКК после реактивной гиперемии до исходного уровня превышал 100 с. Агрегационную активность тромбоцитов (спонтанную, адреналин- и АДФ-индуцированную) изучали на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов 230LA («Биола», Россия) турбидиметрическим методом. Вязкость крови и функциональное состояние эритроцитов определяли с помощью ротационного вискозиметра «АКР-2» (Россия).

Результаты. Благоприятное влияние Кардиоаргинина на сосудодвигательную функцию эндотелия, отмеченное через 2 ч после однократного внутривенного введения препарата, продолжалось до 24 ч. Курсовое применение Кардиоаргинина уменьшает проявления дисфункции эндотелия микрососудов, благодаря чему снижается вязкость крови, уменьшается агрегационная способность тромбоцитов и эритроцитов, повышается их деформируемость, что свидетельствует об улучшении реологических свойств крови.

Выводы. Улучшение функционального состояния эндотелия и реологических свойств крови определяют терапевтическую эффективность Кардиоаргинина при лечении больных пожилого возраста с ГБ.

Ключевые слова:

дисфункция эндотелия, гипертоническая болезнь, пожилой возраст, Кардиоаргинин, коррекция.

Эндотелий является высокоактивным клеточным слоем со многими регуляторными функциями, к которым относятся поддержание тонуса и структуры сосудистой стенки, регуляция роста гладкомышечных клеток, ремоделирование сосудов, регуляция тромбообразования и

фибринолитической функции, адгезия лейкоцитов и тромбоцитов, модуляция окисления липидов, регуляция сосудистой проницаемости [33, 38, 40, 41]. В эндотелии вырабатываются вазодилататоры (оксид азота (NO), простагландин, эндотелиальный гиперполяризующий

фактор) и вазоконстрикторы (эндотелин-1, ангиотензин II, тромбосан A_2 , простагландин A_2) [39], дисбаланс которых обуславливает нарушения тонуса сосудов [4, 29].

Особую актуальность проблема эндотелиальной дисфункции приобретает для геронтологии, так как известно, что с возрастом происходят существенные нарушения гемоваскулярного гомеостаза – изменение опорно-функционального состояния эндотелия и повышение вязкости крови [9]. О возрастном нарушении функции сосудистого эндотелия свидетельствуют результаты экспериментальных исследований, проведенных в лаборатории физиологии Института геронтологии АМН Украины под руководством акад. В.В. Фролькиса [21, 22, 28]. Установлено, что у старых животных (крысы, кролики) существенно изменяется реактивность гладкомышечных сосудов к действию физиологически активных веществ (ацетилхолина, норадреналина, инсулина), что связано с нарушением синтеза эндотелийзависимых регуляторных факторов, в частности NO. Так, введение L-аргинина (предшественника синтеза NO) старым животным усиливало расслабляющее действие ацетилхолина. При этом реакция возникала даже при наличии выраженной вазоконстрикции.

Следует отметить, что при обследовании практически здоровых людей разного возраста также получены убедительные доказательства развития эндотелиальной дисфункции при старении [8, 9]. В этих исследованиях функциональное состояние эндотелия оценивали на основании результатов пробы с пережатием плечевой артерии и последующим изучением постокклюзионной гиперемии, а также адреналиновой, ацетилхолиновой и гипоксической проб. Определяли также содержание в крови вазоактивных веществ – стабильного деривата NO, простациклина, тромбосана A_2 и эндотелина-1. Показано, что при физиологическом старении в силу развивающихся морфофункциональных изменений эндотелия и нарушений нейрогуморальной регуляции развивается эндотелиальная дисфункция. С возрастом нарушаются эндотелийзависимые сосудистые реакции: уменьшается эндотелийзависимая вазодилатация.

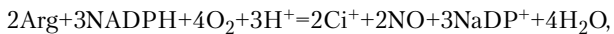
О развитии с возрастом эндотелиальной дисфункции также свидетельствует снижение содержания эндотелиального релаксирующего фактора и простациклина при одновременном повышении уровня эндотелина-1 и тромбосана A_2 . Показано, что нарушение функции эндотелия при старении связано с морфологическими (структурными) и функциональными изменениями эндотелиальных клеток, нарушением энергетического обмена и репаративных процессов в них. Это подтверждается результатами изучения ультраструктуры эндотелиоцитов [15]. В биоптатах кожи здоровых людей (биоптаты взяты в тех же местах, в которых изучали эндотелиальную функцию микроциркуляторного русла сосудистой системы) обнаружены значительные ультраструктурные изменения эндотелиоцитов. У людей старшего возраста наблюдаются гетерохромность ядра, обеднение рибосомами мембран гранулярного эндоплазматического ретикула, нарушение структуры части митохондрий в виде их

набухания, гибели крист и разрушения отдельных оргanelл, увеличения числа первичных и вторичных лизосом. Нарушается также структура микрофибрилл. Возрастные изменения в эндотелиоцитах сопровождаются перестройкой базального слоя стенки капилляров – его утолщением за счет формирования многослойной базальной мембраны и увеличения числа перицитов.

При изучении антитромботической активности эндотелия у здоровых людей разного возраста выявлено, что динамика уровня спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов и содержания стабильного метаболита NO, позволяющих судить об антиагрегантной активности эндотелиоцитов, после проведения сосудистого окклюзионного теста в группах молодых и пожилых людей различна. Если у молодых здоровых людей уровень спонтанной и индуцированной агрегации снизился, а содержание NO₂ достоверно возросло, то в группе пожилых здоровых людей агрегационная активность тромбоцитов после пережатия повысилась, а содержание NO₂ практически не изменилось. Эти результаты свидетельствуют о нарушении антиагрегационной функции эндотелия у лиц старшего возраста. Не менее важным показателем повышенной тромботической активности эндотелия явилось достоверное повышение уровня фактора Виллебранда после проведения манжеточной (окклюзионной) пробы у здоровых пожилых людей. При старении отмечено также снижение антикоагуляционной активности стенки сосудов. Несостоятельность компенсаторных механизмов эндотелия у пожилых людей особенно отчетливо проявляется при проведении окклюзионной пробы и жировой нагрузки при физическом и психоэмоциональном стрессе. Проявлением нарушения защитной функции эндотелия у пожилых людей является и снижение его противовоспалительной активности. Об этом свидетельствуют снижение содержания противовоспалительных цитокинов (интерлейкина-4), повышение уровня туморнекротического фактора и адгезивных молекул, отражающих степень взаимодействия эндотелия с лейкоцитами и тромбоцитами.

Согласно существующим представлениям, развитие сердечно-сосудистых заболеваний в старости связано не только с возрастными нарушениями функции сердца, его метаболизма, нарушениями регуляции сосудистого тонуса [22, 25], но и во многом определяется функциональным состоянием эндотелия [5, 8, 9, 14, 21, 23]. Эндотелиальная дисфункция уже на ранних стадиях заболевания играет ведущую роль в патогенезе возрастной патологии сердечно-сосудистой системы, к которой относят атеросклероз, ИБС, гипертоническую болезнь и сердечную недостаточность [2, 9, 14, 19, 20, 24, 30].

При старении и развитии возрастной сердечно-сосудистой патологии наблюдается нарушение функции эндотелия, которое сопровождается снижением базального и стимулированного синтеза NO [1, 2, 17, 28, 32, 39]. В организме система синтеза NO катализируется ферментами (NO-синтетазами), субстратом для которых служит L-аргинин. Процесс протекает с участием НАДФН и кислорода:



где Arg – аргинин, Ci^+ – цитруллин.

Причиной снижения образования NO с возрастом может быть низкая активность эндотелиальной NO-синтазы или дефицит субстрата-предшественника NO – L-аргинина [1, 2, 17]. Так, в экспериментальных исследованиях на крысах показано, что с возрастом происходит уменьшение продукции NO в плазме крови и сосудистой стенке, что может свидетельствовать о снижении его синтеза эндотелиоцитами. С возрастом изменяется активность NO-синтаз: снижается активность конститутивной NOS и возрастает активность индуцибельной NOS. Снижение NO-синтазной активности в плазме крови и в сосудистой стенке может быть обусловлено различными механизмами, в частности недостаточным количеством субстрата для синтеза NO – L-аргинина.

Поэтому перспективным направлением в повышении синтеза NO является введение в организм L-аргинина, способствующего повышению активности NO-синтазы в эндотелиоцитах. Данные литературы свидетельствуют о повышении концентрации NO в сыворотке крови после введения L-аргинина [37]. По результатам экспериментальных исследований установлено, что экзогенный L-аргинин уменьшает признаки дисфункции эндотелия [35], что обосновывает его использование в комплексе лечения сердечно-сосудистых заболеваний. В ряде клинических исследований показано, что применение L-аргинина оказывает положительный эффект на функцию сосудистого эндотелия и улучшает эндотелийзависимую вазодилатацию у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний [25, 26, 27, 31, 36, 37]. В экспериментальных исследованиях установлено, что L-аргинин угнетает процессы гиперлипидпероксидации клеточных мембран, активирует ферменты системы антиоксидантной защиты и улучшает функциональную активность митохондрий печени у животных при гипоксических состояниях различной этиологии [16, 26].

Цель исследования – изучение влияния курсового введения комбинированного препарата Кардиоаргинин-Здоровье производства фармацевтической компании «Здоровье», в состав которого входит L-аргинин, на сосудодвигательную функцию эндотелия и реологические свойства крови у пациентов пожилого возраста с ГБ.

Материалы и методы исследования

Обследованы 65 пациентов в возрасте 60–80 лет с ГБ II стадии, которые в течение не менее 1 мес до включения в исследование получали ингибитор АПФ или блокатор ангиотензиновых рецепторов в фиксированных дозах, в результате чего у них был достигнут целевой уровень АД 140/90 мм рт. ст.

В клинике у 42 больных было выявлено нарушение сосудодвигательной функции эндотелия (критерии см. ниже). Пациентов распределили в две группы – основную (22 человека) и контрольную (20 человек). Больные контрольной группы в период исследования продолжали прием препаратов базисной терапии (ингибитор АПФ

или блокатор рецепторов ангиотензина в прежних дозах, ацетилсалициловая кислота по 100–125 мг/сут). Большим основной группы в дополнение к базисной терапии назначили Кардиоаргинин внутривенно капельно по 10 мл ежедневно в течение 10 сут (1 мл раствора содержит аргинина аспарагината 170 мг, диаргинина сукцината 140 мг, магния аспарагината 40 мг, калия аспарагината 45 мг).

Состояние уровня перфузии (капиллярного резерва) и сосудодвигательной функции эндотелия оценивали на основании изучения объемной скорости кровотока кожи (ОСКК), которая является интегральным показателем перфузии тканей, в области средней трети внутренней поверхности предплечья в покое и при функциональной пробе с реактивной постшемической гиперемией (патент Украины 46415А, МКІ А61В5/00, А61В10/00, 2002).

С помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии (двухканальный флоуметр BLF-21D компании «Transonic Systems Inc.», США) определяли: ОСКК (мл/мин·100 г ткани) в состоянии покоя, максимальную ОСКК в фазу реактивной постшемической гиперемии после 30-секундного пережатия – капиллярный резерв [10] и после 3-минутного пережатия – сосудодвигательная функция эндотелия [13, 18], максимальный прирост ОСКК (в %) после прекращения 30-секундного и 3-минутного пережатия, продолжительность периода восстановления ОСКК к исходному уровню после пережатия.

Критериями нарушения сосудодвигательной функции эндотелия были: ОСКК на пике реактивной гиперемии менее 5 мл/мин·100 г ткани и время восстановления кровотока после реактивной гиперемии к исходному уровню менее 100 с.

Агрегационную активность тромбоцитов изучали на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов 230LA («Биола», Россия) турбидиметрическим методом. Определяли спонтанную, адреналин- и АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов.

Вязкость крови и функциональное состояние эритроцитов изучали с помощью ротационного вискозиметра «АКР-2» (Россия).

Данные обработаны методами вариационной статистики с помощью компьютерной программы «Excel» (Microsoft Office 2000). Учитывая нормальное распределение показателей, результаты представлены в виде средней (M) ± ошибка (m). Достоверность различий между группами и достоверность изменений в каждой группе оценивали при помощи t-критерия при уровне достоверности $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

У всех больных, получавших Кардиоаргинин, не отмечено каких-либо побочных реакций, связанных с его введением, что свидетельствует о хорошей переносимости препарата. Анализ лабораторных показателей крови не выявил нежелательных изменений, что подтверждает безопасность Кардиоаргинина.

По данным лазерной доплеровской флоуметрии, благоприятное влияние Кардиоаргинина на сосудодвигатель-

ную функцию эндотелия микрососудов наблюдалось уже через 2 ч после его однократного внутривенного капельного введения и продолжалось до 24 ч. Так, если ОСКК на пике реактивной постокклюзионной гиперемии до введения препарата составляла в среднем $4,0 \pm 0,23$ мл/мин·100 г ткани, то через 2 ч после введения Кардиоаргина она повысилась до $5,34 \pm 0,29$ мл/мин·100 г, а через 24 ч составляла $5,24 \pm 0,31$ мл/мин·100 г ткани (рис. 1). Время восстановления ОСКК к исходному уровню увеличилось с $73,2 \pm 6,5$ с (до введения) до $95,4 \pm 7,1$ с (через 2 ч), что также свидетельствует об улучшении сосудодвигательной функции эндотелия.

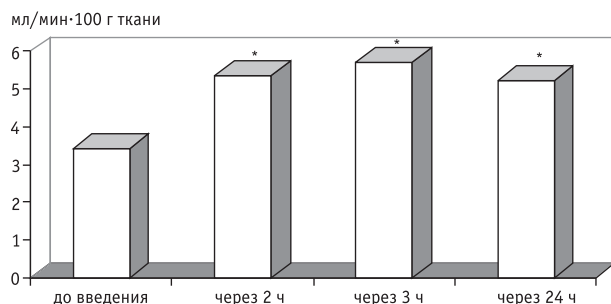


Рис. 1. Прирост ОСКК при пробе с реактивной гиперемией после однократного внутривенного капельного введения Кардиоаргина.

* – достоверность изменения показателя после введения Кардиоаргина.

Таблица 1

Показатели ОСКК у больных пожилого возраста с ГБ II стадии до и после курсового введения Кардиоаргина ($M \pm m$)

Показатель	Группа больных	До лечения	После лечения
ОСКК в покое, мл/мин·100 г ткани	Контрольная Основная	$1,08 \pm 0,04$ $1,0 \pm 0,03$	$1,10 \pm 0,04$ $1,09 \pm 0,02$
ОСКК на пике реактивной гиперемии после 30-секундного пережатия, мл/мин·100 г ткани	Контрольная Основная	$2,4 \pm 0,2$ $2,7 \pm 0,2$	$2,7 \pm 0,2$ $3,4 \pm 0,2$ *
Капиллярный резерв, %	Контрольная Основная	$165,2 \pm 9,3$ $170,6 \pm 11,2$	$173,7 \pm 8,2$ $211,9 \pm 12,2$ *
ОСКК на пике реактивной гиперемии после 3-минутного пережатия, мл/мин·100 г ткани	Контрольная Основная	$4,8 \pm 0,6$ $4,0 \pm 0,2$	$5,1 \pm 0,5$ $6,5 \pm 0,4$ *
Время восстановления ОСКК к исходному уровню, с	Контрольная Основная	$79,8 \pm 4,8$ $73,2 \pm 6,5$	$88,4 \pm 5,4$ $116,3 \pm 6,10$ *

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с показателями до лечения. Больные контрольной группы получали базисную терапию, больные основной группы – базисную терапию и Кардиоаргин.

Более значительные положительные сдвиги отмечены после 10-дневного курсового введения Кардиоаргина (табл. 1).

Об этом свидетельствуют достоверное повышение ОСКК предплечья на пике реактивной гиперемии и уве-

личение времени восстановления кровотока к исходному уровню после создания реактивной гиперемии. В то же время у больных контрольной группы, получавших только базисную терапию, изменения ОСКК и продолжительность периода восстановления практически не отличались от исходного состояния. Кроме того, как видно из табл. 1, у больных повысился показатель капиллярного резерва, о чем свидетельствует увеличение пика постокклюзионной реактивной гиперемии после 30-секундного пережатия.

Полученные данные свидетельствуют о том, что курсовое введение Кардиоаргина больным пожилого возраста с ГБ способствует улучшению микроциркуляции вследствие улучшения функционального состояния эндотелия.

В выполненных нами ранее исследованиях установлена взаимосвязь между выраженностью эндотелиальной дисфункции и нарушением реологических свойств крови. Было показано, что чем выше максимальный кожный кровоток в микрососудах при пробе с пережатием (лучше эндотелиальная функция), тем ниже спонтанная и АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов (рис. 2). Кроме того, выявлена зависимость между максимальным кожным кровотоком в микрососудах при пробе с пережатием (эндотелиальная функция), агрегационной активностью (индекс агрегации эритроцитов) и деформационной способностью эритроцитов (индекс деформируемости эритроцитов). Чем лучше была эндотелиальная функция микрососудистого русла, тем более снижалась агрегационная активность эритроцитов и улучшалась их деформируемость.

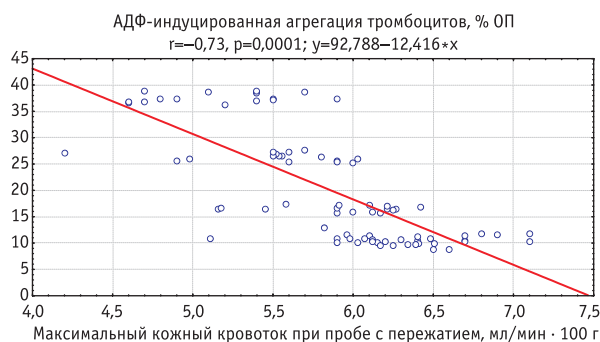


Рис. 2. Зависимость АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов от эндотелиальной функции

Под влиянием Кардиоаргина отмечено улучшение реологических свойств крови, что, на наш взгляд, связано с улучшением эндотелиальной функции микрососудистого русла. Так, у получавших Кардиоаргин отмечено снижение вязкости крови (табл. 2).

Отмечено также достоверное уменьшение индекса агрегации эритроцитов и повышение индекса их деформируемости. Так, до введения Кардиоаргина они составляли $1,21 \pm 0,02$ и $1,02 \pm 0,01$ у.е., а после курсового лечения – $1,14 \pm 0,01$ и $1,06 \pm 0,02$ у.е. соответственно ($p < 0,05$). У больных контрольной группы, которые получали только препараты базисной терапии, за указанный период реологические свойства крови существенно не изменились.

Таблиця 2
Показатели вязкости крови (сПз) до и после курсового введения Кардиоаргинина

Показатель вязкости крови	Группа больных	До лечения	После лечения
Скорость сдвига 200 с ⁻¹	Контрольная Основная	3,7±0,08 3,8±0,08	3,6±0,07 3,6±0,05*
Скорость сдвига 100 с ⁻¹	Контрольная Основная	3,8±0,08 3,9±0,07	3,8±0,06 3,8±0,05
Скорость сдвига 50 с ⁻¹	Контрольная Основная	4,0±0,08 4,2±0,07	4,0±0,09 4,0±0,04
Скорость сдвига 20 с ⁻¹	Контрольная Основная	4,5±0,09 4,5±0,08	4,4±0,08 4,3±0,05*
Скорость сдвига 10 с ⁻¹	Контрольная Основная	4,6±0,10 4,7±0,08	4,7±0,08 4,4±0,04*

Примечания: * – $p < 0,05$ по сравнению с исходным состоянием. Больные контрольной группы получали базисную терапию, больные основной группы – базисную терапию и Кардиоаргинин.

Лечение Кардиоаргинином также оказало положительное влияние на показатели агрегационной способности тромбоцитов. В группе получавших препарат наблюдалось достоверное снижение процента оптической плотности (ОП) как спонтанной, так и адреналин- и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (рис. 3). У больных контрольной группы показатели не изменились.

Таким образом, у больных пожилого возраста с ГБ курсовое введение Кардиоаргинина способствовало снижению вязкости крови, улучшению функционального состояния эритроцитов и уменьшению агрегационной способности тромбоцитов, что имеет важное значение для профилактики тромбообразования.

При выборе лекарственных средств, которые применяют в лечении больных с сердечно-сосудистой патологией, следует отдавать предпочтение комплексным препаратам, которые прямо либо опосредованно оказывают положительное влияние на сосудистый эндотелий. Особое внимание в этом плане привлекает препарат Кардиоаргинин, который обладает выраженным протекторным эффектом в отношении сосудистого эндотелия, что доказано нами при назначении его больным пожилого возраста с ГБ II стадии. Одним из основных компонентов препарата является эндогенная аминокислота L-аргинин. Аргинин является единственным субстратом для синтеза NO, который обеспечивает физиологическую вазодилатацию за счет релаксации гладких мышц сосудов, а также физиологическую ангиопротекцию путем нормализации реологических свойств крови.

Следует отметить, что в состав Кардиоаргинина кроме L-аргинина аспарагината входят диаргинина сукцинат, магния аспарагинат и калия аспарагинат. Поэтому достигнутый положительный эффект улучшения эндотелиальной функции микрососудистого русла может быть связан также с наличием указанных составляющих. Особенно это важно для лечения пожилых людей, поскольку при старении в плазме крови и тканях снижается содержание калия и магния [11, 12].

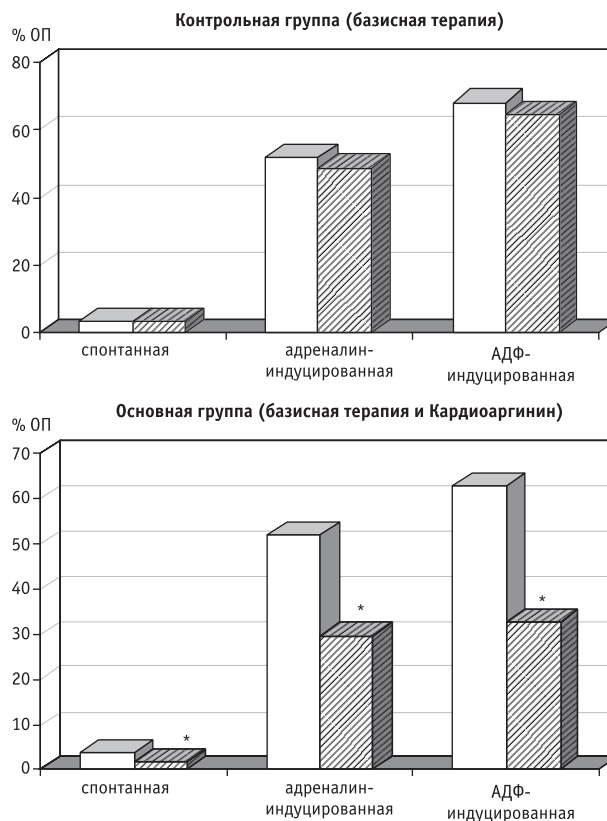


Рис. 3. Показатели агрегационной активности тромбоцитов до и после курсового введения Кардиоаргинина у пациентов пожилого возраста с ГБ. * – $p < 0,05$ – достоверность изменения показателя под влиянием лечения.

В то же время известно, что калий участвует в проведении импульсов по нервным волокнам, в синаптической передаче, осуществлении мышечных сокращений и поддержании нормальной сердечной деятельности [6]. При пониженном содержании калия возможно возникновение тахикардии и нарушений ритма сердца (мерцательная аритмия, желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия). Особенно чувствительны к гипокалиемии пациенты, принимающие сердечные гликозиды, у которых также возможно развитие аритмий.

Магний является кофактором 300 ферментных реакций. Он незаменим в процессах поступления и расходования энергии, участвует в балансе электролитов, транспорте ионов, проницаемости мембран, нервно-мышечной возбудимости. Магний ограничивает и предупреждает чрезмерное высвобождение катехоламина при стрессе, способствует проникновению калия в клетки. Одновременный дефицит калия и магния может приводить к резистентной гипокалиемии. Поэтому комбинация этих двух макроэлементов в составе препарата Кардиоаргинин позволяет более эффективно препятствовать развитию сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.

Известно, что при старении и возраст-зависимой патологии часто развиваются гипоксические состояния [7]. В состав Кардиоаргинина входит янтарная кислота, которая повышает устойчивость к гипоксии. Кроме того, янтарная кислота издавна используется как важнейший энергетический субстрат цикла трикарбоновых кислот.

Антиоксидантное действие янтарной кислоты обусловлено ее влиянием на транспорт медиаторных аминокислот, а также повышением содержания в мозге гамма-аминомасляной кислоты за счет шунта Робертса. Янтарная кислота в организме в целом нормализует содержание гистамина и серотонина и повышает микроциркуляцию в органах и тканях, прежде всего в мозге, не оказывая влияния на артериальное давление и показатели работы сердца [3, 34].

Таким образом, улучшение сосудодвигательной функции эндотелия и реологических свойств крови под влиянием курсового введения Кардиоаргина является фактором, который во многом определяет его терапевтическую эффективность у больных пожилого возраста с ГБ.

Выводы

1. У больных пожилого возраста с ГБ курсовое внутривенное введение Кардиоаргина уменьшает проявления дисфункции эндотелия микрососудов.

2. Вследствие улучшения функции эндотелия курсовое введение Кардиоаргина у больных пожилого возраста с ГБ оказывает благоприятное влияние на реологические свойства крови, о чем свидетельствуют уменьшение вязкости крови, агрегационной активности эритроцитов, спонтанной, адреналин- и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, повышение деформируемости эритроцитов.

3. Улучшение функционального состояния эндотелия и реологических свойств крови определяют терапевтическую эффективность Кардиоаргина при лечении больных пожилого возраста с ГБ.

Список литературы

1. Безруков В.В. Вікові особливості впливу L-аргініну на реактивність судинної стінки у щурів лінії Wistar / В.В. Безруков, Н.В. Сикало, О.В. Берук // Кровообіг та гемостаз. – 2003. – № 2. – С. 79–82.
2. Вікові особливості порушень функції ендотелію та їх фармакологічна корекція (експериментальне дослідження) / В.В. Безруков, П.В. Сикало, О.К. Кульчицький, О.В. Ніжанковська // Журн. АМН України. – 2005. – Т. 11, № 1. – С. 128–135.
3. Влияние янтарнокислого калия на сосудисто-тромбоцитарный гомеостаз у больных атеросклерозом / Д.А. Назипова, О.Б. Ибрагимов, В.Ф. Богоявленский [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2004. – Т. 85, № 1. – С. 24–29.
4. Волошин П.В. Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярной патологии / П.В. Волошин, В.А. Малахов, А.Л. Завгородняя. – Х., 2006. – 92 с.
5. Дужак Г.В. Вікові зміни реологічних властивостей крові та ендотеліальної функції мікросудинного русла // Автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.03.03. «Нормальна фізіологія» / Дужак Георгій Володимирович; ДУ «Інститут геронтології АМН України». – К., 2009. – 20 с.
6. Иежица И.Н. Калий-магниевый гомеостаз: физиология, патофизиология, клинические последствия дефицита и особенности фармакологической коррекции / И.Н. Иежица, А.А. Спасов // Успехи физиологических наук. – 2008. – Т. 39, № 1. – С. 23–41.
7. Коркушко О.В. Гипоксия и старение / О.В. Коркушко, Л.А. Иванов. – К.: Наук. думка, 1980. – 276 с.
8. Коркушко О.В. Деякі механізми розвитку ендотеліальної дисфункції при старінні / О.В. Коркушко, В.Ф. Сагач, В.Ю. Лішневська // Фізіол. журн. – 2004. – Т. 50, № 2. – С. 43–48.
9. Коркушко О.В. Возрастные особенности функционального состояния эндотелия микрососудов / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневская, Г.В. Дужак // Кровообіг та гемостаз. – 2007. – № 4. – С. 5–11.
10. Крупаткин А.И. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / А.И. Крупаткин, В.В. Сидоров. – М.: Медицина, 2005. – 125 с.
11. Купраш Л.П. К вопросу о возрастных особенностях водно-электролитного обмена (клинико-экспериментальные данные) / Л.П. Купраш, В.Г. Костюченко // Геронтология и гериатрия. Ежегодник 1970–1971. – К., 1971. – С. 393–401.
12. Купраш Л.П. Некоторые особенности ионограммы плазмы крови и эритроцитов у долгожителей / Л.П. Купраш // Геронтология и гериатрия. Ежегодник 1972. – К., 1973. – С. 232–234.
13. Лішневська В.Ю. Роль дестабілізації гемоваскулярного гомеостазу в розвитку ішемії міокарда у пацієнтів старшого віку з ішемічною хворобою серця та можливості медикаментозної корекції виявлених змін: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.01.11. «Кардіологія» / Лішневська Вікторія Юріївна; Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска АМН України. – К., 2004. – 47 с.
14. Малая Л.Т. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы / Л.Т. Малая, А.Н. Корж, Л.Б. Балковая. – Х.: Торсинг, 2000. – 432 с.
15. Микроциркуляция и гемореология при старении человека / К.Г. Саркисов, О.В. Коркушко, А.С. Ступина [и др.] // Проблемы старения и долголетия. – 1998. – Т. 7, № 3. – С. 269–278.
16. Носкова Т.А. Лікувально-профілактична активність L-аргініну при гіпоксії різного типу / Т.А. Носкова, О.В. Гриців, У.М. Книш // Укр. мед. вісті. – 2003. – № 1. – С. 215.
17. Особенности NO-синтазного и аргиназного путей превращения L-аргина в сосудистой стенке крыс разного возраста / О.К. Кульчицкий, О.В. Нижанковская, Р.И. Потапенко, С.Н. Новикова // Кровообіг та гемостаз. – 2006. – № 1. – С. 77–80.
18. Пат. 46415А України, МПК A61B5/00, A61B10/00. Спосіб визначення функціонального стану ендотелію мікросудин в осіб похилого віку; Коркушко О.В., Лішневська В.Ю., Дужак Г.В.; Заявл. 11.07.2001; Опублік. 15.05.2002; Бюл. № 5.
19. Сагач В.Ф. Порушення ендотеліозалежних судинних реакцій, аргіназного та NO-синтазного шляхів обміну L-аргініну при артеріальній гіпертензії / В.Ф. Сагач,

- О.В. Базиліук // Фізіол. журн. – 2000. – Т. 46, № 3. – С. 17–21.
20. Сагач В.Ф. Дисфункция эндотелия и сердечно-сосудистые нарушения: матеріали II міжнародної конференції «Мікроциркуляція та її вікові зміни», Київ, 22–24 травня 2002 / Інститут геронтології АМН України. – К., 2002. – С. 270–273.
 21. Фролькіс В.В. Роль эндотелия в возрастных изменениях реактивности сосудов к действию физиологически активных веществ / В.В. Фролькіс, О.В. Базиліук, Н.В. Сыкало // Пробл. старения и долголетия. – 1993. – Т. 3, № 2. – С. 83–90.
 22. Фролькіс В.В. Старение и экспериментальная возрастная патология сердечно-сосудистой системы / В.В. Фролькіс, В.В. Безруков, О.К. Кульчицкий. – К.: Наук. думка, 1994. – 248 с.
 23. Чижова В.П. Зміни мікроциркуляторної ланки судинного русла та функції ендотелію у хворих на гіпертонічну хворобу похилого та старечого віку під впливом антигіпертензивної терапії (еналаприл, амлодіпін, небіволіл – довготривалі спостереження): автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.11. «Кардіологія» / Чижова Валентина Петрівна; Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця. – К., 2005. – 24 с.
 24. Экспериментальное изучение кардиопротекторной активности кораргина: Нац. конгрес геронтологів і геріатрів України (Київ, 11–13 жовтня 2005 р.) / В.В. Безруков, И.С. Чекман, Л.П. Купраш [и др.] // Проблемы старения и долголетия. – 2005. – Т. 14, приложение. – С. 7–8.
 25. Эффективность препарата Кораргин у пожилых больных со стабильной стенокардией I–II функционального класса / О.В. Коркушко, В.В. Шатило, В.А. Ищук [и др.] // Кровообіг та гемостаз. – 2008. – № 4. – С. 71–79.
 26. Ceremuzynski L. Effect of supplemental oral L-arginine on exercise capacity in patient with stable angina pectoris / L. Ceremuzynski, C. Chamiez // Amer. J. Cardiology. – 1997. – Vol. 80. – P. 331–333.
 27. Enhanced endothelial adhesiveness in hypercholesterolemia is attenuated by L-arginine / P.S. Tsao, L.M. McEvoy, H. Drexler et al. // Circulation. – 1994. – Vol. 89. – P. 2127–2182.
 28. Frolkis V.V. The Aging Cardiovascular System. Physiology and Pathology / V.V. Frolkis, V.V. Bezrukov, O.K. Kulchitsky. – New York: Springer Publishing Company, Inc., 1996. – 238 p.
 29. Halcox J. Prognostic value of coronary vascular endothelial function / J. Halcox, W. Schenck, G. Zalos // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 653–658.
 30. Harrison D.G. Endothelial function and oxidant stress / D.G. Harrison // Clin. Cardiol. – 1997. – Vol. 20. – P. 11–17.
 31. L-arginine improves endothelial function and reduces LDL oxidation in patients with stable coronary artery disease / W.H. Yin, J.W. Chen, C. Tsai et al. // Clin Nutr. – 2005. – Vol. 24 (6). – P. 988–97.
 32. Luscher T.F. The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator / T.F. Luscher, G. Noll // Atherosclerosis. – 1995. – 118. – P. S.81–S90.
 33. Lusher T.F. Biology of the endothelium / T.F. Lusher, M. Barton // Clin. Cardiol. – 1997. – Vol. 10 (suppl 11). – P. II-3-II-10.
 34. Muscari C. Mitochondrial function and superoxide generation from submitochondrial particles of aged rat hearts / C. Muscari, M. Frascaro, C. Guarnieri, C.M. Caldarera // Biochim Biophys Acta. – 1990. – Vol. 1015, N 2. – P. 200–204.
 35. Nemathakhsh M., Haghiooylavanmard S., Mahmoodi F., Monaiemi A.R. The prevention of endothelial dysfunction through endothelial cell apoptosis inhibition in a hypercholesterolemic rabbit model: the effect of L-arginine supplementation / M. Nemathakhsh, S. Haghiooylavanmard, F. Mahmoodi, A.R. Monaiemi // Lipids in Health and Disease. – 2008. – Vol. 7. – P. 27.
 36. Reduced endothelial nitric oxide synthase expression and production in human atherosclerosis / B.S. Oemar, M.R. Tschudi, N. Godoy et al. // Circulation. – 1998. – Vol. 97. – P. 2494–2498.
 37. Tarry W.C. L-arginine improves endothelium-dependent vasorelaxation and reduces intimal hyperplasia after balloon angioplasty / W.C. Tarry, R.G. Makhoul // Arterioscler. Thromb. – 1994. – Vol. 14. – P. 938–943.
 38. Vane J.R. Regulatory functions of the vascular endothelium / J.R. Vane, E.E. Anggard, R.M. Batting // New Engl. J. Med. – 1990. – Vol. 323. – P. 27–36.
 39. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction in hypertension / P.M. Vanhoutte // J. Hypertens. – 1996. – 14 (5). – P. S83–S93.
 40. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction and atherosclerosis / P.M. Vanhoutte // Eur. Heart. J. – 1997. – Vol. 18 (Suppl. E). – P. 19–29.
 41. Vita J. Endothelial function. A barometer for cardiovascular risk / J. Vita, J.F. Kearney // Circulation. – 2002. – № 6. – P. 640–642.

Кардіоаргінін покращує функціональний стан ендотелію і реологічні властивості крові у хворих літнього віку з гіпертонічною хворобою

О.В. Коркушко, В.В. Шатило, Г.В. Дужак, О.В. Бондаренко

РЕЗЮМЕ. Мета дослідження – вивчення впливу курсового застосування препарату Кардіоаргінін на вазомоторну функцію ендотелію та реологічні властивості крові у хворих літнього віку з гіпертонічною хворобою (ГХ) II стадії.

Матеріали і методи. В дослідженні взяли участь 42 пацієнта з ГХ і порушеною вазомоторною функцією ендотелію, котрих розподілили у дві групи. Хворі 1-ї групи (20 осіб) отримували інгібітор АПФ або блокатор рецепторів ангіотензину, 22 хворим 2-ї групи додатково внутрішньовенно крапельно вводили Кардіоаргінін (10 мл щоденно протягом 10 діб). Вазомоторну функцію ендотелію досліджували методом лазерної доплерівської флоуметрії (флуометр BLF-21D, «Transonic Systems Inc.», США) на підставі визначення об'ємної швидкості кровотоку шкіри (ОШКШ) передпліччя в стані спокою та при функціональній пробі з реактивною постішемичною гіперемією. Дисфункцію ендотелію констатували, якщо показник ОШКШ на піку реактивної гіперемії був менше 5 мл/хв·100 г тканини, а період відновлення ОШКШ після реактивної гіперемії до початкового рівня перевищував 100 с. Агрегаційну активність тромбоцитів (спонтанну, адреналін- та АДФ-індуковану) вивчали на двоканальному лазерному аналізаторі агрегації тромбоцитів 230LA («Біола», Росія). В'язкість крові та функціональний стан еритроцитів визначали за допомогою ротаційного віскозиметра «АКР-2» (Росія).

Результати. Сприятливий вплив Кардіоаргініну на вазомоторну функцію ендотелію, відзначений через 2 год після однократного внутрішньовенного введення препарату, тривав до 24 год. Курсове застосування Кардіоаргініну зменшило прояви дисфункції ендотелію мікросудин. Внаслідок цього зменшились в'язкість крові та агрегаційна активність тромбоцитів і еритроцитів, але зросла деформованість останніх, що свідчить про покращання реологічних властивостей крові.

Висновки. Покращання функціонального стану ендотелію і реологічних властивостей крові є чинниками, що визначають терапевтичну ефективність Кардіоаргініну при лікуванні хворих літнього віку з ГХ.

Ключові слова: дисфункція ендотелію, гіпертонічна хвороба, літній вік, Кардіоаргінін, корекція.

Cardioarginin improves endothelium functioning and blood rheologic properties in elderly patients with hypertensive disease

O.V. Korkushko, V.B. Shatilo, G.V. Duzhak, E.V. Bondarenko

SUMMARY. Aim – study of the effect of course administration of Cardioarginin on the endothelium vascular-motor function and blood rheological properties in the elderly patients with stage 2 hypertensive disease (HD).

Patients and Methods. Altogether 42 patients suffering from HD with epithelium vascular-motor function abnormalities took part in the study. They were divided into two groups: 1st group patients (n=20) receiving ACE inhibitor or angiotensin receptor blocker, and 2nd group patients (n=22) additionally receiving intravenous Cardioarginin (10 ml daily during 10 days). The endothelium vascular-motor function was studied by laser Doppler fluorometry (BLF-21D fluorometer, «Transonic Systems Inc.», USA) based on the assessment of volumetric skin blood flow rate (VSBFR) of the forearm at rest and during functional test with reactive post-ischemic hyperemia. Endothelium dysfunction was diagnosed provided the VSBFR at hyperemia peak was less than 5 ml/min·100 g tissues and the recovery period for VSBFR post reactive hyperemia exceeded 100 c by the baseline level. Platelet aggregative activity (spontaneous, adrenalin- and ADP-induced) was studied on the two-channel laser analyzer of platelet aggregation 230LA (Biola, Russia) by turbidimetry. Blood viscosity and functional state of the erythrocytes was measured by rotational viscosimeter «AKP-2» (Russia).

Results. Favorable effect of Cardioarginin on the endothelium vascular-motor function was registered 2 hours after single i.v. drug injection and lasted up to 24 hours. Course use of Cardioarginin reduced the epithelium dysfunction of the micro vessels. As a result, the blood viscosity decreased, the aggregation capacity of the platelets and erythrocytes was diminished and their deformity increased indicating improvement of blood rheological properties.

Conclusion. Improvement of the endothelium functioning and blood rheological properties determines the therapeutic effectiveness of Cardioarginin in the treatment of elderly patients with hypertensive disease.

Key words: endothelium dysfunction, hypertensive disease, elderly, Cardioarginin, correction.

Адрес для переписки:

Валерий Бониславович Шатило
ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины»,
04114, Киев, ул. Вышгородская, 67

УДК 616-006.448:616.1515+616-002+612.397.4+616.12

І.Є. Дзісь

Державна установа «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», Львів

Метаболічні, прозапальні та коагулологічні маркери серцево-судинного ризику і тромботичних ускладнень у хворих з множинною мієломою

АНОТАЦІЯ

Мета – вивчити асоціацію між метаболічними розладами, маркерами системного запалення та порушеннями гемостазу в хворих з множинною мієломою (ММ) для визначення прогностичних маркерів тромботичних ускладнень.

Матеріал і методи. Обстежено 22 пацієнтів з ММ (14 чоловіків і 8 жінок) віком 46–81 року і 16 здорових осіб контрольної групи. Визначено показники системи гемостазу, білкового і ліпідного метаболізму, системного запалення.

Результати. У хворих з ММ маркери гіперкоагуляції виявлено в 77,3% випадків. За даними кореляційного аналізу гіперкоагуляцію зумовлює зростання індексу маси тіла (ІМТ) та підвищення вмісту атерогенних ліпідів, а також системне неспецифічне запалення.

Висновок. Для прогнозування ризику артеріального й венозного тромбозу в хворих з ММ доцільно визначати ІМТ, рівень фібриногену, розчинних фібрин-мономерних комплексів, D-димеру, С-реактивного протеїну, інтерлейкіну-6 і фракцій ліпідів у крові.

Ключові слова:

множинна мієлома, гіперкоагуляція, запалення, метаболізм, серцево-судинний ризик.

У хворих з множинною мієломою (ММ), як і в інших пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями, існує підвищений ризик тромботичних ускладнень. Частота венозного тромбоемболізму в пацієнтів з ММ коливається від 3 до 10% [9, 11]. До тромбозів призводять такі порушення, пов'язані з моноклональним парапротеїном, як підвищена в'язкість крові, інтерференція імуноглобулінів із структурою фібрину та інгібіція природних антикоагулянтів. Активувати шляхи зсідання крові може підвищена секреція прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-6 (ІЛ-6) і фактор некрозу пухлини альфа (ФНП- α), підвищений рівень фібриногену, фактора фон Віллебранда і фактора VIII, знижений рівень протеїну S, утворення аутоантитіл з прокоагулянтними властивостями, набута резистентність до активованого протеїну С та пошкодження ендотелію [5, 11]. Значно підвищує ризик тромбозу застосування в лікуванні хворих з ММ імуномодуляторних препаратів – талідоміду й леналідоміду [9, 11].

Оскільки поодинокі протромботичні аномалії неможливо застосовувати для передбачення тромбозу,

A. Palumbo et al. [11] створили модель для оцінки такого ризику, що включає: 1) індивідуальні чинники, такі як вік, ожиріння, наявність центральних венозних катетерів, супутні хвороби (цукровий діабет, інфекції, хвороби серця), хірургічні процедури і спадкову тромбофілію; 2) пов'язані з хворобою чинники: діагноз ММ і підвищена в'язкість крові; 3) пов'язані з лікуванням чинники: дексаметазон і доксорубіцин у високих дозах або проведення поліхіміотерапії. Разом з тим в літературі недостатньо висвітлено роль метаболічних чинників серцево-судинного ризику, зокрема атерогенної дисліпідемії та гіперурикемії, у виникненні артеріальних і венозних тромбозів у хворих з ММ, а також не створено схему обстеження пацієнтів з урахуванням ризику виникнення та діагностики тромбозу. Перебіг ММ у пацієнтів може супроводжуватись також кровотечами [3], що ускладнює призначення засобів з метою тромбопрофілактики.

Мета дослідження – виявити асоціацію між метаболічними розладами, показниками системного запалення та порушеннями гемостазу в хворих з ММ для розроблення

прогностичних маркерів ризику тромботичних ускладнень.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 22 пацієнтів з ММ (14 чоловіків і 8 жінок) віком 46–81 року (медіана віку – 56 років). З них у 13 пацієнтів ММ було діагностовано вперше. Серед усіх обстежених у 3 (13,6%) визначено I стадію ММ за ISS, у 6 (27,2%) – II і у 9 (40,9%) – III; у 3 (13,6%) хворих було діагностовано рецидив ММ і в одного (4,5%) – гостру плазмочитарну лейкемію. Контрольну групу склали 16 практично здорових осіб (медіана віку – 51 рік). Окрім загальноклінічного і спеціалізованого гематологічного обстеження у хворих за допомогою ферментативних методів визначали метаболічні показники в крові натще: протеїнограму, рівні С-реактивного протеїну (СРП), імуноглобулінів, креатиніну, сечовини й сечової кислоти, концентрації глюкози, бета-ліпопротеїнів (БЛП), тригліцеридів (ТГ), загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) і холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ). Співвідношення ЗХС і ХС ЛПВЩ наведено як атерогенний індекс (АІ). Виразували швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ, мл/хв) за формулою Кокрофта – Голта та ШКФ із стандартизацією на площу поверхні тіла (мл/хв·1,73 м²). З використанням імуноферментного методу визначали концентрацію в крові прозапального цитокіну ІЛ-6 за допомогою набору реагента А-8768 «ИНТЕРЛЕЙКИН-6 – ИФА – БЕСТ». Для оцінки стану коагуляційної ланки гемостазу визначали рівень фібриногену, протромбіновий час (ПЧ), протромбіновий індекс (ПІ), активований частковий тромбoplastинний час (АЧТЧ) – за допомогою набору «BIO-KSEL» з використанням коагулометра «СС-3003», концентрацію розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК) – за даними ортофенантролінового тесту з реактивами фірми «Технология-Стандарт», D-димеру – імуноферментним методом із застосуванням набору реагентів D-9120 «D-димер – ИФА – БЕСТ». Підвищені рівні РФМК (>4 мг/дл) і D-димеру (>250 мкг/л) розцінювали як гіперкоагуляцію.

Для статистичної обробки результатів використовували пакет програм «Statistica for Windows 6.0» (Statsoft, USA). Параметричні показники представлено як медіану і міжквартильний інтервал (в дужках), їх порівнювали за допомогою U-критерію Манна – Уїтні. Для визначення кореляційних зв'язків застосовували критерій тау (τ) Кендалла.

Результати дослідження та їх обговорення

Індекс маси тіла (ІМТ) в обстежених склав 28,7 (25,1–30,4) кг/м²; нормальна маса тіла була у 4 (18,2%), надмірна – у 9 (40,9%), ожиріння I ступеня – у 7 (31,8%), II ступеня – у 2 (9,1%) пацієнтів.

Рівень загального білка становив у середньому 90 (78–103) г/л і був підвищений у 12 (57,2%) пацієнтів. М-протеїн було виявлено у 18 (90%) хворих, його концентрація становила в середньому 21,6 (10,9–31,7) г/л. Рівень альбуміну був знижений у 8 (40%) пацієнтів, відсоток його в крові становив 42,6 (37,25–46,25),

а концентрація – 37,8 (33,7–43,4) г/л. В усіх хворих співвідношення альбуміну і глобулінів було нижчим від 1,2 і становило 0,74 (0,59–0,86). Рівень IgG складав 32,3 (10,2–63,0) г/л, IgA – 0,78 (0,50–2,04) г/л. Підвищені концентрації IgG (понад 16 г/л) мали 15 (68,2%) обстежених, IgA понад 4 г/л – 2 (9,1%), а знижені рівні IgG (нижче 7 г/л) – 2 (9,1%) і IgA нижче 0,7 г/л – 9 (40,9%). Активність лактатдегідрогенази була підвищена у 20 (90,9%) хворих з медіаною 181 (124–191) Од/л. У всіх обстежених рівень бета₂-мікроглобуліну був підвищеним і становив 4,87 (3,45–9,58) мг/дл.

Рівень сечовини був підвищеним у 14 (63,6%) хворих і становив 8,85 (7,1–9,8) ммоль/л, концентрація креатиніну – 120,75 (114,3–132,4) мкмоль/л, ШКФ – 59 (50,5–66) мл/хв·1,73 м². У всіх 22 хворих ШКФ була нижчою 90 мл/хв·1,73 м², що відповідає щонайменше II стадії хронічної хвороби нирок (ХХН), яку було діагностовано у 10 (45,5%), ІІА – у 7 (31,8%), ІІВ – у 3 (13,6%) і V стадію – у 2 (9,1%) хворих.

Низку метаболічних і гемостазіологічних показників у хворих з ММ представлено в табл. 1. В групі хворих з ММ значущо вищою була концентрація сечової кислоти порівняно з показником в осіб контрольної групи; її рівень був підвищений у 10 (45,5%) пацієнтів з ММ без клінічних ознак подагри. Як відомо, сечову кислоту розглядають як чинник ризику серцево-судинних захворювань.

У 13 (59,1%) пацієнтів рівень ЗХС був знижений (нижче 4,2 ммоль/л), а в 6 (27,3%) – підвищений понад 5,2 ммоль/л. У 10 (45,45%) хворих визначали оптималь-

Таблиця 1
Показники метаболізму, системи гемостазу й запальні маркери в хворих з ММ і в осіб контрольної групи

Показник	Група хворих з ММ (n=22)	Контрольна група (n=16)	P
Сечова кислота, мкмоль/л	429 (300–510)	247 (219–277)	0,003
ЗХС, ммоль/л	4,0 (3,7–5,2)	4,77 (4,38–5,30)	0,109
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,27 (0,97–1,60)	1,50 (1,31–1,85)	0,063
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,85 (2,24–3,36)	2,78 (2,37–3,28)	0,986
БЛП, од.	43,5 (34–54)	42 (40–70)	0,443
ТГ, ммоль/л	1,00 (0,75–1,21)	0,99 (0,90–1,33)	0,438
АІ	3,49 (2,59–4,29)	3,2 (2,6–3,5)	0,407
Фібриноген, г/л	5,35 (3,93–6,87)	3,80 (3,49–4,40)	0,005
ПЧ, с	17,0 (15,5–18,5)	15,0 (14,6–17,2)	0,016
ПІ, %	86 (79–95)	100 (85–103)	0,013
АЧТЧ, с	31,45 (28,4–33,0)	35,35 (31,6–35,7)	0,029
РФМК, мг/дл	6 (4–10)	3 (3–3,5)	0,002
D-димер, нг/мл	90,05 (32,9–487,8)	21,55 (18,96–35,50)	<0,001
ІЛ-6, пг/мл	7,77 (3,10–15,10)	0,075 (0–0,723)	<0,001

ний рівень ХС ЛПНЩ (нижчий від 2,6 ммоль/л), серед них у 2 осіб – нижче 1,8 ммоль/л, у 12 (54,5%) – вище 2,6 ммоль/л, у 6 (27,3%) – понад 3,4 ммоль/л. У 5 (22,7%) хворих був підвищений рівень БЛП (понад 55 од.). Виявлено тенденцію до нижчого рівня ХС ЛПВЩ в групі хворих з ММ порівняно з показником в осіб контрольної групи (див. табл. 1) та у 9 (40,9%) пацієнтів визначено знижений рівень ХС ЛПВЩ (нижче 1,03 ммоль/л у чоловіків і 1,29 ммоль/л у жінок). У всіх пацієнтів рівень ТГ був у межах норми (нижче 1,7 ммоль/л). У пацієнтів з ММ атерогенну гіперліпідемію із підвищеним понад оптимальний рівнем ХС ЛПНЩ та зниженою концентрацією ХС ЛПВЩ виявлено в 15 (68,2%) випадках. Високий АІ (понад 4,0) встановлено в 9 (40,9%).

Група хворих з ММ та контрольна група відрізнялися між собою за рівнями показників коагуляційного гемостазу й системного запалення (див. табл. 1). Пацієнти з ММ мали істотно вищі середні показники фібриногену, РФМК, D-димеру й ІЛ-6. Підвищені рівні фібриногену виявлено у 16 (72,7%), РФМК – у 16 (72,7%) хворих. Рівні D-димеру до 250 нг/мл були у 14 (63,6%) осіб, між 250 і 500 нг/мл – у 3 (13,6%) і понад 500 нг/мл – у 5 (22,7%). В останніх 5 хворих було проведено доплерографію вен нижніх кінцівок, яка, однак, не виявила тромбозу. Загалом маркери гіперкоагуляції визначали у 17 (77,3%) пацієнтів. Це узгоджується з даними літератури. Так, Е.С. Урнова і співавтори. [1] виявили гіперкоагуляційний синдром у 68% первинних хворих з ММ, у 44% була підвищена концентрація D-димеру, приблизно у 50% пацієнтів виявляли підвищену готовність до тромбоутворення. М.Р. Stowely et al. [6] виявили в хворих на ММ значно вищий рівень D-димеру порівняно з показником у здорових осіб і у пацієнтів з моноклональною гаммопатією невизначеного генезу. За даними літератури, рівень D-димеру є предиктором артеріального й венозного тромбозу [8, 10].

Група пацієнтів з ММ і контрольна група істотно відрізнялись за показниками АЧТЧ, ПЧ і ПІ, а саме: у хворих з ММ був коротший АЧТЧ, довший ПЧ і нижчий ПІ (див. табл. 1). ПІ нижчий від 80% і ПЧ довший за 18 с виявлено у 7 (31,8%) хворих. За даними М.Р. Stowely et al. [6], пацієнти з ММ мали значно довший ПЧ, ніж здорові особи контрольної групи, як і в нашому дослідженні. R. Kotlín et al. [2] наводять клінічний випадок – хворого з ММ і високою парапротейнемією, в якого поряд із підвищеним рівнем фібриногену були подовжені АЧТЧ, ПЧ, тромбіновий час і рептилазний час. Автори дійшли висновку, що парапротейн взаємодіє з гамма-ланцюгом фібриногену, призводячи до набутої дисфібриногенемії.

Кількість тромбоцитів у хворих складала 202 (171–225)·10⁹/л. У 5 (22,7%) пацієнтів виявлено тромбоцитопенію: легкого ступеня – у 4 і важку – в 1. В інших пацієнтів кількість тромбоцитів була в межах норми.

Рівень запального маркера ІЛ-6 був істотно вищий в групі хворих з ММ порівняно з показником в осіб контрольної групи (див. табл. 1). Підвищену концентрацію ІЛ-6 (понад 10 пг/мл) визначено у 10 (45,45%) хворих, рівень СРП понад 3 мг/л – у 17 (77,3%). За даними

літератури, підвищений рівень СРП (>3 мг/л) є маркером високого ризику первинних і вторинних серцево-судинних подій [4].

Для вивчення взаємозв'язків між метаболічними й гемостазіологічними показниками проведено кореляційний аналіз. Виявлені статистично значущі кореляції наведено в табл. 2. Про тісні взаємозв'язки між системним запаленням і гіперкоагуляцією свідчать прямі кореляції між концентрацією фібриногену й ІЛ-6 та рівнем РФМК. Крім того, підвищення рівня фібриногену асоціюється зі зростанням ІМТ, про що свідчить позитивна кореляція між цими показниками. Виявлено також тенденцію до

Таблиця 2
Кореляційні зв'язки між гемостазіологічними та метаболічними показниками й запальними маркерами у хворих з ММ

Пари показників		τ	p
ІЛ-6	Фібриноген	0,404	0,008
Фібриноген	РФМК	0,506	0,001
ІЛ-6	РФМК	0,508	0,001
Фібриноген	ІМТ	0,632	0,001
ІЛ-6	Вік	0,420	0,006
ЗХС	Фібриноген	0,444	0,004
ХС ЛПНЩ	Фібриноген	0,422	0,006
БЛП	Фібриноген	0,425	0,014
ТГ	РФМК	0,472	0,002
ТГ	D-димер	0,324	0,035
Альбумін, %	Фібриноген	0,434	0,007
Альбумін, %	РФМК	0,383	0,018
Загальний білок	Фібриноген	-0,406	0,010
М-протеїн, г/л	Фібриноген	-0,354	0,029
М-протеїн, г/л	РФМК	-0,344	0,034
IgA	РФМК	-0,564	0,034
Загальний білок	ЗХС	-0,408	0,010
Загальний білок	ХС-ЛПНГ	-0,312	0,048
Загальний білок	БЛП	-0,412	0,021
Альбумін, %	ЗХС	0,372	0,022
Сечовина	Стадія ММ	0,501	0,004
Бета ₂ -мікроглобулін	ШКФ	-0,420	0,036
Стадія ММ	ШКФ	-0,370	0,034
Сечовина	ШКФ	-0,490	0,001
Сечовина	ПЧ	0,360	0,019
Сечовина	ПІ	-0,383	0,013
Стадія ХХН	ПЧ	0,340	0,027
Стадія ХХН	ПІ	-0,346	0,024
Бета ₂ -мікроглобулін	Кількість тромбоцитів	-0,632	0,003

прямого кореляційного зв'язку між рівнем РФМК і ІМТ ($\tau=0,32$; $p=0,096$). Таким чином, активація коагуляційного гемостазу в хворих з ММ асоціюється з продукцією прозапальних цитокінів, у чому простежується також роль жирової тканини. Активність запального процесу зростає з віком (пряма кореляція з концентрацією ІЛ-6).

Виявлено значущі кореляційні зв'язки між низкою гемостазіологічних і метаболічних показників, зокрема, стан коагуляційного гемостазу пов'язаний з обміном ліпідів. Так, пряму кореляцію знайдено між рівнем фібриногену і ЗХС, ХС ЛПНЩ і БЛП. Прямим зв'язком пов'язаний рівень ТГ з концентраціями РФМК і D-димеру.

Отже, у пацієнтів з ММ гіперкоагуляцію зумовлюють збільшення маси тіла, системне запалення та атерогенна дисліпідемія з підвищенням рівня ЗХС, ХС ЛПНЩ і БЛП, а також зростання концентрації ТГ у межах нормальних коливань.

У хворих з ММ виявлено асоціацію між маркерами гіперкоагуляції й показниками білкового обміну. Рівні фібриногену й РФМК знаходилися в прямому кореляційному зв'язку з відсотком альбуміну в крові та в зворотному – з концентрацією загального білка (з РФМК – як тенденція; $\tau=-0,30$; $p=0,058$) і М-протеїну. Рівень РФМК значущо негативно корелював із вмістом IgA, виявлено тенденцію до такої ж кореляції з IgG ($\tau=-0,43$; $p=0,082$), а також аналогічну тенденцію до зв'язку між рівнем фібриногену та IgG ($\tau=-0,42$; $p=0,089$). Тобто лабораторні ознаки важкої стадії хвороби (за рівнем загального білка, альбуміну, IgA та IgG) асоціювалися із менш вираженими проявами гіперкоагуляції.

Зв'язок між білковим і ліпідним обміном встановлено за істотними зворотними кореляційними зв'язками між концентрацією загального білка, з одного боку, й рівнем ЗХС, ХС ЛПНЩ і БЛП – з іншого. Між концентраціями М-протеїну і ЗХС знайдено тенденцію до зворотної кореляції ($\tau=-0,27$; $p=0,095$). Вміст альбуміну в крові був у прямому зв'язку з рівнем ЗХС. Оскільки зростання рівня загального білка й М-протеїну та зниження рівня альбуміну пов'язані з прогресуванням ММ, можна припустити, що важчий перебіг ММ асоціюється з тенденцією до гіпохолестеринемії.

Рівні сечової кислоти (як тенденція $\tau=0,32$; $p=0,066$) і сечовини (статистично значущо) позитивно корелювали зі стадією ММ. Із зростанням рівня бета₂-мікроглобуліну стадії ММ наростала ниркова недостатність (негативні кореляційні зв'язки між цими показниками і ШКФ в мл/хв·1,73 м²). Зменшення ШКФ асоціювалося з підвищенням концентрації сечовини (негативна кореляція між цими показниками). Із зростанням ниркової недостатності знижувався рівень протромбіну, про що свідчив прямий зв'язок між рівнем сечовини й ПЧ та зворотний – між рівнем сечовини й ПП, а також аналогічні зв'язки стадії ХХН з ПЧ і ПП. Також виявлено тенденцію до зворотної кореляції між ШКФ і ПЧ ($\tau=-0,26$; $p=0,093$) та прямої – між ШКФ і ПП ($\tau=0,27$; $p=0,077$). Очевидно, із прогресуванням ММ асоціюється розвиток ХХН, з наростанням важкості якої виникає схильність до гіпокоагуляції. Крім того, рівень бета₂-мікроглобуліну негативно

корелював з кількістю тромбоцитів, також виявлено тенденцію до зворотного зв'язку між стадією ММ і кількістю тромбоцитів ($\tau=-0,35$; $p=0,053$).

D.I. Jalal et al. [7] в оглядовій статті зазначають, що ХХН вважається прокоагулянтним станом, а головними гемостатичними порушеннями у пацієнтів з ХХН є підвищені рівні тканинного фактора, чинників XIIa і VIIa, фібриногену, інгібітора активатора плазміногену-1 та зниження тканинного активатора плазміногену. Автори зазначають, що ХХН зазвичай асоціюється з протромботичною тенденцією на ранніх стадіях хвороби, але в пізніх стадіях схильність до тромбозів поєднується в багатьох випадках з геморагічним діатезом, спричиненим переважно дисфункцією тромбоцитів. Також у хворих на ХХН підвищується рівень природного антикоагулянта – активованого протеїну С [7].

Отже, у пацієнтів з ММ лабораторні ознаки свідчать про ризик венозних і артеріальних тромбозів, а також (рідше) про можливість виникнення геморагічних ускладнень. Прогресування ММ асоціюється зі зменшенням вираженості гіперкоагуляції й гіперліпідемії, зростанням ознак гіпокоагуляції й зниженням кількості тромбоцитів.

Висновки

1. У хворих з ММ виявлено такі чинники серцево-судинного і тромботичного ризику, як надмірна маса тіла й ожиріння (в 81,8% випадків), гіперурикемія (в 63,6%), атерогенна дисліпідемія (в 45,5%), маркери гіперкоагуляції (в 77,3%) і системного запалення (в 77,3%).
2. За даними кореляційного аналізу встановлено, що маркери гіперкоагуляції прямо пов'язані з ІМТ, рівнем ІЛ-6, ЗХС, ХС ЛПНЩ і БЛП. Поглиблення характерних для ММ порушень білкового обміну асоціюється з нижчими рівнями атерогенних ліпідів.
3. Для прогнозування ризику артеріального й венозного тромбозу в хворих з ММ доцільно визначати ІМТ, рівні фібриногену, РФМК, D-димеру, СРП, ІЛ-6 і фракцій ліпідів у крові.
4. Потрібні подальші проспективні дослідження для опрацювання прогностичних маркерів тромботичних ускладнень у пацієнтів з ММ.

Список літератури

1. Гиперкоагуляционный синдром при множественной миеломе / Урнова Е.С., Покровская О.С., Грачева М.А. [и др.]. – Терапевт. арх. – 2014. – № 7. – С. 73–79.
2. Acquired dysfibrinogenemia secondary to multiple myeloma / Kotlín R., Sobotková A., Riedel T. [et al.] // Acta Haematol. – 2008. – Vol. 120. – P. 75–81.
3. Bleeding and thrombosis in multiple myeloma and related plasma cell disorders / Coppola A., Tufano A., Di Capua M., Franchini M. // Semin. Thromb. Hemost. – 2011. – Vol. 37, № 8. – P. 929–945.
4. Circulating biomarkers for predicting cardiovascular disease risk; a systematic review and comprehensive overview of meta-analyses / van Holten T.C., Waanders L.F., de Groot P.G. [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 4. – P. e62080.

5. De Stefano V. Venous thromboembolism in multiple myeloma / De Stefano V., Za T., Rossi E. // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2014. – Vol. 40, № 3. – P. 338–347.
6. Differing coagulation profiles of patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma / Crowely M.P., Quinn S., Coleman E. [et al.] // *J. Thromb. Thrombolysis.* – 2014. – Oct 1. [Epub ahead of print].
7. Jalal D.I. Disorders of hemostasis associated with chronic kidney disease / Jalal D.I., Chonchol M., Targher G. // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2010. – Vol. 36. – P. 34–40.
8. Kleiegris M.C. D-dimer as a marker for cardiovascular and arterial thrombotic events in patients with peripheral arterial disease. A systematic review / Kleiegris M.C., ten Cate H., ten Cate-Hoek A.J. // *Thromb. Haemost.* – 2013. – Vol. 110, № 2. – P. 233–243.
9. MELISSE, a large multicentric observational study to determine risk factors of venous thromboembolism in patients with multiple myeloma treated with immunomodulatory drugs / Leleu X., Rodon P., Hulin C. [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2013. – Vol. 110, № 4. – P. 844–851.
10. Patient-level compared with study-level meta-analyses demonstrate consistency of D-dimer as predictor of venous thromboembolic recurrences / Marcucci M., Smith C.T., Douketis J.D. [et al.] // *J. Clin. Epidemiol.* – 2013. – Vol. 66, № 4. – P. 415–425.
11. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma / Palumbo A., Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A. [et al.] // *Leukemia.* – 2008. – Vol. 22. – P. 414–423.

Метаболические, провоспалительные и коагулологические маркеры сердечно-сосудистого риска и тромботических осложнений у больных с множественной миеломой

И.Е. Дзись

РЕЗЮМЕ. Цель – изучить ассоциацию между метаболическими нарушениями, маркерами системного воспаления и изменениями гемостаза у больных с множественной миеломой (ММ) для разработки прогностических маркеров тромботических осложнений.

Материал и методы. Обследованы 22 пациента с ММ (14 мужчин и 8 женщин) в возрасте 46–81 года и 16 здоровых лиц контрольной группы. Определены показатели системы гемостаза в крови, белкового и липидного метаболизма, системного воспаления.

Результаты. У больных с ММ маркеры гиперкоагуляции обнаружены в 77,3% случаев. По данным корреляционного анализа гиперкоагуляцию обуславливают рост индекса массы тела (ИМТ) и повышение содержания атерогенных липидов, а также системное неспецифическое воспаление.

Вывод. Для прогнозирования риска артериального и венозного тромбоза у больных с ММ целесообразно определять ИМТ, уровень фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов, D-димера, С-реактивного протеина, интерлейкина-6 и фракций липидов в крови.

Ключевые слова: множественная миелома, гиперкоагуляция, воспаление, метаболизм, сердечно-сосудистый риск.

Metabolic, pro-inflammatory and coagulation markers of cardiovascular risk and thrombotic complications in patients with multiple myeloma

I.Y. Dzis

SUMMARY. Aim – this work aimed to study associations between metabolic changes, systemic inflammatory markers and hemostatic disorders in the patients with multiple myeloma in order to elaborate prognostic markers of thrombotic complications.

Subjects and methods. The study involved 22 patients with multiple myeloma (14 men and 8 women) aged 46–81 years and a control group of 16 apparently healthy subjects. The parameters of hemostasis, protein and lipid metabolism, systemic inflammation were assessed.

Results. The markers of hypercoagulation were found in 77.3% of the patients with multiple myeloma. According to the correlation analysis, hypercoagulation is promoted by an increased body mass index, elevated atherogenic lipid levels and nonspecific systemic inflammation.

Conclusion. In predicting of the risk of arterial and venous thrombosis in the patients with multiple myeloma it is advisable to assess the body mass index, the fibrinogen, fibrin monomer, D-dimer, CRP, interleukin-6 levels and lipid fractions of the blood.

Key words: multiple myeloma, hypercoagulation, inflammation, metabolism, cardiovascular risk.

Адреса для листування:

Іван Євгенович Дзись

ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»
79013, Львів, вул. Генерала Чупринки, 45

УДК 616.1-036.8:314.42:614.2

В.П. Войтенко, А.В. Писарук, Н.Г. Ахаладзе, Н.М. Кошель, Л.В. Мехова

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

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в странах Европы: связь с показателями системы здравоохранения (медико-демографическое исследование)

АННОТАЦИЯ

Цель работы – выяснение связи смертности людей от сердечно-сосудистых заболеваний с показателями, характеризующими медицинское обслуживание в 40 странах Европы. Для анализа использована Европейская база данных «Здоровье для всех» (БД-ЗДВ/НФА-DB).

Результаты и обсуждение. Установлена высокая отрицательная корреляция ($r=-0,82$) смертности от сердечно-сосудистых заболеваний с общими затратами на здравоохранение и затратами на стационарную медицинскую помощь ($r=-0,61$) в \$ на душу населения. Анализ показал, что сердечно-сосудистая смертность в разных странах не зависит от количества больниц и числа врачей на 100 тыс. населения, а также от затрат на медикаменты (в \$ на душу населения). В то же время сердечно-сосудистая смертность в странах Европы положительно коррелирует с числом больничных коек на 100 тыс. населения ($r=0,55$), средней продолжительностью пребывания больных в стационаре ($r=0,33$) и средним числом амбулаторных контактов на человека в год ($r=0,38$). Данные показатели больше в тех странах, где выше смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, что связано с высокой заболеваемостью и низкой эффективностью здравоохранения в этих странах.

Ключевые слова:

смертность, сердечно-сосудистые заболевания, показатели здравоохранения, Европа.

В своем трактате о медицине известный английский философ XVI в. Фрэнсис Бэкон говорит о трех задачах медицины, которые актуальны и в наши дни. Медицина должна: во-первых, сохранять здоровье; во-вторых, излечивать болезни; в-третьих, продлевать жизнь человека [1].

Известно, что одной из основных причин смерти в большинстве стран мира остается патология сердечно-сосудистой системы, несмотря на снижение смертности от этой патологии в развитых странах за последние 20 лет [3, 7]. Это связано не только с внедрением новых технологий лечения, но и с эффективной организацией медицинской помощи. В постсоветских странах, в том числе и в Украине, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) остается очень высокой, почти вдвое превосходя средневропейский уровень [2, 3, 5–7]. Связано ли это с плохой организацией здравоохранения в этих странах? Для ответа

предпринято настоящее исследование, в котором проанализирована связь между различными показателями здравоохранения и смертностью от ССЗ в 40 странах Европы. Такой анализ особенно актуален в связи с предстоящим реформированием системы здравоохранения Украины.

Материалы и методы исследования

Для анализа использована Европейская база данных «Здоровье для всех» (БД-ЗДВ/НФА-DB, <http://data.euro.who.int>) [4].

Анализировали показатели стандартизированной смертности от ССЗ (ИБС, инсульты) в 40 странах Европы и европейской части СНГ.

Рассматривали следующие показатели здравоохранения:

– число больниц на 100 000 населения;

- число больничных коек на 100 000 населения;
- число коек в частных больницах, % от всех коек;
- число врачей на 100 000 населения;
- число врачей терапевтических специальностей на 100 000 населения;
- средняя продолжительность пребывания в стационаре, все виды стационаров;
- среднее число амбулаторных контактов на человека в год;
- общие затраты на здравоохранение, % от ВВП;
- государственные затраты на здравоохранение, % от ВВП;
- частные затраты на здравоохранение, % от ВВП;
- общие затраты на здравоохранение, \$ на душу населения;
- государственные затраты на здравоохранение, % от общих затрат на здравоохранение;
- частные затраты на здравоохранение, % от общих затрат на здравоохранение;
- затраты на стационарную помощь, \$ на душу населения;
- затраты на медикаменты, \$ на душу населения.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием методов вариационной статистики, корреляционного, регрессионного и кластерного анализа, реализованных в программе Statistica 7.0 (USA, StatSoft). Достоверность различий средних значений показателей оценивали по критерию Стьюдента. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Для сравнения уровней смертности от заболеваний системы кровообращения в разных странах Европы использованы стандартизированные коэффициенты смертности, которые исключают влияние на смертность различий возрастного состава разных популяций. Это принципиально важно потому, что смертность от ССЗ экспоненциально увеличивается с возрастом, а возрастная структура популяций в разных странах отличается. На рис. 1 и 2 представлены уровни смертности от ССЗ мужчин и женщин в 40 странах Европы. Украина по уровню смертности мужчин занимает 3-е место (после РФ и Беларуси), а женщин – 2-е (после Молдовы). Наименьший уровень смертности от ССЗ наблюдается во Франции и Испании (как у мужчин, так и у женщин). Разрыв между Украиной и Францией по смертности от ССЗ составляет около 6 раз. Связаны ли эти различия с расходами на медицинское обслуживание населения этих стран и показателями, характеризующими организацию здравоохранения? На рис. 3 показаны затраты на здравоохранение в странах Европы (в \$ на душу населения). Разрыв между Украиной и Францией огромный – в 7,7 раза.

На рис. 4 показана зависимость смертности от ССЗ в странах Европы от затрат на здравоохранение. Видно, что она нелинейная. Наилучшую аппроксимацию имеющих данных дает степенная функция с отрицательным показателем степени, близким к $-0,56$. Отрицательный

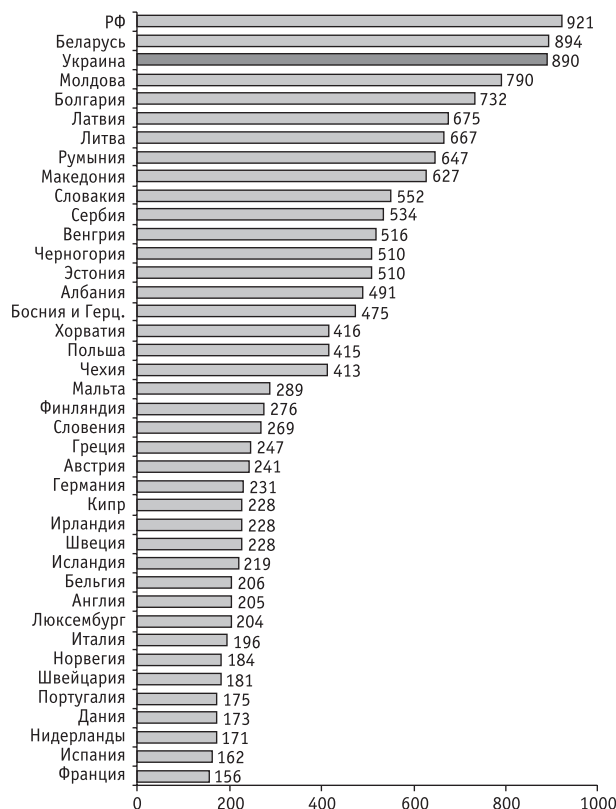


Рис. 1. Стандартизированный коэффициент смертности мужчин (на 100 тыс. населения) от сердечно-сосудистых заболеваний в странах Европы

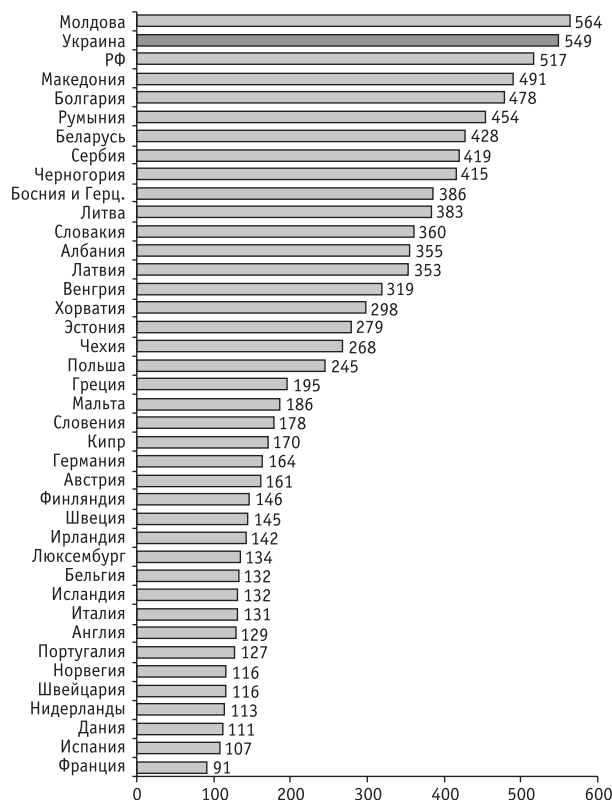


Рис. 2. Стандартизированный коэффициент смертности женщин (на 100 тыс. населения) от сердечно-сосудистых заболеваний в странах Европы

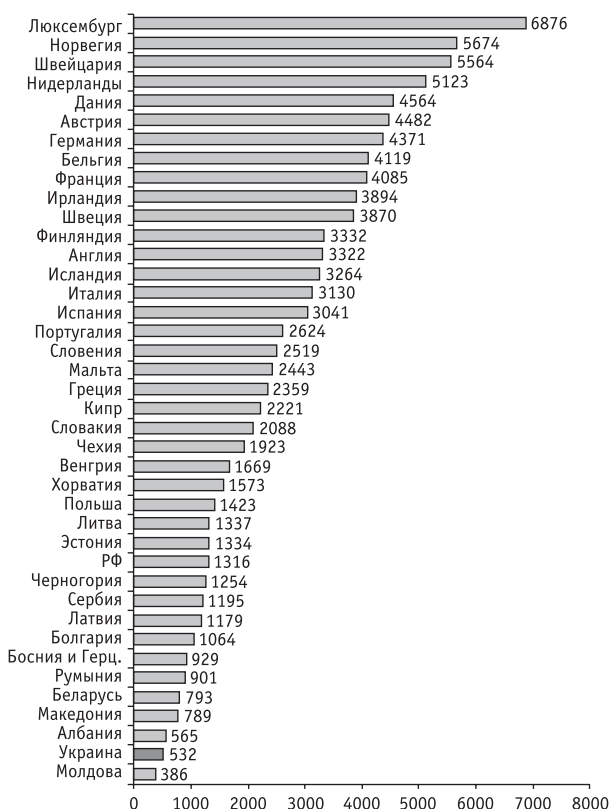


Рис. 3. Общєе затраты на здравоохранение (в \$ на душу населения в год) в странах Европы

показатель степени обусловлен обратным характером связи между смертностью и затратами на здравоохранение – чем выше затраты, тем ниже смертность. При росте расходов на медицину примерно до \$2000 на человека в год смертность от ССЗ снижается почти в 3 раза. Дальнейший рост затрат слабо влияет на уровень смертности. Нами рассчитаны затраты на медицину, соответствующие среднеєвропейской смертности от ССЗ: их уровень для мужчин равен \$1435, для женщин – \$1385 (на человека в год). Это почти в 3 раза больше расходов на медицину в Украине в настоящее время.

На рис. 5–8 представлены значения различных показателей здравоохранения в странах Европы. По числу больничных коек (на 100 тыс. населения) и среднему времени пребывания в стационаре Украина занимает 3-е место (рис. 5, 6). Также и по числу амбулаторных контактов (на человека в год) Украина находится в пятерке лидирующих стран (рис. 7). В Украине достаточно большое количество врачей (на 100 тыс. населения) – немного выше среднеєвропейского уровня (рис. 8). В связи с этим возникает вопрос: почему, несмотря на хорошие количественные показатели здравоохранения в Украине, смертность имеет такой высокий уровень? Для ответа проведен корреляционный анализ показателей здравоохранения и смертности от ССЗ в 40 странах Европы. Полученные данные представлены в табл. 1.

Самая высокая коррелятивная связь наблюдается между смертностью от ССЗ и расходами на здравоохранение, выраженными как в абсолютных числах (на душу на-

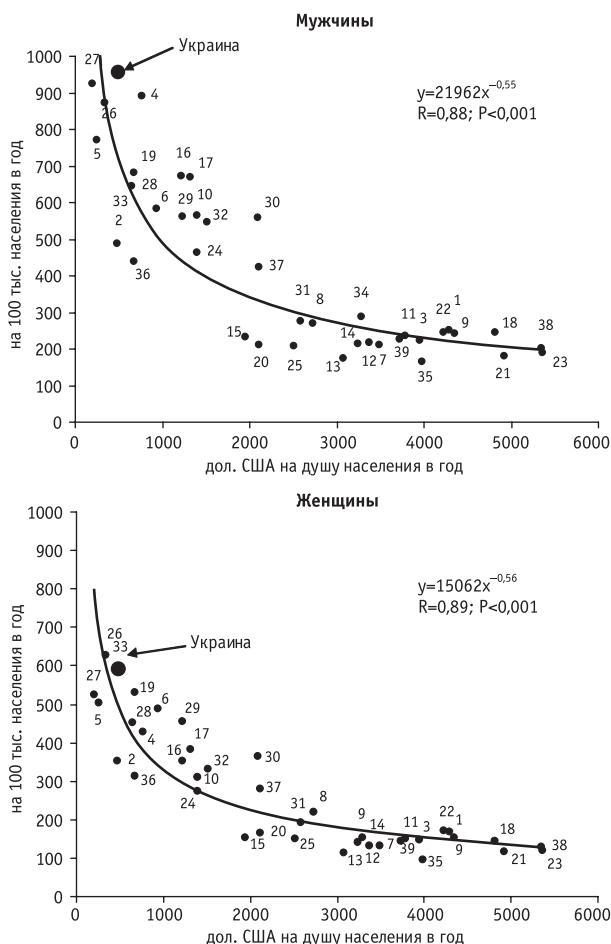


Рис. 4. Зависимость сердечно-сосудистой смертности от затрат на здравоохранение (по данным 40 стран Европы).

1 – Австрия, 2 – Албанія, 3 – Бельгія, 4 – Білорусь, 5 – Болгарія, 6 – Боснія і Герцеговіна, 7 – Англія, 8 – Греція, 9 – Данія, 10 – Естонія, 11 – Ірландія, 12 – Ісландія, 13 – Іспанія, 14 – Італія, 15 – Кіпр, 16 – Латвія, 17 – Литва, 18 – Люксембург, 19 – Македонія, 20 – Мальта, 21 – Нідерланди, 22 – Німеччина, 23 – Норвегія, 24 – Польща, 25 – Португалія, 26 – Республіка Молдова, 27 – Російська Федерація, 28 – Румунія, 29 – Сербія, 30 – Словачка, 31 – Словенія, 32 – Венгрія, 33 – Україна, 34 – Фінляндія, 35 – Франція, 36 – Хорватія, 37 – Чеська Республіка, 38 – Швейцарія, 39 – Швеція, 40 – Чорногорія

селения), так и в % от ВВП. Чем выше расходы на медицину, тем ниже смертность. При этом имеет место достоверная отрицательная корреляция расходов на стационарную медицинскую помощь со смертностью. Это ожидаемый результат – эффективная медицина дорого стоит.

Связь сердечно-сосудистой смертности от других показателей здравоохранения, таких как число коек (на 100 тыс. нас.), среднее время пребывания на койке и число амбулаторных контактов (на человека в год), также достоверна, но коэффициенты корреляции в данном случае положительны (см. табл. 1). При уравнивании всех стран по расходам на медицину (расчет парциальных коэффициентов корреляции) получены те же результаты. Отсюда не следует, что большое число амбулаторных контактов, коек, времени пребывания на койке ведут к росту смертности, скорее наоборот. Положительный характер связи обусловлен тем, что перечисленные показа-

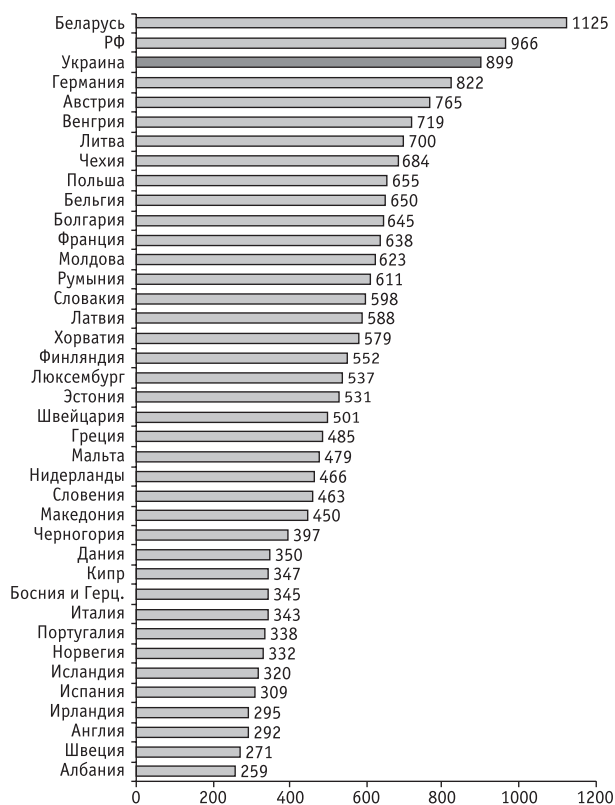


Рис. 5. Число больничных коек на 100 тыс. населения в странах Европы

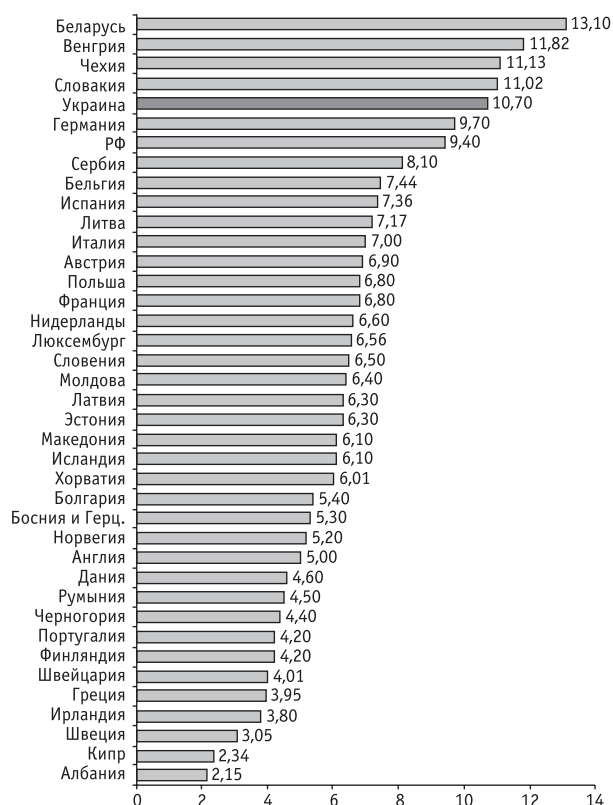


Рис. 7. Среднее число амбулаторных контактов (на человека в год) в странах Европы

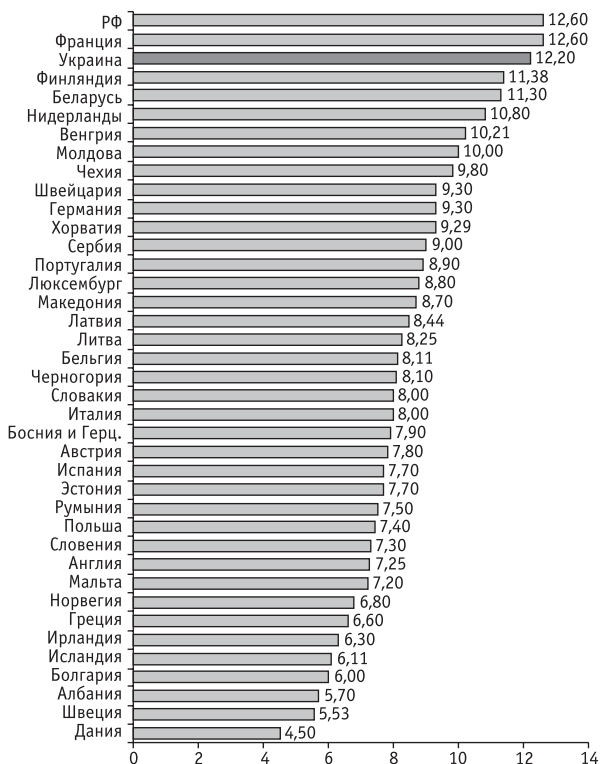


Рис. 6. Средняя продолжительность пребывания в стационаре (дни) в странах Европы

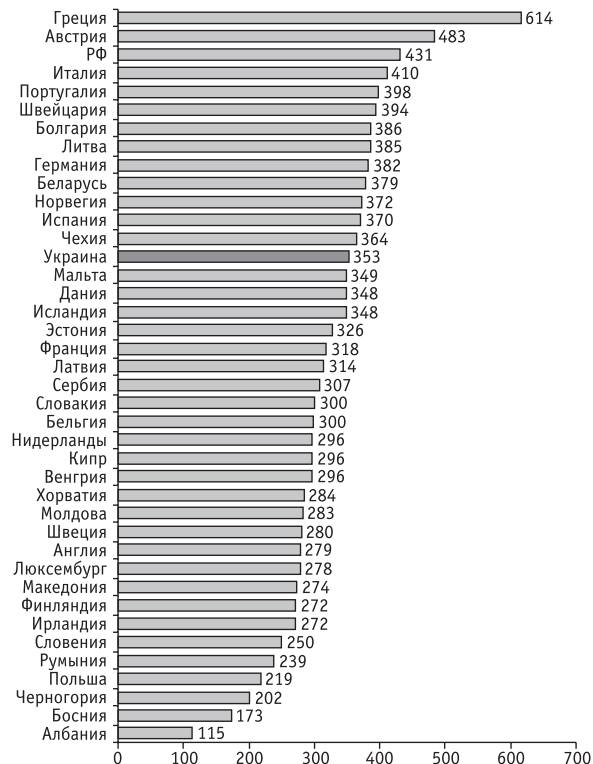


Рис. 8. Число врачей на 100 тыс. населения в странах Европы

Таблиця 1

**Коэффициенты корреляции между смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний
и показателями здравоохранения (1–15) в 40 странах Европы**

Показатель	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Все сердечно-сосудистые заболевания															
Оба пола	0,22	0,55	-0,51	-0,14	0,26	0,31	0,38	-0,57	-0,73	0,26	-0,82	-0,19	0,54	-0,61	-0,18
Мужчины	0,27	0,62	-0,51	-0,09	0,31	0,35	0,44	-0,62	-0,74	0,19	-0,79	-0,17	0,51	-0,60	-0,23
Женщины	0,16	0,49	-0,50	-0,18	0,21	0,27	0,32	-0,51	-0,70	0,31	-0,82	-0,21	0,56	-0,61	-0,13
0–64 года, оба пола	0,31	0,66	-0,45	-0,03	0,32	0,39	0,45	-0,59	-0,71	0,18	-0,74	-0,16	0,50	-0,64	-0,18
0–64 года, мужчины	0,35	0,69	-0,45	0,02	0,36	0,41	0,48	-0,61	-0,71	0,14	-0,72	-0,14	0,46	-0,64	-0,20
0–64 года, женщины	0,23	0,56	-0,44	-0,12	0,22	0,35	0,37	-0,51	-0,68	0,27	-0,75	-0,22	0,55	-0,59	-0,11
>65 лет, оба пола	0,18	0,51	-0,52	-0,17	0,23	0,28	0,35	-0,55	-0,72	0,28	-0,82	-0,19	0,55	-0,59	-0,17
>65 лет, мужчины	0,23	0,58	-0,53	-0,13	0,28	0,32	0,41	-0,61	-0,74	0,21	-0,80	-0,17	0,52	-0,58	-0,23
>65 лет, женщины	0,15	0,47	-0,50	-0,19	0,21	0,26	0,31	-0,51	-0,70	0,32	-0,83	-0,21	0,56	-0,60	-0,13
Ишемическая болезнь сердца															
Оба пола	0,31	0,67	-0,48	0,07	0,40	0,46	0,55	-0,47	-0,58	0,18	-0,58	-0,21	0,39	-0,52	-0,12
Мужчины	0,35	0,70	-0,47	0,09	0,42	0,47	0,57	-0,51	-0,59	0,13	-0,57	-0,20	0,37	-0,53	-0,14
Женщины	0,26	0,65	-0,48	0,05	0,38	0,45	0,53	-0,42	-0,56	0,22	-0,58	-0,21	0,40	-0,50	-0,11
0–64 года, оба пола	0,39	0,72	-0,45	0,10	0,41	0,48	0,54	-0,56	-0,65	0,14	-0,62	-0,24	0,43	-0,61	-0,03
0–64 года, мужчины	0,40	0,73	-0,45	0,12	0,42	0,49	0,55	-0,58	-0,65	0,10	-0,61	-0,22	0,40	-0,63	-0,07
0–64 года, женщины	0,33	0,67	-0,41	0,04	0,35	0,48	0,51	-0,49	-0,64	0,23	-0,63	-0,30	0,48	-0,54	0,03
>65 лет, оба пола	0,28	0,65	-0,48	0,06	0,39	0,45	0,54	-0,44	-0,55	0,19	-0,56	-0,19	0,38	-0,49	-0,13
>65 лет, мужчины	0,32	0,68	-0,48	0,08	0,41	0,46	0,57	-0,48	-0,57	0,13	-0,55	-0,19	0,35	-0,49	-0,16
>65 лет, женщины	0,25	0,64	-0,48	0,05	0,38	0,44	0,53	-0,41	-0,54	0,22	-0,57	-0,19	0,39	-0,49	-0,12
Инсульт															
Оба пола	0,14	0,43	-0,51	-0,13	0,19	0,25	0,23	-0,57	-0,72	0,25	-0,78	-0,19	0,56	-0,73	-0,11
Мужчины	0,17	0,49	-0,53	-0,11	0,22	0,28	0,28	-0,59	-0,73	0,22	-0,77	-0,17	0,54	-0,71	-0,17
Женщины	0,11	0,39	-0,50	-0,15	0,17	0,22	0,18	-0,54	-0,71	0,27	-0,78	-0,21	0,56	-0,71	-0,05
0–64 года, оба пола	0,25	0,61	-0,48	-0,05	0,25	0,39	0,40	-0,53	-0,67	0,24	-0,72	-0,19	0,50	-0,67	-0,18
0–64 года, мужчины	0,28	0,65	-0,48	-0,01	0,29	0,41	0,43	-0,55	-0,68	0,20	-0,71	-0,15	0,48	-0,68	-0,20
0–64 года, женщины	0,19	0,54	-0,48	-0,12	0,18	0,37	0,34	-0,47	-0,65	0,30	-0,73	-0,26	0,54	-0,62	-0,15
>65 лет, оба пола	0,10	0,38	-0,52	-0,15	0,17	0,20	0,18	-0,56	-0,72	0,25	-0,77	-0,18	0,56	-0,72	-0,09
>65 лет, мужчины	0,13	0,43	-0,54	-0,14	0,19	0,23	0,23	-0,59	-0,74	0,22	-0,77	-0,16	0,55	-0,71	-0,16
>65 лет, женщины	0,09	0,35	-0,50	-0,16	0,17	0,19	0,15	-0,54	-0,71	0,26	-0,78	-0,20	0,56	-0,71	-0,03

Примечание: показатели, соответствующие номерам, приведены в разделе «Материалы и методы исследования». Жирным шрифтом выделены достоверные ($p < 0,05$) значения коэффициентов корреляции.

тели выше в странах с высокой сердечно-сосудистой заболеваемостью. Это нормальный ответ системы здравоохранения на высокую заболеваемость. В то же время высокая заболеваемость, при недостаточной эффективности медицины, приводит к высокой смертности. Это наблюдается в ряде постсоветских стран, в том числе и в Украине.

Как видно из табл. 1, смертность от ССЗ не коррелирует с такими показателями, как число больниц, врачей (на 100 тыс. населения), а также с затратами на медикаменты (в \$ на человека). По числу больниц на 100 тыс. населения Украина значительно превосходит средневропейский уровень (5,27 против 2,96), а по числу врачей – несколько выше этого уровня (353 против 323 на 100 тыс. населения). Оценивая эти данные, можно сделать вывод о низкой эффективности системы здравоохранения в нашей стране. По затратам на медикаменты данных для Украины нет.

Нами проведен кластерный анализ стран Европы по затратам на здравоохранение (в \$ на душу населения). Результаты приведены в табл. 2. Украина вошла в 3-й кластер стран с самыми низкими затратами на здравоохранение, куда входят бывшие республики СССР и страны Восточной Европы.

В табл. 3 представлены средние значения показателей здравоохранения в разных кластерах. 2-й кластер и в большей степени 3-й кластер достоверно отличаются от 1-го по экономическим показателям (различным видам затрат на медицину) и не различаются по другим показателям здравоохранения.

Таблица 2
Макрорегиональная (кластерная) структура стран Европы
в порядке увеличения затрат на здравоохранение
(в \$ на душу населения)

Кластер 1	Кластер 2	Кластер 3
Австрия	Греция	Албания
Бельгия	Исландия	Македония
Германия	Испания	Беларусь
Дания	Италия	Болгария
Ирландия	Кипр	Босния и Герцеговина
Люксембург	Мальта	Венгрия
Нидерланды	Португалия	Латвия
Норвегия	Словакия	Литва
Франция	Словения	Польша
Швейцария	Англия	Республика Молдова
Швеция	Финляндия	Российская Федерация
	Чешская Республика	Румыния
		Сербия
		Украина
		Хорватия
		Черногория
		Эстония

Таблица 3
Средние значения показателей системы здравоохранения
в различных кластерах стран Европы

Показатель	Кластер 1	Кластер 2	Кластер 3
Число больниц на 100 000 населения	2,29±0,36	2,88±0,73	2,92±0,40
Число больничных коек на 100 000 населения	511,4±57,4	433,96±37,17	593,6±54,7
Число коек в частных больницах, % от всех коек	12,77±6,71	15,98±4,79	3,99±2,05
Число врачей на 100 000 населения	338,5±19,6	354,2±27,9	292,0±20,3
Врачи терапевтических специальностей на 100 000 населения	78,91±4,37	104,00±11,15	92,90±7,30
Средняя продолжительность пребывания в стационаре, дни	8,17±0,71	7,35±0,44	8,84±0,47
Среднее число амбулаторных контактов на человека в год	5,88±0,59	5,73±0,81	7,06±0,68
Общие затраты на здравоохранение, % от ВВП	10,31±0,39	8,91±0,24	7,48±0,44
Государственные затраты на здравоохранение, % от ВВП	8,07±0,35	6,30±0,34	4,79±0,29
Частные затраты на здравоохранение, % от ВВП	2,25±0,23	2,58±0,25	2,70±0,30
Общие затраты на здравоохранение, \$ на душу населения	4784±282	2689±146	1073±90
Государственные затраты на здравоохранение, % от общих затрат на здравоохранение	75,69±2,58	71,59±3,05	61,76±4,27
Частные затраты на здравоохранение, % от общих затрат на здравоохранение	21,67±2,02	29,10±3,19	35,30±2,71
Затраты на стационарную помощь, \$ на душу населения	1700±148	691,6±124,4	78,8±5,71
Затраты на медикаменты, \$ на душу населения	515,1±35,4	406,7±24,1	68,8±37,0

Примечание (здесь и в табл. 4): жирным шрифтом выделены достоверные ($p < 0,05$) различия показателей по сравнению с 1-м кластером.

В 3-м кластере, по сравнению с 1-м, значительно выше все виды сердечно-сосудистой смертности. Во 2-м кластере, по сравнению с 1-м, смертность выше при ИБС только у мужчин, а при инсульте у мужчин и у женщин.

Далее мы проанализировали различия между тремя кластерами по общей сердечно-сосудистой смертности и

смертности от различных видов патологии системы кровообращения. Полученные данные представлены в табл. 4.

Таблица 4
Средние значения стандартизированных коэффициентов смертности (на 100 тыс. населения) от болезней органов кровообращения в различных кластерах стран Европы

Показатель	Кластер 1	Кластер 2	Кластер 3
Все сердечно-сосудистые заболевания			
Оба пола	161,3±7,7	218,5±25,2	499,6±27,7
Мужчины	200,2±8,7	269,2±32,0	630,0±40,6
Женщины	129,5±6,8	177,4±20,6	407,9±22,8
0–64 года, оба пола	27,36±1,28	39,31±5,17	116,9±10,4
0–64 года, мужчины	39,90±1,89	60,86±7,97	180,8±17,9
0–64 года, женщины	14,83±0,80	18,51±2,78	62,21±5,26
>65 лет, оба пола	1245±63,1	1668±188	3596±186
>65 лет, мужчины	1497±68,3	1955±230	4265±238
>65 лет, женщины	1058±58,3	1463±169	3204±173
Ишемическая болезнь сердца			
Оба пола	12,56±0,96	20,53±3,01	52,60±7,75
Мужчины	20,21±1,59	34,39±4,80	88,06±13,52
Женщины	4,91±0,41	7,15±1,44	22,64±3,47
0–64 года, оба пола	60,90±6,28	96,54±18,54	209,91±32,9
0–64 года, мужчины	86,09±8,37	133,3±23,22	288,58±46,0
0–64 года, женщины	41,15±4,58	67,85±15,49	157,54±26,1
>65 лет, оба пола	452,1±49,8	711,5±147,5	1483±241,5
>65 лет, мужчины	619,1±63,9	933,4±177,4	1911±313,7
>65 лет, женщины	334,4±39,1	559,0±131,2	1249±211,3
Инсульт			
Оба пола	4,87±0,29	7,05±0,99	25,74±2,71
Мужчины	5,76±0,41	9,53±1,45	35,52±4,04
Женщины	3,99±0,25	4,69±0,34	17,49±1,76
0–64 года, оба пола	33,32±1,44	52,19±4,82	129,3±10,9
0–64 года, мужчины	36,37±1,45	58,66±5,85	150,3±13,1
0–64 года, женщины	30,65±1,51	46,95±4,31	114,2±9,6
>65 лет, оба пола	263,5±11,8	417,5±36,5	966,9±81,8
>65 лет, мужчины	284,0±11,6	456,2±42,5	1079±93,0
>65 лет, женщины	246,3±12,4	388,9±34,9	896,6±75,6

Для анализа взаимосвязей наиболее значимых рассмотренных показателей проведен факторный анализ. Полученные данные представлены в табл. 5. Этот анализ позволил выделить 3 фактора, в сумме извлекающих 73% дисперсии. Первый фактор объединяет смертность от ССЗ и разные виды расходов на медицину. При этом факторные нагрузки показателей смертности имеют противоположный знак по отношению к экономическим

Таблица 5
Факторная структура показателей здравоохранения и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 40 странах Европы

Показатель	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3
Число больниц на 100 000 населения	0,120	–0,026	0,654
Число больничных коек на 100 000 населения	–0,182	0,028	0,887
Число коек в частных больницах, % от всех коек	0,546	0,262	0,491
Число врачей, на 100 000 населения	0,451	0,344	–0,128
Врачи терапевтических специальностей, на 100 000 населения	–0,060	0,345	–0,021
Средняя продолжительность пребывания в стационаре, дни	0,095	0,088	0,786
Среднее число амбулаторных контактов, на человека в год	–0,369	–0,180	0,688
Общие затраты на здравоохранение, % от ВВП	0,936	0,179	0,204
Государственные затраты на здравоохранение, % от ВВП	0,928	–0,261	0,197
Частные затраты на здравоохранение, % от ВВП	0,408	0,857	0,110
Общие затраты на здравоохранение, \$ на душу населения	0,854	–0,406	0,014
Государственные затраты на здравоохранение, % от общих затрат на здравоохранение	0,135	–0,952	0,023
Частные затраты на здравоохранение, % от общих затрат на здравоохранение	–0,138	0,947	0,019
Затраты на стационарную помощь, \$ на душу населения	0,739	–0,549	–0,073
Затраты на медикаменты, \$ на душу населения	0,625	0,502	0,327
СКС, болезни органов кровообращения, на 100 000, мужчины	–0,931	–0,039	0,283
СКС, болезни органов кровообращения, на 100 000, женщины	–0,899	0,084	0,295
Дисперсия	35,2%	21,8%	17,3%

Примечание: СКС – стандартизированный коэффициент смертности.

показателям. Это еще раз подтверждает важную роль затрат на медицину в снижении ССЗ.

Второй фактор объединил с противоположным знаком долю государственных и частных затрат на медицину. Чем больше доля государственных затрат, тем меньше доля частных, и наоборот. Это тривиальный математический факт. В третий фактор вошли с одним знаком такие показатели, как число коек (на 100 тыс. нас.), среднее время пребывания пациента на койке и число амбулаторных контактов (на человека в год). Связь между этими показателями обусловлена тем, что все они зависят от общей причины – уровня заболеваемости. В странах с высокой заболеваемостью больше амбулаторных контактов, выше потребность в числе коек на душу населения, а низкая эффективность лечения обуславливает большую длительность пребывания на койке. Это характерно для постсоветских стран, в том числе и для Украины.

Таким образом, проведенный анализ позволяет сделать следующие выводы.

1. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний отрицательно коррелирует ($r=-0,82$) с общими затратами на здравоохранение и, в частности, с затратами на стационарную медицинскую помощь ($r=-0,61$). Моделирование связи сердечно-сосудистой смертности и затрат на медицину показало, что для достижения средне-европейского уровня смертности необходимо увеличить затраты на медицину в Украине в 3 раза.

2. Сердечно-сосудистая смертность не зависит от количества больниц и числа врачей на 100 тыс. населения. В странах с высокой смертностью от ССЗ достаточно больниц и врачей, но эффективность медицины низкая.

3. Сердечно-сосудистая смертность положительно коррелирует с числом больничных коек на 100 тыс. насе-

ления ($r=0,55$), средней продолжительностью пребывания больных в стационаре ($r=0,33$) и средним числом амбулаторных контактов на человека в год ($r=0,38$). Эти показатели больше в тех странах, где выше смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, что обусловлено высокой заболеваемостью и низкой эффективностью здравоохранения.

Список литературы

1. Бэкон Ф. Сочинения в двух томах. – М.: Мысль, 1971.
2. Войтенко В.П. Україна в європейському контексті: кластерна модель смертності від головних причин [Текст] / В.П. Войтенко, А.В. Писарук, Н.М. Кошель // Пробл. старения и долголетия. – 2014. – № 1. – С. 85–95.
3. Гребняк Н.П. Здоровье населения Украины в глобальном измерении [Текст] / Н.П. Гребняк // Медичні перспективи. – 2012. – № 1. – С. 128–134.
4. Европейская база данных «Здоровье для всех» (HFA-DB, ЕРБ ВОЗ 2012 г.: http://data.euro.who.int/hfad/shell_ru.html).
5. Україна в європейському контексті: смертність від головних причин [Текст] / В.П. Войтенко, А.В. Писарук, Н.М. Кошель, М.Г. Ахаладзе // Пробл. старения и долголетия. – 2012. – № 2. – С. 62–166.
6. Україна в європейському контексті: смертність від головних причин [Текст] / В.П. Войтенко, А.В. Писарук, Н.М. Кошель, М.Г. Ахаладзе // Медико-демографічний атлас України. – 2012. – № 14. – С. 19–21.
7. Vagero D. The East-West Health Divide in Europe: Growing and Shifting Eastwards [text] / Vagero D. // European Review. – 2010. – 18, № 1. – P. 23–34.

Смертність від серцево-судинних захворювань в країнах Європи: зв'язок з показниками системи охорони здоров'я (медико-демографічне дослідження)

В.П. Войтенко, А.В. Писарук, М.Г. Ахаладзе, Н.М. Кошель, Л.В. Мехова

РЕЗЮМЕ. Мета роботи – з'ясування зв'язку смертності людей від серцево-судинних захворювань з показниками, що характеризують медичне обслуговування в 40 країнах Європи. Для аналізу використана Європейська база даних «Здоров'я для всіх» (БД-ЗДВ/HFA-DB). Встановлено високу негативну кореляцію ($r=-0,82$) смертності від серцево-судинних захворювань із загальними витратами на охорону здоров'я і витратами на стаціонарну медичну допомогу ($r=-0,61$) у \$ на душу населення. Аналіз показав, що серцево-судинна смертність у різних країнах не залежить від кількості лікарень і числа лікарів на 100 тис. населення, а також від витрат на медикаменти (в \$ на душу населення). У той же час серцево-судинна смертність в країнах Європи позитивно корелює з числом лікарняних ліжок на 100 тис. населення ($r=0,55$), середньою тривалістю перебування хворих у стаціонарі ($r=0,33$) і середнім числом амбулаторних контактів на людину за рік ($r=0,38$). Ці показники охорони здоров'я більше в тих країнах, де вище смертність від серцево-судинних захворювань, що пов'язано з високою захворюваністю і низькою ефективністю охорони здоров'я в цих країнах.

Ключові слова: смертність, серцево-судинні захворювання, показники системи охорони здоров'я, Європа.

Cardiovascular mortality rates in the European countries associated with health system indicators (medico-demographic survey)

V.P. Voitenko, A.V. Pisaruk, N.G. Akhaladze, N.M. Koshel, L.V. Mehova

SUMMARY. Aim – elucidation of the relationship between mortality rates among people with cardiovascular disease and the indicators characterizing medical service in 40 European countries.**Material and Methods.** The European database «Health for All» (HFA-DB / HFA-DB).**Results and discussion.** A high negative correlation ($r=-0.82$) has been found between cardiovascular mortality rate and the total health care expenses and inpatient care costs ($r=-0.61$) in \$ per capita. Our analysis has shown that cardiovascular mortality in different countries does not depend on the number of hospitals and on the number of physicians per 100 thousand population as well as on the cost of medicines (in \$ per capita). At the same time, the cardiovascular mortality in Europe is positively correlates with the number of hospital beds per 100 thousand population ($r=0.55$), mean duration of hospitalization ($r=0.33$) and the average number of outpatient consultations per year ($r=0.38$). These health care indicators are higher in the countries with the higher cardiovascular mortality rate that is associated with the high morbidity and low health care efficiency.**Key words:** mortality, cardiovascular disease, indicators of the health system, Europe.**Адрес для переписки:**

Анатолий Васильевич Писарук

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

04114, Киев, ул. Вышгородская, 67

НОВИНИ

Внезапная остановка сердца при физической нагрузке. Риск развития и частота у лиц среднего возраста

Внезапная остановка сердечной деятельности, смерть при занятиях спортом случается преимущественно у лиц среднего возраста.

В большом проспективном популяционном исследовании проанализированы тяжесть, характеристика и исходы внезапной остановки сердца у лиц в возрасте 35–65 лет в США за период 2002–2013 гг. с учетом их образа жизни и истории болезни.

Проанализировано 1247 случаев внезапной остановки сердечной деятельности. В 63 (5%) случаях внезапная остановка сердечной деятельности произошла во время выполнения нагрузки, что составляет в перерасчете 21,7 случаев на миллион в год, что сопоставимо с частотой всех случаев внезапной остановки сердца в среднем в популяции. Средний возраст у таких пациентов составил $51,1 \pm 8,8$ года. Частота случаев вне-

запной остановки сердца у мужчин в процессе нагрузки была выше, по сравнению с женщинами, что характерно и в целом для случаев внезапной остановки сердечной деятельности.

Госпитальная выживаемость была выше у пациентов со спорт-ассоциированной внезапной остановки сердечной деятельности, по сравнению со средними величинами (23,2% против 13,6%, $p=0,04$). Среди пациентов с внезапной остановкой сердечной деятельности, связанной с двигательной активностью, у 16% ранее диагностировались заболевания сердечно-сосудистой системы, высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний имели 56% пациентов и 36% пациентов в предшествующую неделю имели типичные сердечно-сосудистые жалобы. Полученные данные указывают, что спорт-ассоциированная внезапная остановка сердечной деятельности составляет относительно малую часть всех случаев внезапной остановки сердца, тогда

как двигательная активность позволяет существенно снизить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

*Jouven X. et al., Circulation. 2015***Генетическая взаимосвязь между уровнем С-реактивного белка, липидов плазмы и вероятностью развития болезни Альцгеймера**

Данные эпидемиологических исследований указывают на взаимосвязь между болезнью Альцгеймера, процессом воспаления и дислипидемией, однако природа этой взаимосвязи остается неясной.

При обследовании более 200 тысяч пациентов показана генетическая взаимосвязь между частотой развития болезни Альцгеймера, уровнем С-реактивного белка и липидов плазмы. Выявлены характерные генетические изменения, локализованные в 4-й и 10-й хромосомах.

Desikan R.S. et al., Circulation. 2015

УДК 612.39+616-056.5-053.9

М.С. Романенко

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

Харчування осіб літнього віку з метаболічним синдромом: видимі та приховані ризики

АНОТАЦІЯ

Мета – вивчити особливості харчування осіб літнього віку з метаболічним синдромом.

Матеріал і методи. За період з 2012 р. до першої половини 2014 р. вивчено стан фактичного харчування у 47 осіб середнього (35–59 років) та у 68 – похилого віку (60–74 років) з метаболічним синдромом (МС).

Результати. В Україні структура харчування пацієнтів з МС є недосконалою і характеризується недостатнім споживанням окремих продуктів. При достатньому на час обстеження вживанні їжі, багатій на тваринний білок (за рахунок м'ясних продуктів та яєць), відзначено знижений вміст молочних продуктів. Вміст жиру в раціоні обстежених був надлишковим. У літніх людей надлишок жиру дещо менший внаслідок обмеженого споживання м'ясних продуктів. Спостерігається дефіцит омега-3 поліненасичених жирних кислот, більш виражений в осіб літнього віку. При надлишку в харчуванні простих вуглеводів виявлено нестачу складних вуглеводів, у т.ч. харчових волокон. Особи літнього віку значно менше споживають овочів та фруктів.

Висновок. У пацієнтів з МС, здебільшого в осіб літнього віку, виявлено недосконалу структуру раціону та нестачу окремих продуктів.

Ключові слова:

метаболічний синдром, структура раціону, енергоємність раціону, нутрієнт, особи літнього віку.

В Україні, як і в багатьох інших країнах, що розвиваються, збільшується кількість людей з надлишковою масою тіла та ожирінням. Надмірна маса тіла призводить до порушень вуглеводного та ліпідного обміну, формування метаболічного синдрому (МС) і, як наслідок, супроводжується підвищенням поширеності серцево-судинних захворювань (ССЗ) та цукрового діабету 2-го типу. Так, поширеність надлишкової маси тіла серед населення України складає 53,4%, ожиріння – 21,3% [5]. У той же час відомо, що частота МС зростає в процесі старіння і досягає найвищого показника у людей похилого віку. Оскільки харчування є одним із основних чинників, які впливають на стан здоров'я людини, важливо вивчити його особливості та ризики у різні періоди онтогенезу людини для розуміння їхнього значення та з метою розробки механізмів впливу на формування або попередження метаболічних розладів.

Матеріали і методи обстеження

Дослідження проведено в період з 2012 р. до першої половини 2014 р. у загальнотерапевтичному відділенні ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України». На підставі результатів клінічного,

лабораторного та інструментального обстежень сформовано дві групи людей, у яких ідентифіковано МС: 47 осіб середнього (35–59 років) та 68 осіб літнього (60–74 років) віку. Всі обстежені дали добровільну інформовану згоду на участь у дослідженні.

МС діагностували за критеріями IDF (2005), відповідно до яких про синдром свідчать: наявність у пацієнта ожиріння центрального типу, визначеного за об'ємом талії у сантиметрах (≥ 94 см у чоловіків, ≥ 80 см у жінок), та наявність будь-яких двох чинників із чотирьох перерахованих: рівень тригліцеридів ($\geq 1,7$ ммоль/л) або проведення специфічної гіполіпідемічної терапії; вміст холестерину ліпопротеїдів високої щільності ($< 1,03$ ммоль/л у чоловіків, $< 1,29$ ммоль/л у жінок) або проведення специфічної гіполіпідемічної терапії; рівень САТ ≥ 130 мм рт. ст. або рівень ДАТ ≥ 85 мм рт. ст., або проведення гіпотензивної терапії; підвищений рівень глюкози в плазмі крові натще $\geq 5,6$ ммоль/л або раніше діагностоване порушення вуглеводного обміну, в т.ч. цукровий діабет 2-го типу [2].

Фактичне харчування оцінювали за методикою добового відтворення із додатковим застосуванням вагового методу. Нутрієнтний склад розраховували з використанням таблиць хімічного складу та харчової цінності

продуктів за допомогою комп'ютерної програми «Тест раціонального питания TRP-D02», розробленої НТЦ «Віріа» [3]. Статистичний аналіз даних проводили за параметричними критеріями, визначали середнє арифметичне величин показників (M), їхнє середньоквадратичне відхилення (δ) та помилки середніх величин (m). Статистичну значущість відмінностей показників між групами оцінювали з використанням t -критерію Крамера – Уелча (модифікація t -критерію Сьюдента для вибірок з різною дисперсією). За рівень статистичної значущості взято значення $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз харчування осіб літнього віку з МС дозволив виділити характерні особливості у споживанні основних груп продуктів. Літні люди вживали менше овочів, фруктів та м'ясних продуктів, у споживанні інших груп продуктів вірогідних відмінностей не виявлено. Однак рівні споживання продуктів кожної групи потребують деякої деталізації.

Кількість в раціоні зернових та бобових, а також хліба і виробів з борошна у обстежених середнього і літнього віку не відрізнялась. Слід наголосити, що в зарубіжних рекомендаціях (наприклад, в національних рекомендаціях США) та в рекомендаціях окремих європейських країн споживання зазначених продуктів є взаєморегульованим із визначенням кількості грамів крупи чи бобових (суха маса) або хліба чи інших виробів з борошна, які є еквівалентом однієї порції, та нормуванням кількості порцій на добу. При збільшенні кількості круп передбачається менше вживання хліба, і навпаки [7, 10]. Отже, якщо оцінювати сукупне споживання продуктів, то обстежені з МС вживали зернові та бобові, а також хліб і вироби з борошна в межах рекомендованої кількості. В середньому ж українці споживають значно більше зазначених продуктів – 300 г на добу (Державна служба статистики, 2013 р.).

Кількість цукру та меду в раціоні була, на перший погляд, прийнятною. Однак слід враховувати, що обстежені всіх груп щоденно вживали також кондитерські вироби (торти, цукерки, печиво), що збільшує кількість цукру в раціоні. Як відомо, порушення вуглеводного обміну є патогенетичною ланкою МС. Тому надлишок простих вуглеводів у обстежених створює вагомий ризик прогресування МС і розвитку його ускладнень.

За рекомендаціями ВООЗ (2003 р.) норма споживання овочів та фруктів складала понад 400 г на добу, але протягом останніх 10 років рекомендований рівень зріс до 500–600 г і більше [1, 6, 7, 10]. Так, споживання овочів і фруктів у обстежених середнього віку з МС було достатнім ($532,3 \pm 39,2$ г), а в похилому віці – недостатнім і достовірно нижчим, ніж у середньому віці ($366,8 \pm 21,5$ г). Рекомендоване співвідношення овочів і фруктів в раціоні становить 3:2 [1]. Менша кількість порцій фруктів пов'язана із вмістом в них простих вуглеводів, вживання яких не повинно бути надмірним. До цього співвідношення наближались показники у людей середнього віку з МС. Особи похилого віку з МС менше вживали овочів і фруктів (табл. 1).

Таблиця 1
Середньодобове споживання продуктів харчування у людей з МС, г/добу

Продукт харчування	Люди середнього віку з МС	Люди літнього віку з МС
Зернові та бобові	87,2 $\pm$ 8,4	92,2 $\pm$ 6,6
Хліб та вироби з борошна	125,8 $\pm$ 12,8	135,2 $\pm$ 8,1
Цукор, мед	24,8 $\pm$ 4,2	31,7 $\pm$ 2,5
Кондитерські вироби	45,2 $\pm$ 6,6	41,0 $\pm$ 4,9
Овочі	298,5 $\pm$ 27,9	239,9 $\pm$ 15,8*
Картопля	125,7 $\pm$ 16,5	116,7 $\pm$ 10,5
Фрукти	233,8 $\pm$ 28,6	126,9 $\pm$ 14,2*
Горіхи та насіння	8,6 $\pm$ 2,7	3,5 $\pm$ 0,8*
Рослинна олія	19,8 $\pm$ 1,9	20,1 $\pm$ 1,1
Молочні продукти	246,7 $\pm$ 35,9	265,2 $\pm$ 26,6
Риба і рибні продукти	49,8 $\pm$ 12,0	41,7 $\pm$ 7,1
М'ясо і м'ясні продукти	131,9 $\pm$ 11,0	98,7 $\pm$ 9,4*
Яйця	29,9 $\pm$ 3,8	25,5 $\pm$ 3,1
Масло, сметана, сало	26,3 $\pm$ 4,1	27,1 $\pm$ 2,8

Примітка. Тут і в табл 2–5: * – $p < 0,05$ порівняно з показником у відповідній групі осіб середнього віку.

У статистиці харчування окремих країн споживання картоплі обліковується окремо, але нормується разом з продуктами із зерна та борошна. Так, відповідно до швейцарських рекомендацій людина може вживати 160–300 г картоплі на добу залежно від калорійності раціону, але не повинна перевищувати норми споживання виробів із зерна та борошна [10]. В національних харчових рекомендаціях США (2005 р.) споживання картоплі нормується в групі овочів і рекомендований рівень є значно нижчим (близько 600 г на тиждень), що відповідає 86 г на добу (при калорійності добового раціону 2000 ккал) [7]. В обох обстежених нами групах споживання картоплі було порівняно невисоким. В середньому по Україні картоплі споживається значно більше – 233 г на добу (Державна служба статистики, 2013 р.). Тому наші дані наводять на думку про те, що пацієнти з МС свідомо обмежують кількість картоплі в раціоні. Надмірне споживання картоплі у поєднанні з надмірним вживанням хлібних продуктів по країні в цілому є ще одним ризиком розвитку у населення надлишкової маси тіла та пов'язаних з цим захворювань, у першу чергу серцево-судинних.

Кількість рослинної олії в раціоні обох груп була майже однаковою і відповідала рекомендованій. Вміст горіхів та насіння в раціоні літніх людей з МС нижчий порівняно з показником у людей середнього віку.

Сьогодні, коли молочні продукти іноді стають дефіцитом, знову пропагується вживання молочних продуктів як джерела повноцінного та легкозасвоюваного білка, кальцію і вітаміну D. Їхня рекомендована норма становить три порції на день [1, 7, 10]. Слід нагадати, що розміри порцій залежать від жирності продукту: найбільші

порції для молока та таких кисломолочних продуктів, як кефір і йогурт, найменші – для твердого сиру. Сметану та вершкове масло, незважаючи на походження продуктів, в рекомендаціях із харчування відносять до групи жирів і обмежують їхнє споживання.

Щодо загальної кількості молочних продуктів, то в раціонах обстежених обох груп вона не відрізнялась. Разом з тим споживання молока та кефіру, які мають нижчу жирність порівняно із сирами, було недостатнім. Обстежені середнього віку споживали молока $78,4 \pm 13,7$ г та кефіру $98,9 \pm 21,8$ г, літнього віку – $75,8 \pm 12$ та $112,5 \pm 16,2$ г відповідно. Разом їх споживання складало 172 та 188 г на добу, тобто менше однієї порції (200 г). Кисломолочний сир (в середньому 50–60 г) та тверді сири (в середньому 20–25 г) обстежені з МС споживали в достатній кількості.

Обстежені обох груп споживали в цілому достатню кількість м'ясних продуктів. Однак літні люди з МС вживали їх достовірно менше, зокрема за рахунок ковбасних виробів (табл. 2). Ковбасні вироби містять більше жиру, ніж м'ясо. Існує немало питань до сертифікації та походження цього продукту та відповідно до його ціни та якості. Тому мінімізація споживання ковбасних продуктів, яку ми спостерігали в групі обстежених літнього віку, є виправданою. Найбільше обстежені обох груп споживали нежирне м'ясо птиці.

Вживання в їжу морської риби рекомендовано для поповнення організму омега-3 поліненасиченими жирними кислотами (ПНЖК), що мають антиатеросклеротичну і відповідно геропротекторну дію. Споживання риби та рибних продуктів у людей як середнього, так і літнього віку з метаболічними порушеннями було однаковим (див. табл. 1). При цьому обстежені віддавали перевагу морській рибі.

Таблиця 2
Середньодобове споживання м'яса та м'ясних продуктів у людей з МС, г/добу

Продукт	Люди середнього віку з МС	Люди літнього віку з МС
Яловичина	$18,7 \pm 5,4$	$24,5 \pm 7,0$
Свинина	$23,1 \pm 5,7$	$24,4 \pm 5,7$
Птиця	$56,6 \pm 9,1$	$39,1 \pm 6,0$
Ковбасні вироби	$24,7 \pm 6,3$	$10,0 \pm 2,7^*$

Споживання яєць в усіх обстежених вірогідно не відрізнялось. При цьому в обох групах воно перевищувало рекомендовану величину (2–3 яйця на тиждень).

Кількість продуктів, які відносять до тваринних жирів – сметана, вершкове масло, свиняче сало, в раціоні обстежених обох груп не відрізнялась, їхня загальна кількість була в межах норми. Проте, окрім зазначених продуктів, у раціоні є ще приховані жири – ті, що містяться в м'ясі, рибі, кисломолочному сири, твердих сирах, а також в кондитерських виробах. Тому загальна кількість жиру, в тому числі тваринного, у людей з МС може бути значно більшою. Чи відхиляється вона від рекомендованої ве-

личини, визначимо за даними нутрієнтного аналізу раціону.

Слід зазначити, що обстежені нами пацієнти з МС є специфічною категорією – це мешканці міста, за анкетними даними їхній середньомісячний дохід складав в середньому віці 2757 грн., в літньому – 2421 грн. Фінансові можливості впливали на вибір продуктів у 26,1% людей середнього віку та у 56,9% – літнього ($p < 0,05$). Достатній вміст у раціоні білкових продуктів – м'яса, риби, кисломолочного сиру та твердих сирів, а в середньому віці також овочів і фруктів, підтверджує, що пацієнти з МС приділяли увагу своєму харчуванню і знаходили кошти для його підтримки на належному, за їхнім розумінням, рівні.

Важливою для оцінки правильності харчування є структура раціону. Оптимальним вважається співвідношення, відповідно до якого вуглеводи становлять 55–65%, жири – 25–30%, білки – 10–15% добової калорійності [6]. Порушення структури харчування, а саме переважання жирів та простих вуглеводів у раціоні зумовлює збільшення маси тіла і розвиток метаболічних порушень. Проведений нами аналіз показав, що люди середнього та літнього віку з МС не мали відмінностей у калорійності харчування, в середньому в групах вона була порівняно невисокою (табл. 3). Частка споживання білків у добовій калорійності раціону в обстежених обох груп була достатньою, частка жирів – значно вищою, а частка вуглеводів – нижчою за рекомендований рівень. При цьому в раціоні літніх людей з МС частка жирів була вірогідно меншою, а вуглеводів – більшою, ніж у відповідних хворих середнього віку.

Таблиця 3
Енергоємність добового раціону та внесок в неї основних нутрієнтів у людей з МС

Показник	Люди середнього віку з МС	Люди літнього віку з МС
Білки, %	$15,1 \pm 0,6$	$14,6 \pm 0,3$
Жири, %	$39,4 \pm 1,2$	$36,7 \pm 0,8^*$
Вуглеводи, %	$45,1 \pm 1,4$	$48,2 \pm 0,9^*$
Енергоємність раціону, ккал	2176 ± 77	2027 ± 48

У багатьох зарубіжних рекомендаціях регламентується лише сумарне споживання продуктів, що містять тваринні білки. Наприклад, при збільшеному вживанні м'яса рекомендовано відповідно зменшити споживання риби та яєць, і навпаки. Якщо розглядати харчування під таким кутом, то в обстежених середнього віку з МС є тенденція до вживання збільшеної кількості продуктів, що містять тваринний білок. Про це свідчить аналіз хімічного складу раціону (див. табл. 3). Зі структури раціону видно, що кількість білка знаходиться на верхній межі норми. В абсолютних цифрах люди середнього віку вживають на добу $82,4 \pm 4,5$ г загального білка, з них $50,4 \pm 4,0$ г тваринного, літнього – відповідно $74,1 \pm 2,6$ і $43,5 \pm 2,4$ г. Рослинний білок склав $32,4 \pm 1,7$ та $30,9 \pm 0,9$ г відповідно по групах, співвідношення тваринного та

рослинного білків було на верхній межі норми. Тобто добова кількість загального білка також перевищувала рекомендовані величини [4, 9]. У літніх людей з МС кількість білка перевищувала рекомендовану, незважаючи на менше споживання м'ясних продуктів. Враховуючи економічну ситуацію, що склалася, не можна виключати, що надалі відбуватиметься зменшення споживання загального білка та збільшення обсягів і частки рослинних білків у раціоні пацієнтів з МС. Це, в свою чергу, поставить ряд питань до кулінарної обробки продуктів для покращання засвоєння рослинних білків.

Рівень жирів у раціоні обстежених обох груп був підвищеним (табл. 4), що узгоджується з даними табл. 3. Більшу кількість жиру ми пояснюємо наявністю прихованих жирів, які люди з МС вживають разом з більшою кількістю білкових продуктів, про що йшлося вище.

Вміст холестерину в добовому раціоні в обох групах перевищував рекомендований (до 300 мг/добу). З віком спостерігалась лише тенденція до зниження вмісту холестерину.

За міжнародними рекомендаціями, частка насичених жирних кислот (НЖК) має складати до 10% добової калорійності харчування. В обох групах вона перевищувала рекомендований рівень, проте найбільше – у людей середнього віку з МС, у яких вона склала 12,8%, а в осіб літнього віку – 12,2%.

Вміст мононенасичених жирних кислот (МНЖК) у раціоні літніх людей був нижчим. На нашу думку, це пов'язано із тенденцією до меншого вживання риби та горіхів.

Рекомендовано також дотримуватися частки ПНЖК в раціоні на рівні 6–10% добової калорійності [6]. У всіх обстежених вона була достатньою – 9,1 і 8,8% відповідно по групах. Споживання омега-6 ПНЖК також було в межах рекомендованої норми (5–8% добової калорійності) і склало 7,6 і 7,8% добової калорійності відповідно по групах. Підрахунок омега-6 ПНЖК проводили за вмістом лінолевої кислоти. Пацієнти літнього віку з МС отримували менше лінолевої кислоти (клас омега-3 ПНЖК). На нашу думку, це також сумарний вплив тенденції до меншої кількості риби в раціоні та вірогідно меншої кількості горіхів. Однак частка омега-3 ПНЖК у загальній калорійності раціону була низькою в обстежених обох груп і склала 0,6 та 0,4% відповідно по групах при рекомендованій 1–2%.

У літніх хворих з МС споживання жирів все ж було меншим, ніж в середньому віці. Так, у них вірогідно зменшувалось вживання загального жиру та тригліцеридів (див. табл. 4), що може свідчити про спробу покращити раціон. Зниження вмісту жиру в раціоні літніх людей відбувалось за рахунок меншого споживання м'ясних продуктів, зокрема ковбас із високим вмістом жиру. Разом з тим у літніх осіб з МС виявлено низьке споживання лінолевої кислоти та МНЖК, що є несприятливим чинником розвитку ССЗ.

Загальна кількість спожитих вуглеводів у обстежених обох груп була меншою від рекомендованого рівня за рахунок недостатньої кількості складних вуглеводів, зокрема крохмалю (табл. 5). При цьому вміст простих, легкозасвоюваних вуглеводів у раціоні в обох групах був

Таблиця 4
Характеристика жирового компонента добового раціону в осіб з МС, г/добу

Нутрієнт	Люди середнього віку з МС	Люди літнього віку з МС
Жир загальний, г	95,7±4,8	83,2±3*
Рослинні жири, г	37,3±2,9	32,8±1,4
Тваринні жири, г	61,0±3,8	53,2±3,3
Холестерин, мг	544,9±48,7	458,1±33,7
Тригліцериди, г	79,5±3,4	70,2±2,6*
Лінолева кислота, г	18,1±1,3	17,5±0,8
Ліноленова кислота, г	1,5±0,3	0,9±0,1*
Сума НЖК, г	30,8±1,7	27,9±1,3
Сума МНЖК, г	33,3±2,1	27,8±1,2*
Сума ПНЖК, г	21,9±1,4	19,6±0,8

підвищеним. За даними літератури відомо, що тривале дотримання харчування із обмеженням частки вуглеводів може мати несприятливі наслідки для людей похилого віку. Зазначений тип харчування може призводити до підвищення ризику загальної смертності та смертності від ССЗ за рахунок збільшеного вмісту продуктів, багатих на насичені жири, та зменшення кількості фруктів і овочів [8].

Таблиця 5
Характеристика вуглеводного компонента в добовому раціоні людей з МС, г/добу

Нутрієнт, г	Люди середнього віку з МС	Люди літнього віку з МС
Вуглеводи в цілому	244,1±10,6	242,6±6,2
Прості вуглеводи	76,9±5,8	72,6±3,3
Складні вуглеводи (крохмаль)	133,4±8,3	137,8±5,2
Харчові волокна	22,8±1,1	21,3±0,7

У профілактиці метаболічних порушень і, відповідно, прискореного старіння, важливу роль відіграє достатнє надходження з їжею харчових волокон (клітковини та нецелюлозних полісахаридів – геміцелюлози та пектину). Вони забезпечують нормальну моторику кишечника, є субстратом для підтримки і розвитку кишкової мікрофлори і водночас сприяють зниженню рівня холестерину, нормалізації концентрації глюкози та інсуліну в крові. Кількість харчових волокон в раціоні має становити, за даними ВООЗ, більше 25 г/добу, відповідно до європейських рекомендацій – більше 30 г/добу [6, 9]. Як видно з табл. 5, вміст харчових волокон у раціоні обстежених як в середньому, так і в літньому віці є вкрай низьким. При цьому в середньому віці пацієнти з МС споживають вірогідно більше пектину, ніж в літньому, – 3,9±0,3 та 2,8±0,1 г/добу відповідно.

Отже, аналізуючи харчування людей середнього та літнього віку з МС, можна виділити ряд позитивних та нега-

тивних моментів. До позитивних можна віднести: по-перше, більшу кількість овочів і фруктів, а також горіхів у раціоні хворих середнього віку, по-друге, достатнє вживання риби особами обох вікових груп. Тобто у споживанні окремих продуктів люди з МС, зокрема в середньому віці, виходять на такі рівні, які можуть покращити метаболічний профіль та справляти геропротекторний ефект. На наш погляд, у цьому є вплив пропаганди здорового харчування.

Водночас у харчуванні людей з МС є кілька негативних явищ і тенденцій і, зокрема, недостатнє споживання таких молочних продуктів, як молоко і кефір, незалежно від віку, та недостатнє вживання овочів і фруктів пацієнтами літнього віку. При цьому люди середнього віку з МС вживають більше ковбасних виробів. Аналіз хімічного складу раціонів свідчить, що структура харчування людей з МС в Україні в цілому є недосконалою. Це проявляється у підвищеному споживанні тваринних жирів, низькому – омега-3 ПНЖК, а також у недостатній кількості складних вуглеводів, у тому числі харчових волокон, як в середньому, так і в літньому віці. У літніх людей частка жирів менша, ніж в осіб середнього віку, за рахунок меншого споживання м'ясних продуктів, у тому числі ковбас, проте вона перевищує рекомендований рівень. Вищепераховані негативні тенденції в харчуванні підвищують ризик прогресування метаболічних порушень і зумовлюють розвиток ССЗ та цукрового діабету 2-го типу.

Отже, існує потреба у проведенні подальшої роз'яснювальної роботи серед хворих з МС щодо організації здорового харчування. В умовах кризової ситуації слід очікувати погіршення харчування населення, в тому числі пацієнтів з МС. Які є шляхи, щоб послабити виявлений дисбаланс харчування та запобігти прогресуванню МС? На наш погляд, це більша кількість рідких молочних продуктів та кисломолочного сиру, які роблять внесок у квоту тваринного білка, а в умовах зростання цін будуть доступнішими за м'ясні продукти та рибу. При зменшенні вживання тваринних і рослинних жирів у вигляді самостійних продуктів надходження тваринного жиру можуть забезпечити так звані приховані жири з білкових продуктів харчування. Можна використовувати досвід комбінування страв із тваринних білків та жирів з листовими овочами (європейська кухня) та зеленню (кавказька кухня), які українці часто називають «бур'яном». Необхідним є збільшення в раціоні кількості круп та вітчизняних сезонних овочів.

Висновки

1. У людей середнього та літнього віку з метаболічним синдромом при порівняно невисокій енергоємності раціону має місце недосконала його структура.

2. Достатній рівень білка в раціоні забезпечується м'ясними продуктами із значним вмістом жиру та яйцями при зменшеній кількості рідких молочних продуктів.

3. На тлі підвищеного вживання жирів спостерігається дефіцит омега-поліненасичених жирних кислот, більш виражений в осіб літнього віку.

4. У харчуванні пацієнтів з МС при надлишку простих вуглеводів відзначено нестачу складних вуглеводів, у т.ч. харчових волокон.

Список літератури

1. Григоренко А. Методичні рекомендації для лікарів загальної практики-сімейної медицини з приводу консультування пацієнтів щодо основних засад здорового харчування згідно наказу МОЗ № 16 від 14.01.13 / А. Григоренко. – К., 2013. – 30 с.
2. Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань. Метод. рекомендації робочої групи з проблем метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету та серцево-судинних захворювань Української асоціації кардіологів і Української асоціації ендокринологів. – К., 2009. – 40 с.
3. Спосіб розрахунку хімічного складу та енергетичної цінності раціонів харчування: інформаційний лист про нововведення / П.О. Карпенко, Є.К. Кириленко, С.В. Фус, Н.О. Мельничук. – К., 2012. – № 378. – 2 с.
4. Удосконалення способу життя (харчування, фізичної активності) людей похилого віку, зайнятих на виробництві: метод. рекомендації / Поляков О.А., Прокopenко Н.О., Семеско Т.М. [та ін.]. – К.: Карат, 2013. – 32 с.
5. Alwan A., Armstrong T., Cowan M., Riley L. Noncommunicable diseases country profiles. – Geneva: WHO Press, 2011. – 207 p.
6. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Report of a joint WHO/FAO expert consultation [Електронний ресурс]. – Geneva, World Health Organization, 2003. – WHO Technical Report Series, No. 916. – Режим доступу: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_916
7. Dietary guidelines for americans 2005. U.S. Department of Health and Human Services, U.S. Department of Agriculture [Електронний ресурс]. – 2005. – 71 p. – Режим доступу: www.healthierus.gov/dietaryguidelines
8. Mediterranean and carbohydrate-restricted diets and mortality among elderly men: a cohort study in Sweden / P. Sjogren, W. Becker, E. Warensjo [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2010. – Vol. 92. – P. 967–974.
9. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr / Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE). – 1 Aufl. – Frankfurt am Main: Umschau/Braus, 2008. – 240 p.
10. Swiss food pyramid. Société Suisse de nutrition. – Berne, 2012. – 5 p. – Режим доступу: <http://www.sge-ssn.ch/media/medialibrary>

Питание лиц пожилого возраста с метаболическим синдромом: видимые и скрытые риски
М.С. Романенко

РЕЗЮМЕ. Цель – изучить питание лиц пожилого возраста с метаболическим синдромом.

Материал и методы. За период с 2012 г. до первой половины 2014 г. изучено состояние фактического питания у 47 лиц среднего (35–59 лет) и у 68 – пожилого возраста (60–74 лет) с метаболическим синдромом (МС).

Результаты. В Украине структура питания людей с МС является несовершенной и характеризуется недостаточным потреблением отдельных продуктов. При достаточном на время обследования употреблении пищи, богатой животным белком (за счет мясных продуктов и яиц), отмечено сниженное содержание молочных продуктов. Количество жира в рационе обследованных является избыточным. У пожилых людей избыток жира менее выражен вследствие ограничения потребления мясных продуктов. Наблюдается дефицит омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, более выраженный у лиц пожилого возраста. При избытке простых углеводов в питании выявлено недостаточное потребление сложных углеводов, в т.ч. пищевых волокон. Пожилые люди гораздо меньше потребляют овощей и фруктов.

Вывод. У пациентов с МС отмечена несовершенная структура рациона и обнаружен недостаток отдельных продуктов, что более выражено у лиц пожилого возраста.

Ключевые слова: метаболический синдром, структура рациона, энергоемкость рациона, нутриент, лица пожилого возраста.

Nutrition of elderly people with metabolic syndrome: visible and hidden risks

M.S. Romanenko

SUMMARY. Aim – this work aimed to study the nutrition trends of in the middle-aged and elderly people with metabolic syndrome (MS).

Subjects and methods. Within the 2012 – first half of 2014-year period, we had been studying the nutrition of 47 people of middle age (35–59 years) and 68 elderly people (60–74 years).

Results. The diet structure of people with MS in Ukraine is imperfect with an insufficient consumption of some food products. Thus we registered low intake of milk products in their diet which was rich in animal protein at the expense of eating meat and eggs. Fat amount was excessive in both study groups. In the elderly subjects the fat overplus was less marked due to reduced meat consumption. There was a deficit of omega-3 polyunsaturated fatty acids, being more pronounced in the elderly. Along with the overplus of simple carbohydrates, their nutrition was characterized by the lack of intake of complex carbohydrates, including the fibres. They also consumed fewer vegetables and fruits.

Conclusion. The elderly people with metabolic syndrome have an imperfect diet structure with the lack of some food products.

Key words: metabolic syndrome, diet structure, caloric intake, nutrient, elderly people.

Адреса для листування:

Мар'яна Станіславівна Романенко

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

04114, Київ, вул. Вишгородська, 67

УДК (616.1-057:613.97):331.312.64"427.12"

К.А. Апыхтин

ГУ «Институт медицины труда НАМН Украины», Киев

Влияние возраста и стажа работы в условиях сменного труда на электрическую стабильность миокарда желудочков

АННОТАЦИЯ

Целью данного исследования было выявление влияния возраста и стажа работы в условиях сменного труда на функцию электрической проводимости желудочков в разные периоды дневной и ночной смен.

Методы. В производственных условиях было проведено амбулаторное ЭКГ-мониторирование 16 операторам 12-часовых смен, из которых 9 работали в дневную смену, 7 – в ночную.

Результаты. У операторов дневной смены с 11.00 до 12.00 наблюдались положительные корреляционные связи интервала $Q-T_c$ с возрастом, общим и специальным стажем, а с 17.00 до 18.00 – положительная связь с возрастом. У операторов ночных смен отмечались положительные корреляционные связи $Q-T_c$ со специальным стажем в период с 0.00 до 2.00 и с 4.00 до 6.00. Кроме того, в ночных сменах наблюдались корреляционные связи дисперсии $Q-T_c$ и ее натурального логарифма с возрастом, общим и специальным стажем, отрицательные – с 23.00 до 0.00, положительные – с 3.00 до 4.00 и с 5.00 до 6.00.

Выводы. Исследование показало наличие корреляционных связей между продолжительностью электрической систолы желудочков, ее дисперсией и возрастом, общим и специальным стажем лиц сменного труда. При этом в дневных сменах показатель $Q-T_c$ положительно коррелировал преимущественно с возрастом, а в ночных сменах – со специальным стажем. Корреляционный анализ показал более высокую значимость стажа работы по специальности, по сравнению с возрастом и общим стажем, в развитии удлинения электрической систолы желудочков при работе в ночных сменах. Дисперсия $Q-T_c$ обнаружила положительную корреляцию со специальным стажем в период, предшествующий появлению положительной корреляционной связи специального стажа с показателем $Q-T_c$, что указывает на целесообразность ее дальнейшего углубленного изучения.

Ключевые слова:

сменный труд, возраст, стаж, электрическая стабильность миокарда желудочков.

Работа по сменному графику, особенно в ночную смену, оказывает дополнительное негативное влияние на здоровье работающих, патогенетически связанное с нарушениями биоритмов нейрогуморальной регуляции [2], в результате чего нарушается обмен веществ, что приводит сначала к функциональной, а впоследствии – и структурной патологии тканей, органов и систем, в первую очередь сердечно-сосудистой системы. Инвалидизирующие и летальные сердечно-сосудистые осложнения являются одной из главных причин сокращения профессионального долголетия [2, 4]. Поэтому в физиологии труда и превентивной медицине руководящим должен быть принцип опережающего мониторинга функционального состояния

работающего человека с ранним выявлением [1, 2, 4, 5, 7] и своевременной коррекцией донозологической патологии [3]. Мониторингу должны подлежать как параметры variability сердечного ритма, которые характеризуют степень функционального напряжения вегетативной нервной системы, так и параметры ЭКГ, которые имеют высокую прогностическую ценность в отношении предикции сердечно-сосудистых осложнений. Одним из таких высокоинформативных параметров ЭКГ является длительность электрической систолы желудочков, оцениваемая стандартизированной продолжительностью интервала $Q-T$ интервала – $Q-T_c$ [8, 9, 10]. Параметр $Q-T_c$ характеризует электрическую стабильность миокарда желудоч-

ков. Нарушение электрической стабильности миокарда желудочков характеризуется ростом показателя $Q-Tc$. Удлинение $Q-Tc$, особенно при условии наличия сопутствующих заболеваний сердца, является грозным предиктором развития летальных желудочковых тахикардий, которые являются причиной внезапной сердечной смерти. Поэтому актуальным является исследование влияния стажа работы по сменному графику на параметр $Q-Tc$ с выявлением наиболее критических периодов в рабочей смене, в которых сказывается наибольшее влияние стажа на электрическую проводимость желудочков.

Целью данного исследования было выявление влияния возраста и стажа работы на функцию электрической проводимости желудочков, оцениваемую показателем продолжительности их электрической систолы, в разные периоды дневной и ночной смен для обоснования специфических критериев негативного влияния сменного труда на здоровье.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось с участием инженеров службы электронного и радиотехнического обеспечения и связи ГП «Укрэроорух». Группы составили 9 операторов дневных смен (возраст $37,89 \pm 3,75$ года, общий стаж $17,92 \pm 3,98$ года; специальный стаж $14,03 \pm 3,08$ года) и 7 операторов ночных смен (возраст $40,29 \pm 4,87$ года, общий стаж $21,04 \pm 5,30$ года; специальный стаж $15,61 \pm 5,22$ года). Продолжительность дневной и ночной смен составляла 12 ч, время начала смены – 8.00 и 20.00 соответственно.

Операторам в течение рабочей смены проводили амбулаторное мониторирование ЭКГ с помощью комплекса Cardio Sens («ХАИ-медика», Харьков). Величину стандартизированной продолжительности электрической систолы желудочков оценивали по показателю $Q-Tc$. При этом с помощью Cardio Sens автоматически строили типичный усредненный комплекс PQRST за каждый 30-секундный промежуток времени, и на его основе измеряли интервал $Q-T$, вычисляли показатель $Q-Tc$ по формуле Базетта ($Q-Tc = Q-T / RR^{0.5}$) [9]. Таким образом, у каждого участника за каждый час мониторирования был получен массив из 120 значений $Q-Tc$. Затем с помощью программы SPSS 15.0 по этому массиву для каждого часа рассчитывали среднее значение $Q-Tc$ (M) и его дисперсия (Var) для каждого участника исследования. Для оценки групповой изменчивости показателя $Q-Tc$ рассчитывали его дисперсию за каждый час.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ показателя $Q-Tc$ не выявил его достоверной динамики у операторов дневной и ночной смен (рис. 1). При этом среднегрупповые значения $Q-Tc$ не выходили за пределы коридора клинической нормы (350–440) [6].

Анализ дисперсии показателя $Q-Tc$ у операторов дневной смены обнаружил ее достоверное снижение в период с 16.00 до 17.00 по сравнению с периодом с 11.00 до 13.00 (рис. 2). У операторов ночной смены отмечалось достоверное снижение дисперсии $Q-Tc$ в периоды с 0.00 до 2.00 и с 4.00 до 5.00 по сравнению с периодом с 22.00 до 23.00;

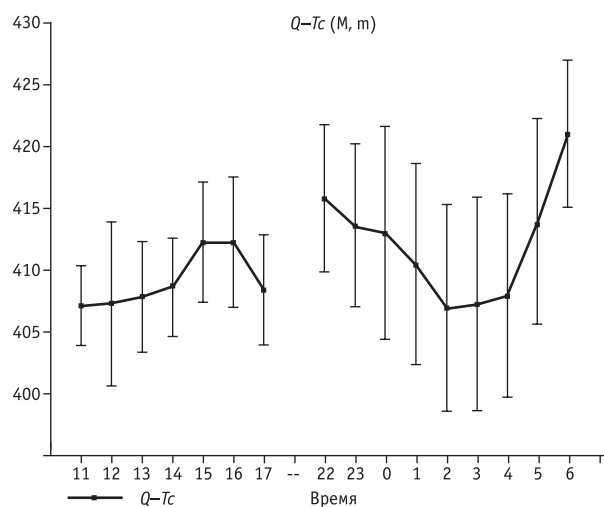


Рис. 1. Динамика среднегрупповых значений показателя $Q-Tc$

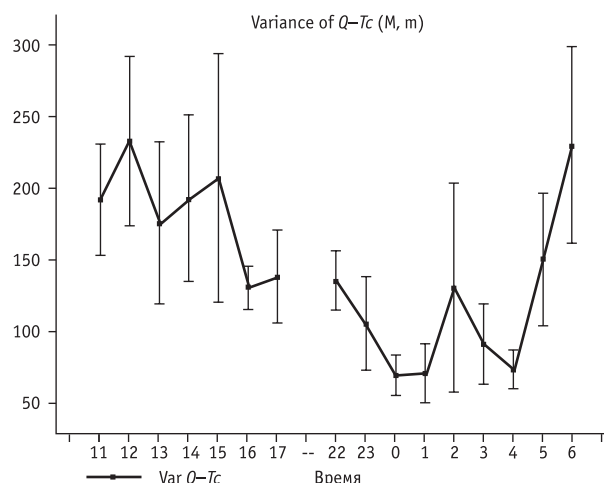


Рис. 2. Динамика среднегрупповых значений дисперсии $Q-Tc$

величины дисперсии $Q-Tc$ в периоды с 1.00 до 4.00 и с 5.00 до 7.00 достоверно не отличались от периода с 22.00 до 23.00. В период с 6.00 до 7.00 отмечался рост дисперсии $Q-Tc$ по сравнению с периодами 22.00–2.00 и с 3.00 до 5.00.

При анализе динамики натуральных логарифмов дисперсии $Q-Tc$ обнаружилась несколько иная картина, чем при анализе нелогарифмированного показателя дисперсии $Q-Tc$ (рис. 3): у операторов дневной смены не было выявлено достоверной почасовой динамики логарифма дисперсии $Q-Tc$. А у операторов ночной смены отмечалось снижение логарифма дисперсии $Q-Tc$ с 23.00 до 5.00 по сравнению с периодом 22.00–23.00, а также рост показателя в период с 6.00 до 7.00 по сравнению с периодом 23.00–5.00.

Исследование взаимосвязи индивидуальных средних значений и дисперсии $Q-Tc$ с возрастом, общим и специальным стажем проводили при помощи корреляционного анализа в динамике рабочей смены. При этом были использованы как коэффициент линейной корреляции Пирсона (r), так и коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_{Sp}).

При анализе корреляционных связей между возрастом, стажем работы и показателем $Q-Tc$ наблюдалась следующая картина (рис. 4, 5). У операторов дневной

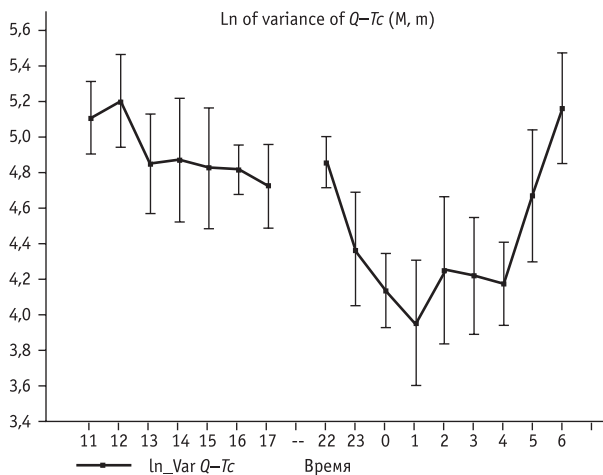


Рис. 3. Динамика середньгрупових значень натурального логарифма дисперсії $Q-Tc$

смены в период с 11.00 до 12.00 были обнаружены положительные корреляционные связи показателя $Q-Tc$ с возрастом ($r=0,791$; $0,01 < p < 0,05$; $r_{Sp.}=0,700$; $0,01 < p < 0,05$), общим стажем ($r=0,736$; $0,01 < p < 0,05$; $r_{Sp.}=0,576$; $p > 0,1$) и специальным стажем ($r=0,665$; $0,05 < p < 0,1$; $r_{Sp.}=0,550$; $p > 0,1$). В период с 17.00 до 18.00 наблюдалась положительная корреляционная связь возраста с показателем $Q-Tc$ ($r=0,596$; $0,1 < p < 0,05$).

У операторов ночной смены в период с 0.00 до 2.00, а также с 4.00 до 5.00 отмечалась положительная корреляционная связь специального стажа с показателем $Q-Tc$ на уровне тенденции ($r_{Sp.}=0,667$; $p \approx 0,1$). Более сильная положительная связь специального стажа с показателем $Q-Tc$ наблюдалась в период с 5.00 до 6.00 ($r=0,717$; $0,1 < p < 0,05$; $r_{Sp.}=0,847$; $0,01 < p < 0,05$).

При анализе корреляционных связей возраста и стажа с дисперсией $Q-Tc$ было установлено следующее (рис. 6–8). У операторов дневной смены не отмечалось

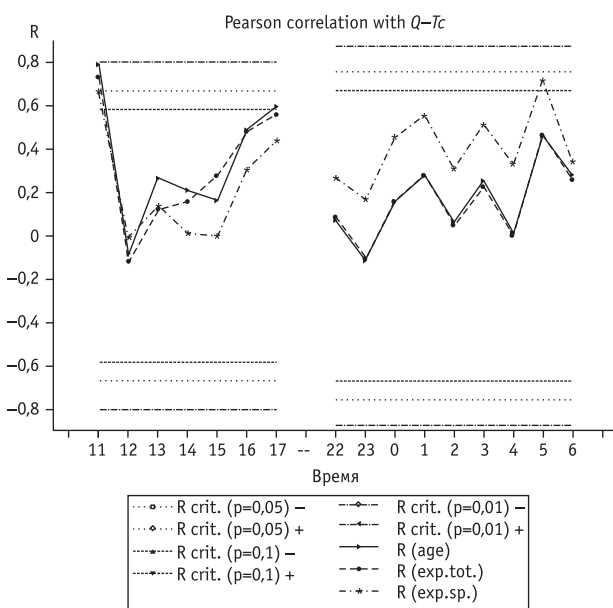


Рис. 4. Динамика коэффициента линейной корреляции Пирсона между возрастом, стажем и показателем $Q-Tc$

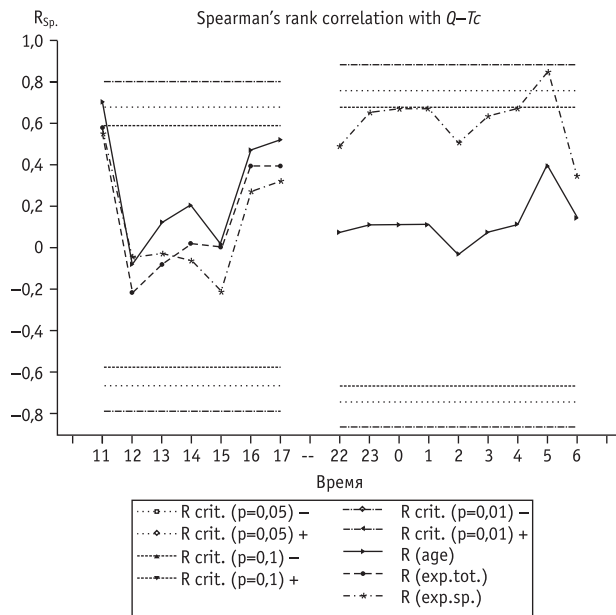


Рис. 5. Динамика коэффициента ранговой корреляции Спирмена между возрастом, стажем и показателем $Q-Tc$

достоверных связей между дисперсией $Q-Tc$ и возрастом, стажем. У операторов ночной смены в период с 23.00 до 0.00 наблюдались отрицательные корреляционные связи между дисперсией $Q-Tc$ и возрастом ($r=-0,741$; $0,1 > p > 0,05$; $r_{Sp.}=-0,714$; $0,1 > p > 0,05$) и общим стажем ($r=-0,708$; $0,1 > p > 0,05$; $r_{Sp.}=-0,714$; $0,1 > p > 0,05$). Натуральный логарифм дисперсии $Q-Tc$ в этот период также негативно коррелировал с возрастом ($r=-0,685$; $0,1 < p < 0,05$) и общим стажем ($r=-0,644$; $p > 0,1$).

В период с 3.00 до 4.00 отмечалась положительная корреляционная связь специального стажа с дисперсией $Q-Tc$ ($r=0,642$; $p > 0,1$; $r_{Sp.}=0,829$; $0,05 < p < 0,01$) и ее натуральным логарифмом ($r=0,684$; $0,05 < p < 0,1$).

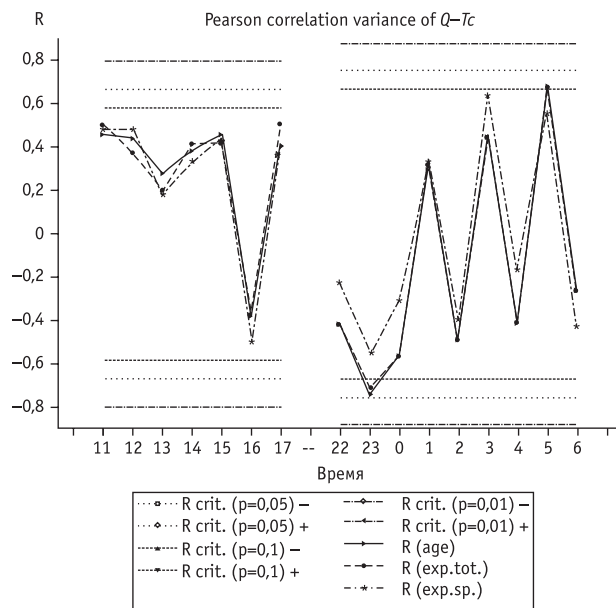
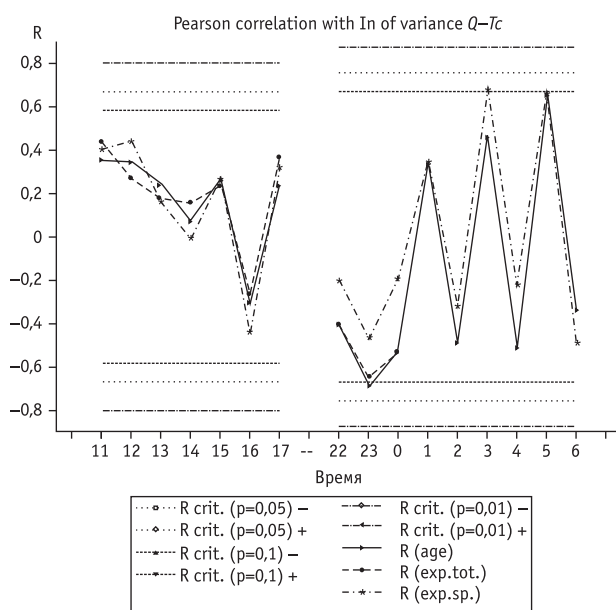


Рис. 6. Динамика коэффициента линейной корреляции Пирсона между возрастом, стажем и дисперсией $Q-Tc$

Таблиця

Общая характеристика пациентов ($M \pm m$), n (%)

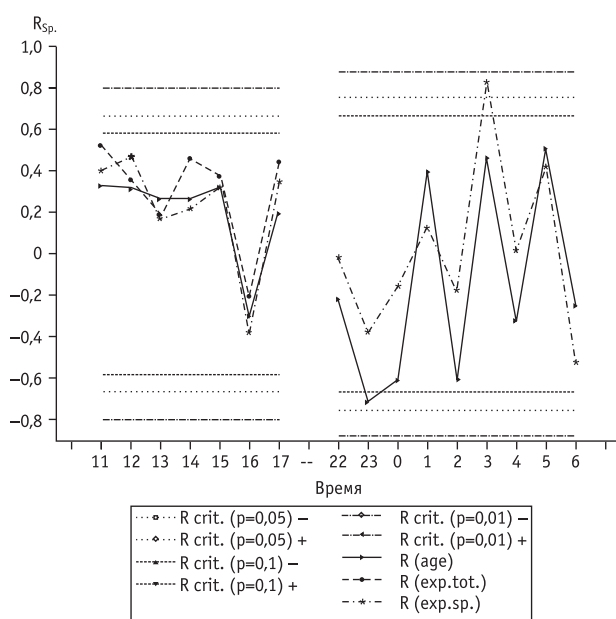
Время	Qtc	Дисперсия qtc	Натуральный логарифм дисперсии qtc
ДНЕВНАЯ СМЕНА			
11:00–12:00	+ возраст, общий и спец. стаж	–	–
12:00–13:00	–	–	–
13:00–14:00	–	–	–
14:00–15:00	–	–	–
15:00–16:00	–	–	–
16:00–17:00	–	–	–
17:00–18:00	+ возраст	–	–
НОЧНАЯ СМЕНА			
22:00–23:00	–	–	–
23:00–0:00	–	– возраст, общий стаж	– возраст, общий стаж
0:00–1:00	+ спец. стаж	–	–
1:00–2:00	+ спец. стаж	–	–
2:00–3:00	–	–	–
3:00–4:00	–	+ спец. стаж	+ спец. стаж
4:00–5:00	+ спец. стаж	–	–
5:00–6:00	+ спец. стаж	+ возраст, общий стаж	+ возраст, общий и спец. стаж
6:00–7:00	–	–	–

Рис. 7. Динамика коэффициента линейной корреляции Пирсона между возрастом, стажем и натуральным логарифмом дисперсии $Q-Tc$

В период с 5.00 до 6.00 отмечались положительные корреляционные связи дисперсии $Q-Tc$ с возрастом ($r=0,687$; $0,05 < p < 0,1$) и общим стажем ($r=0,685$; $0,05 < p < 0,1$). Кроме того, в этот период, натуральный логарифм дисперсии $Q-Tc$ положительно коррелировал со специальным стажем ($r=0,648$; $p > 0,1$), общим стажем ($r=0,637$; $p > 0,1$) и возрастом ($r=0,665$; $p \approx 0,1$).

Приведенные выше результаты корреляционного анализа в обобщенном виде можно представить в виде таблицы (см.).

В таблице хорошо видно, что время появления положительной корреляции дисперсии $Q-Tc$ и ее натурального ло-

Рис. 8. Динамика коэффициента ранговой корреляции Спирмена между возрастом, стажем и дисперсией $Q-Tc$

гарифма со специальным стажем (с 3.00 до 4.00) предшествует времени появления положительной корреляции собственно показателя $Q-Tc$ со специальным стажем (с 4.00 до 5.00). Этот факт дает основание выдвинуть гипотезу о причинно-следственной связи между изменениями дисперсии $Q-Tc$ и собственно величиной показателя $Q-Tc$. И далее, на основе этой гипотезы, рассматривать рост дисперсии $Q-Tc$ как предвестник роста самого показателя $Q-Tc$. Полученные данные согласуются с результатами исследований зарубежных авторов [9], которые показали прогностическую ценность вариабельности интервала $Q-T$.

Обобщая результаты корреляционного анализа, можно отметить, что у лиц, работавших в дневную смену, в период с 11.00 до 12.00 наблюдались положительные корреляционные связи показателя $Q-Tc$ с возрастом, общим и специальным стажем, а в период с 17.00 до 18.00 – положительная связь с возрастом. У лиц, работавших в ночную смену, отмечалась положительная корреляционная связь показателя $Q-Tc$ исключительно со специальным стажем, в периоды с 0.00 до 2.00 и с 4.00 до 6.00. Отличительной особенностью ночной смены по отношению к дневной является наличие корреляционных связей дисперсии $Q-Tc$ и ее натурального логарифма с возрастом,

общим и специальным стажем. Причем знак этой связи меняется от отрицательного – в период с 23.00 до 0.00, к положительному – в периоды с 3.00 до 4.00 и с 5.00 до 6.00.

Выводы

У лиц, работающих по сменному графику, в определенные часы смены были обнаружены корреляционные связи между продолжительностью электрической систолы желудочков, ее дисперсией и возрастом, общим и специальным стажем. Особенностью дневных смен является наличие положительных связей с показателем $Q-Tc$ преимущественно возраста, в то время как в ночных сменах с длительностью электрической систолы желудочков положительно коррелирует только специальный стаж. Настоящее исследование показало, что именно стаж работы по специальности (в сменном труде) и является наиболее значимым фактором по сравнению с возрастом и общим стажем, обуславливающим удлинение электрической систолы желудочков при работе в ночную смену. Полученные результаты указывают на целесообразность дальнейшего изучения дисперсии $Q-Tc$, поскольку она обнаружила положительную корреляцию со стажем работы по сменному графику в более ранний период, чем период появления положительной связи специального стажа с показателем $Q-Tc$.

Список литературы

1. Апихтін К.О. Вплив курсової вітамінопрофілактики препаратом «Вітам» на інформаційний та нейро-вегетативний компоненти надійності високонапруженої операторської праці [Текст] / К.О. Апихтін, А.В. Швець // Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. – 2009. – № 855. – С. 15–21.
2. Бабич-Вепрева В.О. Оцінка рівня смертності населення Донецької області [Текст] / В.О. Бабич-Вепрева // Економіка та право. – 2012. – № 3. – С. 30–36.
3. Баевский Р.М. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе [Текст] / Р.М. Баевский, О.И. Кириллов, С.З. Клецкин – М.: Наука, 1984. – 214 с.
4. Басанець А.В. Хвороби системи кровообігу при дії професійних факторів [Текст] / А.В. Басанець, Т.А. Андрущенко // Український журнал з проблем медицини праці. – 2010. – Т. 22. – № 2. – С. 71–81.
5. Горго Ю.П. Психофізіологія (прикладні аспекти): Навч. посібник [Текст] / Ю.П. Горго. – К.: МАУП, 1999. – 128 с.
6. Орлов В.Н. Руководство по электрокардиографии [Текст] / В.Н. Орлов. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 1997. – 528 с.
7. Яблучанский Н.И. Основы практического применения технологии вариабельности кровообращения [Текст] / Н.И. Яблучанский, Б.Я. Кантор, А.В. Мартыненко, А.С. Исаева. – Харьков: Основа, 2000. – 112 с.
8. Ishikawa J. Relationships between the QTc interval and cardiovascular, stroke, or sudden cardiac mortality in the general Japanese population [Текст] / J. Ishikawa, S. Ishikawa, K. Kario // J. Cardiol. – 2014. – Jul 24. pii: S0914-5087(14)00160-9. doi: 10.1016/j.jjcc.2014.05.008. [Epub ahead of print]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25066337>
9. Szydio K. Correlation of heart rate variability parameters and QT interval in patients after PTCA of infarct related coronary artery as an indicator of improved autonomic regulation [Текст] / K. Szydio, M. Trusz-Gluza, J. Drzewiecki, I. Wozniak-Skowerska, J. Szczogiel // Pacing Clin. Electrophysiol. – 1998. – № 21(11 Pt 2). – P. 2407–2410.
10. Niemeijer M.N. Short-term QT variability markers for the prediction of ventricular arrhythmias and sudden cardiac death: a systematic review [Текст] / M.N. Niemeijer, M.E. van den Berg, M.Eijgelsheim, G. van Herpen, B.H. Stricker, J.A. Kors, P.R. Rijnbeek // Heart. – 2014. – Aug 4. pii: heartjnl-2014-305671. doi: 10.1136/heartjnl-2014-305671. [Epub ahead of print]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25092875>

Вплив віку та стажу роботи в умовах змінної праці на електричну стабільність міокарда шлуночків

К.О. Апихтін

РЕЗЮМЕ. Метою даного дослідження було виявлення впливу віку та стажу роботи в умовах змінної праці на функцію електричної провідності шлуночків у різні періоди денної та нічної змін.

Методи. У виробничих умовах було проведено амбулаторне ЕКГ-моніторування 16 операторам 12-годинних змін, з яких 9 працювали в денну зміну, 7 – в нічну.

Результати. В операторів денної зміни з 11.00 до 12.00 спостерігали позитивні кореляційні зв'язки інтервалу $Q-Tc$ з віком, загальним та спеціальним стажем, а з 17.00 до 18.00 – позитивний зв'язок із віком. В операторів нічних змін відзначено позитивні кореляційні зв'язки $Q-Tc$ зі спеціальним стажем в період з 0.00 до 2.00 та з 4.00 до 6.00. Окрім того, в нічних змінах було виявлено кореляційні зв'язки дисперсії $Q-Tc$ та її натурального логарифму з віком, загальним та спеціальним стажем, негативні – з 23.00 до 0.00, позитивні – з 3.00 до 4.00 та з 5.00 до 6.00.

Висновки. Дослідження показало наявність кореляційних зв'язків між тривалістю електричної систоли шлуночків, її дисперсією та віком, загальним і спеціальним стажем осіб змінної праці. При

цьому в денних змінах показник $Q-Tc$ позитивно корелював переважно з віком, а в нічних змінах – зі спеціальним стажем. Кореляційний аналіз показав більш високу значущість стажу роботи за спеціальністю, порівняно з віком та загальним стажем, у розвитку подовження електричної систоли шлуночків при роботі в нічні зміни. Дисперсія $Q-Tc$ виявила позитивну кореляцію зі спеціальним стажем у період, який передуює появі позитивного кореляційного зв'язку спеціального стажу з показником $Q-Tc$, що вказує на доцільність її подальшого поглибленого вивчення.

Ключові слова: змінна праця, вік, стаж, електрична стабільність міокарда шлуночків.

Influence of age and shift work experience on the electrical stability of myocardium ventricles

K.A. Apykhtin

SUMMARY. The aim of This study was performed to determine the influence of age and shift work experience onto ventricular electrical conductivity at different periods of day and night shifts.

Methods. Ambulatory ECG monitoring involved 16 operators of 12-hour shifts: day shift workers (n=9) and night shift workers (n=7).

Results. The day shift (11.00 to 12.00 hours) operators showed positive correlations of the $Q-Tc$ interval with the age and the overall and special shift work experience as well as a positive correlation between $Q-Tc$ and age from 17.00 to 18.00.

The night shift operators showed positive correlations between $Q-Tc$, age, overall and special length of service from 0.00 to 2.00 and from 4.00 to 6.00. Furthermore, the night shift (from 23.00 to 0.00 hours) operators showed negative correlations between $Q-Tc$ variance (also its natural logarithm) and age, overall and special length of service along with positive correlations between $Q-Tc$ variance (also its natural logarithm) and age, overall and special length of service (experience) from 3.00 to 0.00 and from 5.00 to 6.00.

Conclusions. The study showed the presence of correlation between the duration of the electrical ventricular systole, its variance and age, overall and special shift work experience of the operators. In the day shift workers the $Q-Tc$ positively correlated mainly with age while in the night shift workers it correlated special experience. Correlation analysis showed the greater importance of special shift work experience compared with the age and overall experience in the development of electric ventricular systole extension during night shift work. $Q-Tc$ variance has revealed the positive correlation with special experience at the period prior to the appearance of a positive correlation between special experience and $Q-Tc$ value. This fact points to the desirability of further in-depth study of the $Q-Tc$ variance.

Key words: shift work, age, experience, electrical stability of the ventricular myocardium.

Адрес для переписки:

Константин Александрович Апыхтин
ГУ «Институт медицины труда НАМН Украины», Киев
01033 Киев, ул. Саксаганского, 75

УДК 612.67:577.91:612.6.05

В.А. Монастирський

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Старіння та омолодження організму – проблеми не стільки геронтологічні, скільки генетично-коагулологічні (огляд власних досліджень)

АНОТАЦІЯ

Викладено гіпотетичні причини та механізми розвитку як фізіологічного старіння організму, так і його омолодження. Ці дані ґрунтуються на відкритті автором *тромбін-плазмінової системи* (ТПС) та визначенні її біологічної ролі. Встановлено, що ТПС функціонує в усіх основних середовищах організму, де її підсистеми здійснюють два фундаментальні протилежні внутрішньосуперечливі фізіологічні процеси – *біологічну коагуляцію* (цито-гісто-гемокоагуляцію) і *біологічну регенерацію* (цито-гісто-геморегенерацію). Біологічна коагуляція розвивається за коагуляційно-гіпотрофічним механізмом, тому її кінцевим результатом є *пошкодження* органів. Механізмом розвитку *біологічної регенерації* є регенераційно-нормотрофічні процеси, тому її кінцевим результатом є, навпаки, *відновлення* пошкоджених органів. Ці два механізми виступають тими інструментами, за допомогою яких геном реалізує свою програму вікового розвитку організму включно з його прикінцевим етапом – фізіологічним старінням.

Встановлено, що за певних умов розвиток процесу біокоагуляції виконує роль механізму старіння організму, а розвиток процесу біорегенерації – роль механізму його омолодження. Ці дані дають підставу обґрунтувати *коагуляційно-гіпотрофічну теорію* фізіологічного старіння організму та *регенераційно-нормотрофічну теорію* його омолодження.

Ключові слова:

генетичні програми, старіння, омолодження, тромбін, плазмін, коагуляція, регенерація, пошкодження, відновлення.

Цілком очевидно, що для успішного вирішення проблеми старіння та омолодження організму спочатку потрібно визначити значення цих понять, а для цього необхідно взяти до уваги той факт, що вони стосуються вікових пошкоджень будь-чого, що має структуру. Оскільки добре відомо, що в природі немає структури без функції, так само як немає функції без відповідної структури, найбільш загальним визначенням їх значення буде таким.

Старіння – це прояви процесу послідовних вікових пошкоджень структури та функцій будь-чого, що має структуру, яка здатна пошкоджуватися.

Омолодження, навпаки, це прояви процесу послідовного відновлення структури та функцій будь-чого, що має їх вікові пошкодження.

Таке визначення терміну «старіння» дає підстави розрізнати два основні його види – старіння неживої матерії і старіння живої матерії (біологічне старіння). До біоло-

гічного належать старіння *одноклітинних, багатоклітинних і високоорганізованих організмів*. Біологічне старіння прийнято поділяти ще на *фізіологічне і патологічне (прискорене)*.

З огляду на це, перед геронтологами стояло завдання встановити причину, механізм розвитку, результати та наслідки *окремо* фізіологічного та патологічного старіння організму.

Однак до кінця минулого сторіччя геронтологам не вдалося, незважаючи на їхні колосальні зусилля, встановити зазначені дані для *фізіологічного старіння організму*, а, отже, і для його *омолодження*, причому не вдалося з цілком об'єктивних причин.

Оскільки зараз є всі підстави стверджувати, що індивідуальний розвиток організму, а, отже, і віковий розвиток включно з прикінцевим його етапом – фізіологічним старінням організму – є генетично запрограмованим процесом, даний факт свідчить про те, що фізіологічне ста-

ріння організму та його омолодження є *проблемами передовсім генетичними*.

Проте цілком очевидно, що генетична програма сама здійснити розвиток організму, в тому числі і його старіння, не здатна, вона може зробити це тільки за допомогою певних інструментів, але геронтологи таких інструментів не виявили, їх існування встановили коагулологи і тільки на початку нашого сторіччя. Такими інструментами виявилися два процеси – процес біологічної коагуляції та процес біологічної регенерації, які вивчає окрема наука – *біологічна коагулологія* [11, 16].

Отже, зазначені обставини дають підставу стверджувати, що *старіння та омолодження організму – це проблеми не стільки геронтологічні, скільки генетично-коагулологічні*.

А якщо врахувати, що існування процесів біокоагуляції та біорегенерації вдалося встановити саме мені і тільки після відкриття мною *тромбін-плазмінової системи (ТПС)* [25], то стає зрозуміло, що ця стаття фактично є оглядом передовсім моїх досліджень. Враховуючи це, її доцільно почати з висвітлення сутності ТПС та визначення її біологічної і фізіологічної ролі.

ТРОМБІН-ПЛАЗМІНОВА СИСТЕМА. ТПС – це дуже складна ферментна система, яка складається із двох рівноцінних підсистем – *підсистеми тромбіну* і *підсистеми плазміну* (рисунок). Вони здійснюють в організмі два фундаментальні протилежні внутрішньосуперечливі фізіологічні процеси – *цито-гісто-гемокоагуляцію (біологічну коагуляцію)* і *цито-гісто-геморегенерацію (біологічну регенерацію)*.

За допомогою цих двох процесів, *по-перше*, ТПС виконує в організмі багато різних життєво важливих функцій регуляторного характеру, а *по-друге*, генетична система за їхньою допомогою реалізує свою програму індивідуального розвитку організму. Все це дає підстави стверджувати, що ТПС є ще однією – п'ятою основною регуляторною системою організму нарівні з генною, імунною, ендокринною та нервовою системами.

Процес відкриття ТПС тривав понад 150 років. Його історію умовно можна розділити на два основні періоди. **Перший** – це період, який тривав майже 100 років, протягом яких багато дослідників різних країн світу зробили велику кількість *проміжних* коагулологічних відкриттів, що лягли в основу відкриття двох структурних коагулологічних систем – *коагуляційної* (системи тромбіну) і *фібринолітичної* (системи плазміну). Однак виявилось, що відкриття цих двох систем також були лише проміжними на шляху до основного відкриття. Саме тому був ще й **другий період**, який продовжувався ще майже 50 років, протягом яких я зробив низку проміжних відкриттів, які й привели до відкриття ТПС як однієї з основних регуляторних систем організму [6, 13, 14].

Оскільки історія відкриття ТПС досить детально викладена у моїх попередніх публікаціях [13, 14], то зупинятися на ній ще раз немає потреби. Зазначу лише, що відкриття ТПС є результатом наших багаторічних експериментальних досліджень на тваринах, у яких починаючи з 1963 р. ми вивчали роль системи тромбіну в

патогенезі, а системи плазміну в *саногенезі* пошкоджень паренхіматозних органів при різних патологічних процесах. Причому спочатку досліді проводив я сам під час підготовки кандидатської та докторської дисертацій [4, 5].

Цими дослідями я встановив, що в умовах генералізованого декомпенсованого посилення тромбіногенезу (утворення тромбіну) процес коагуляції відбувається не тільки в крові, але й в інших основних біологічних середовищах (ОБС) – в *цитоплазмі* різних клітин організму та в *проміжній сполучній тканині* (ПСТ). Це стало підґрунтям для відкриття явища *цито-гісто-гемокоагуляції*, для якого було запропоновано термін «*біологічна коагуляція*» [6, 12, 17].

Крім того, я відкрив існування ще й явища *цито-гісто-геморегенерації*, яке отримало назву «*біологічна регенерація*» [5, 13, 18, 21]. Встановлено, що цей процес здійснює система плазміну, а це означає, що вона є не тільки і навіть не стільки системою фібринолізу, скільки системою біологічної регенерації.

Протягом 1972–1994 рр. я продовжував досліді на тваринах, але, по-перше, вже спільно з колективом моїх наукових співробітників, а по-друге, з використанням головним чином електронної мікроскопії та ультраструктурної цитохімії. Подальший ґрунтовний аналіз одержаних результатів дав мені можливість зробити ще низку проміжних відкриттів, зокрема такі.

Біокоагуляція – це дуже складний тромбінозалежний процес, в основі розвитку якого лежить *коагуляційно-гіпотрофічний механізм*. Він спричиняє первинні (прямі) коагуляційні (за своєю суттю дегенеративні) і вторинні (непрямі) коагуляційні (за своєю суттю дистрофічні) пошкодження клітин і тканин органів, тобто зумовлює розвиток дегенеративно-дистрофічних пошкоджень, які завжди є кінцевим результатом як патологічної, так і фізіологічної біокоагуляції [6, 7, 9].

Біорегенерація – це також дуже складний, але вже плазмінозалежний процес, в основі розвитку якого лежить *регенераційно-нормо(гіпер)трофічний механізм*. Він спричиняє як первинні (підготовчі) регенераційні зміни, так і власне регенераційний процес, передовсім внутрішньоклітинний [8, 13, 21].

Зроблені проміжні коагулологічні відкриття дали підстави стверджувати, *по-перше*, що система тромбіну і система плазміну функціонують в усіх ОБС і, що особливо важливо, в цих середовищах вони діють у тісному взаємозв'язку і взаємозалежності між собою як підсистеми або важелі більш складної регуляторної ферментної системи, яку ще в 1979 р. я описав під назвою «*тромбін-плазмінова система*» [6]. *По-друге*, підсистеми ТПС здійснюють два фундаментально протилежні внутрішньосуперечливі фізіологічні процеси (див. рисунок) – *біологічну коагуляцію* (цито-гісто-гемокоагуляцію) та *біологічну регенерацію* (цито-гісто-геморегенерацію) [6, 10].

Біологічна роль ТПС. Дотепер прийнято вважати, що біологічна роль коагуляційної системи (підсистеми тромбіну ТПС) полягає у забезпеченні нею зупинки кровотечі при пошкодженні цілості судин (*гемостатична роль*), а фібринолітичної (підсистеми плазміну ТПС) – у віднов-

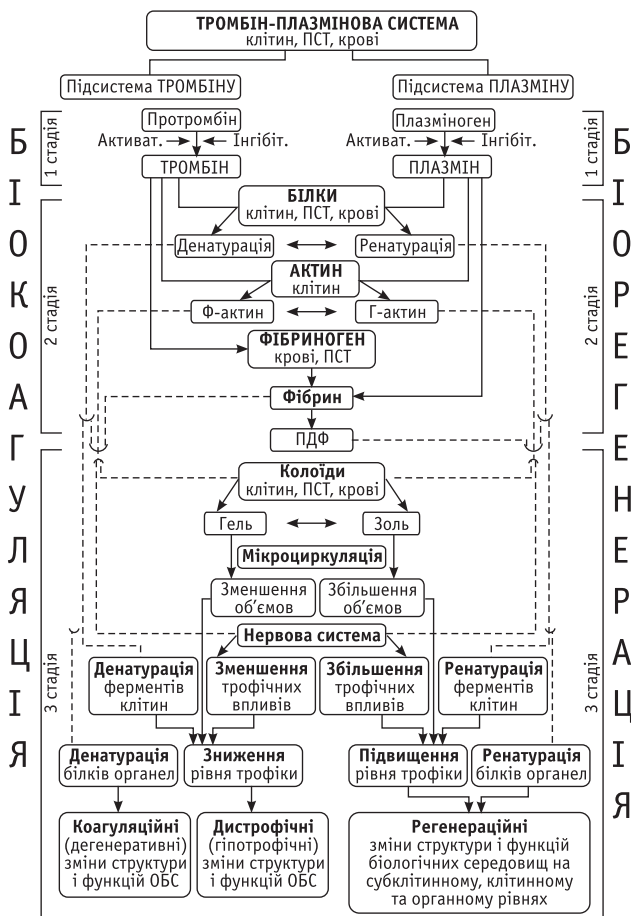


Рисунок. Схематичне зображення структури ТПС та здійснюваних нею процесів біокоагуляції та біорегенерації: суцільні лінії позначають вплив, перетворення та інші зміни; пунктирні лінії показують, в яких органах, структурах чи середовищах взяті до уваги зазначені зміни білків

ленні прохідності закупорених тромбами судин (реканалізаційна роль).

Однак результати наших досліджень дають підстави стверджувати, що основна біологічна роль ТПС полягає у здійснюванні її підсистемами, описаних вище, двох процесів – біологічної коагуляції та біологічної регенерації [6, 12, 13].

Визначення мною біологічної ролі ТПС Міжнародна Академія інформатизації в 1997 р. зареєструвала у вигляді відкриття (реєстраційний № EIW 000290) з такою формулою: «Експериментально виявлено досі невідому біологічну роль тромбін-плазмінової системи, яка полягає у забезпеченні в усіх основних біологічних середовищах (цитоплазмі, проміжній сполучній тканині, крові) двох процесів – біокоагуляції, здійснюваної підсистемою тромбіну, і біорегенерації, здійснюваної підсистемою плазміну, які, залежно від переважання коагуляції чи регенерації, призводять до протилежних змін структури і функцій біологічних середовищ на молекулярному, субклітинному, клітинному та органному рівнях» [25].

Фізіологічна роль ТПС. На підставі наших багаторічних експериментальних досліджень ми дійшли висновку, що ТПС є ще однією – п'ятою основною регуляторною системою організму. Однак, на відміну від генної систе-

ми, вона не є суто регуляторною, а, подібно до імунної, ендокринної та нервової систем, є так би мовити виробничо-регуляторною системою. За допомогою біокоагуляції та біорегенерації генетична система реалізує свою програму вікового розвитку організму і це є основною виробничою функцією ТПС [11], але здійснюючи процеси біокоагуляції і біорегенерації, ТПС одночасно регулює рівень активності низки інших життєво важливих процесів, що дає підставу вважати їх складовими процесів біокоагуляції та біорегенерації [13].

По-перше, ТПС, маючи можливість змінювати конформацію (просторову тривимірну структуру) різних білків клітин, передусім білків-ферментів за принципом денатурація ↔ ренатурація з відповідними змінами (збільшенням ↔ зменшенням) їхньої біологічної активності, вона може модулювати (підвищувати ↔ знижувати) рівень активності всіх ферментозалежних процесів клітин, зокрема енергетичного обміну (інтенсивності гліколізу, клітинного дихання, пентозного циклу), та всіх молекулярних механізмів функціонування клітин, до яких належать нуклеїнові, ліпідні, кальцієві, електролітно-осмотичні та ацидотичні механізми. А це означає, що ТПС фактично постійно модулює рівень активності ферментного (клітинного) механізму трофіки (живлення) клітин [13, 20, 21].

У такий же спосіб ТПС модулює ще й захисні можливості ферментної складової антиоксидантної системи.

По-друге, маючи можливість змінювати структуру ще й інших білків: фібриногену за схемою фібриноген → фібрин → продукти деградації фібрину (в крові і в ПСТ) та актину за схемою глобулярний G-актин ↔ фібрилярний F-актин (в клітинах), ТПС постійно модулює агрегатний стан колоїдів цитоплазми, ПСТ і крові за типом золь ↔ гель і в такий спосіб модулює об'єм мікро-, ультра- та внутрішньоклітинної циркуляції, тобто модулює ще й циркуляторний механізм трофіки [13, 20, 21].

По-третє, оскільки кінцевим результатом фізіологічної біокоагуляції є фізіологічні дегенеративно-дистрофічні пошкодження органів, а кінцевим наслідком фізіологічної біорегенерації, навпаки, усунення існуючих пошкоджень та утворення нових структур, то за допомогою цих двох процесів ТПС здійснює безперервне оновлення структур доорганного рівня організації організму і в такий спосіб підтримує його структурно-функціональний гомеостаз та постійно створює ту матеріальну (структурну) базу, яка необхідна в кожному конкретний момент для ефективного функціонування органів і систем організму, а, отже, й для здійснення адаптаційно-компенсаторних реакцій [13].

Таким чином, відкриття ТПС і встановлення її біологічної та фізіологічної ролі дозволяє дати їй таке визначення:

Тромбін-плазмінова система – це єдина структурна коагулологічна система, яка постійно функціонує в усіх основних біологічних середовищах організму (в цитоплазмі різних клітин організму, проміжній сполучній тканині та в крові), де її підсистеми (підсистема тромбіну і підсистема плазміну) здійснюють два фундаментально протилежні

внутрішньосуперечливі фізіологічні процеси – біологічну коагуляцію (цито-гісто-гемокоагуляцію) і біологічну регенерацію (цито-гісто-геморегенерацію), за допомогою яких ця складна ферментна система реалізує генетичну програму вікового розвитку організму та виконує багато різних життєво важливих функцій регуляторного характеру.

Відкриття ТПС і встановлення її біологічної та фізіологічної, а також патогенетичної і саногенетичної ролі одночасно зумовило потребу створення нової науки, якій можна дати таке визначення.

Біологічна коагулологія – це наука про два, здійснювані ТПС, процеси – біологічну коагуляцію і біологічну регенерацію. Наука вивчає фізіологічну, патогенетичну і саногенетичну роль цієї дуже складної ферментної системи [12, 16].

СТАРІННЯ ОРГАНІЗМУ. Як уже зазначалося, основним завдання геронтологів було встановити причину, механізм розвитку, результати та наслідки передовсім фізіологічного старіння організму.

Однак, як виявилось, для встановлення всіх зазначених даних потрібно враховувати такі добре відомі в літературі факти.

По-перше, відомо, що фізіологічне старіння організму є лише прикінцевим етапом *вікового розвитку* (розвитку організму від його народження до смерті), який є генетично детермінованим фізіологічним процесом. Цей факт дає підстави зробити такі три дуже важливі висновки: *перший* – старіння організму забезпечують механізми виключно його нормального функціонування, а це означає, що старіння організму не є якимось особливим, специфічним процесом зі своїм власним механізмом розвитку [11, 15, 16]; *другий* – старіння організму (фізіологічне!) – це не випадкове, а закономірне явище природи, тому воно не є хворобою (патологічним процесом) [16]; *третій висновок* – визначити причину та механізм розвитку старіння організму без одночасного встановлення цих даних для вікового розвитку організму неможливо.

По-друге, віковий розвиток організму проходить три етапи: *прогресивний*, що проявляється у вигляді росту організму, *сталий* – у вигляді зрілого віку та *регресивний* – у вигляді старіння організму. Діаметрально протилежне спрямування першого і третього його етапів спонукало дослідників дійти висновку, що віковий розвиток здійснює не один, а два процеси, причому протилежні внутрішньосуперечливі процеси, один з яких призводить до *пошкодження* структури органів і зменшення їхньої кількості, а інший, навпаки, до *відновлення* зворотно пошкоджених структур органів і збільшення їхньої кількості за рахунок утворення нових структур. Як вже зазначалося, ми встановили, що такими процесами є процес біологічної коагуляції та процес біологічної регенерації.

По-третє, високоорганізовані організми – це дуже складні біологічні системи з програмним управлінням, програмне забезпечення яких знаходиться в геномі, тобто в сукупності генів, локалізованих в ДНК у вигляді її фрагментів. Програми записані (закодовані) в геномі як на молекулярному, так і на квантовому (хвильовому)

рівні (відповідно 3 та 97% програм) і забезпечують не тільки передачу спадкових рис, але й запрограмовано детермінують базові рівні активності усіх процесів, що відбуваються в організмі [2, 16].

По-четверте, процеси біокоагуляції та біорегенерації, як і всі інші процеси, мають два рівні активності – *базовий* і *надбазовий*. Базовий рівень активності будь-якого процесу – є генетично детермінованим, постійним і змінюється тільки в період переходу одного етапу вікового розвитку в інший, тоді як надбазовий рівень активності зумовлений впливом різних чинників зовнішнього та внутрішнього середовища і швидко змінюється залежно від потреб організму в конкретний момент [16].

Причина старіння організму. Геронтологи стверджують, що старіння організму є багатопричинним процесом [1], однак це твердження є помилковим і ось чому.

Зараз немає жодного сумніву в тому, що встановити справжню причину старіння організму, як патологічного (прискороного), так і фізіологічного, можна тільки з позицій сучасного вчення про етіологію, суть якого полягає ось у чому.

Етіологія – це вчення про *причину* та *умови* виникнення хвороби (чи будь-якого іншого явища, в тому числі і фізіологічного старіння організму). Причому *умови* – це різні зовнішні та внутрішні чинники, які можуть більшою чи меншою мірою впливати на кінцевий результат (посиливати і прискорювати чи, навпаки, послаблювати і сповільнювати його) [3].

Встановлено, що тільки *причина* здатна створити хворобу (явище), а *умови* створити її не можуть, тому існує принцип: *одна причина – одна хвороба (явище)*.

Вчення про етіологію дає підстави стверджувати, що фізіологічне старіння організму має тільки *одну причину* і нею є прикінцевий фрагмент генетичної програми вікового розвитку, а всі інші зовнішні та внутрішні чинники, які різною мірою впливають на кінцевий результат, є лише *умовами* його розвитку.

Проте, як вже зазначалося, генетична програма здійснює віковий розвиток, у тому числі й старіння організму, за допомогою таких інструментів, як процеси біокоагуляції та біорегенерації [11, 16]. Очевидно, вона запрограмовано детермінує два параметри цих процесів: *перший* – це **базовий рівень** їхньої активності, а *другий* – зміна співвідношення *цих рівнів активності* на кожному з етапів *вікового розвитку*.

У такому випадку **віковий розвиток організму** є результатом генетично детермінованої протидії процесів біокоагуляції і біорегенерації, причому на *першому етапі* вікового розвитку, в період росту організму, це результат запрограмованого детермінованого **переважання** базового рівня активності процесу біорегенерації над базовим рівнем активності процесу біокоагуляції, на *другому етапі*, у зрілому віці, це результат **зрівноваження** рівнів активності цих процесів, а на *третьому етапі*, в похилому і старечому віці – наслідок генетично детермінованого **переважання** вже базового рівня активності процесу біокоагуляції над базовим рівнем активності процесу біорегенерації [11, 15]. Саме це дало підставу обґрунтувати

коагуляційно-регенеративну теорію вікового розвитку організму [16].

Отже, *переважання* в похилому і старечому віці *процесу біокоагуляції* і є **безпосередньою причиною** старіння організму [16].

Таким чином, *фізіологічне старіння організму* має: а) **причину** свого розвитку – це прикінцевий фрагмент генетичної програми вікового розвитку; б) **безпосередню причину** – запрограмовано детерміноване переважання в похилому і старечому віці базового рівня активності процесу біокоагуляції над базовим рівнем активності процесу біорегенерації; в) **умови розвитку** – різні чинники зовнішнього та внутрішнього середовища організму, які можуть більшою чи меншою мірою впливати на кінцевий результат.

Механізм розвитку старіння організму. Зараз є всі підстави стверджувати, що фізіологічне старіння організму є проявом вікових дегенеративно-дистрофічних пошкоджень органів, тому пошук механізму старіння організму фактично зводиться до з'ясування механізму розвитку цих пошкоджень.

Оскільки нами встановлено, що в організмі є тільки один реальний фізіологічний механізм розвитку зазначених пошкоджень – це механізм розвитку процесу біологічної коагуляції (див. рисунок), то саме його ми і розглянемо в якості механізму розвитку фізіологічного старіння організму.

Механізм розвитку фізіологічного старіння організму. В похилому і старечому віці ним фактично є **механізм розвитку процесу біокоагуляції**. Це дуже складний, але вже добре вивчений *тромбінозалежний*, багатоланковий фізіологічний процес, перебіг якого умовно можна розділити на три основні стадії розвитку [12, 15, 16].

Перша – це стадія тромбіногенезу, тобто стадія утворення тромбіну в усіх ОБС. Вона фактично є *головною ланкою* механізму розвитку процесу біокоагуляції (фізіологічного старіння організму), без якої не розвиваються всі наступні, другорядні ланки цього процесу, тобто без неї взагалі неможливий розвиток процесу біокоагуляції (старіння організму).

Стадія тромбіногенезу вже сама по собі є дуже складним процесом, у якому беруть участь: *протромбін* – профермент, який перетворюється на активний фермент *тромбін*, *активатори* – низка факторів білкової природи (проферменти), які посилюють тромбіногенез, *та інгібітори* – речовини, що протидіють цьому процесові, тобто намагаються заблокувати його.

Залежно від переважання активаторів чи інгібіторів процес тромбіногенезу може бути **компенсованим**, **субкомпенсованим** або **декомпенсованим**. Від ступеня декомпенсації цього процесу залежить утворення більшої або меншої кількості тромбіну, а його кількість, своєю чергою, визначає вираженість біокоагуляції. Саме тому *компенсований* тромбіногенез призводить до розвитку фізіологічної біокоагуляції з виникненням фізіологічних дегенеративно-дистрофічних пошкоджень органів, а *декомпенсований* – до розвитку патологічної біокоагуляції з виникненням синдрому генералізованої декомпенсованої

коагуляції – ГДК-синдрому [5], для якого згодом я запропонував назву «коагуляційна дистрофія» [10, 20].

Друга – це стадія зміни структури різних білків. Протягом цієї стадії тромбін, що утворився у першій стадії, спричиняє такі три види змін структури білків: 1) в крові і в ПСТ – перетворення глобулярного білка (фібриногену) на фібрилярний білок (фібрин); 2) в клітинах – полімеризацію актину, тобто перехід глобулярного білка (G-актину) у фібрилярний білок (F-актин); 3) *в усіх ОБС* – денатурацію (зміну просторової, тривимірної структури) інших білків, у тому числі й тих, які входять до складу мембранних та немембранних ультраструктур цих середовищ.

Третя – це стадія пошкодження клітин та органів. Встановлено, що зміни структури і функцій різних білків, що у другій стадії виникають під дією тромбіну, в третій стадії проявляються у вигляді так званих *первинних прямих коагуляційних* (за своєю суттю *дегенеративних*) пошкоджень, на які нашаровуються *вторинні непрямі коагуляційні* (за своєю суттю *дистрофічні*) пошкодження. Механізм розвитку останніх розглянемо детальніше.

Відомо, що дистрофічні пошкодження клітин є наслідком порушення *трофіки* [24], а трофіку (живлення організму) забезпечують механізми, сукупність яких об'єднують назвою «механізми трофіки». Розрізняють клітинні та позаклітинні механізми трофіки.

До *клітинних* належать механізми, які забезпечуються структурною організацією клітини та механізмами її авторегуляції. У цьому механізмі основну роль відіграють внутрішньоклітинні ферменти, порушення яких виявляються у вигляді *ферментопатії* (набутої чи спадкової). Вони і стають основною ланкою патогенезу пошкоджень, які відомі під назвою «*ферментопатична дистрофія*».

До *позаклітинних* механізмів належать насамперед транспортні системи (кров'яне, лімфатичне та мікроциркуляторне русло), це так званий *циркуляторний механізм трофіки*, порушення якого зумовлює розвиток передусім гіпоксії (дисциркуляторна гіпоксія), яка і є основною ланкою патогенезу пошкоджень, відомих під назвою «*дисциркуляторна дистрофія*».

До *позаклітинних* механізмів відносять ще й два механізми регуляції трофіки: а) ендокринний (гуморальний), порушення якого призводить до розвитку так званої *ендокринної дистрофії*, і б) нервовий механізм, порушення якого спричиняє розвиток так званої *нервової чи церебральної дистрофії*.

При біокоагуляції, а, отже, і при старінні організму, яке фактично є *віковою коагуляційною дистрофією*, одночасно порушуються (знижуються) всі чотири механізми трофіки [13, 20].

Порушення клітинного механізму трофіки. Оскільки ТПС має здатність змінювати конформацію білків за принципом *денатурація* (при переважанні біокоагуляції) ↔ *ренатурація* (при переважанні біорегенерації), то вона може суттєво змінювати механізми, у функціонуванні яких провідну роль відіграють різні білки, зокрема білки-ферменти. У такому випадку при старінні організму (при переважанні біокоагуляції) порушення клітинного механізму трофіки є наслідком зумовленої цитотромбіном

денатурації (порушень просторової тривимірної структури) передусім білків-ферментів.

Ферментопатія, що виникає, крім зниження інтенсивності енергетичного обміну (зниження інтенсивності гліколізу, клітинного дихання, пентозного циклу), призводить до порушення молекулярних механізмів функціонування клітин, до яких належать: нуклеїнові, ліпідні, кальцієві, електролітно-осмотичні та ацидотичні механізми (детальніше див. [16]). Усі ці порушення і спричиняють розвиток так званої *ферментопатичної дистрофії*.

Порушення циркуляторного механізму трофіки. При старінні організму (при переважанні біокоагуляції) цей механізм порушується, оскільки зумовлена тромбіном зміна структури різних білків спричиняє перехід біоколоїдів гіало- і каріоплазми, лімфи і тканинної рідини та плазми крові з рідкого (золь) в драглистий (гель) стан, тобто спричиняє утворення драглів. А такі зміни агрегатного стану біоколоїдів призводять до зниження всіх видів циркуляції – мікроциркуляції, ультрациркуляції та внутрішньоклітинної циркуляції (в нервових клітинах включно із зниженням так званого аксонного транспорту). Як наслідок виникає дисциркуляторна гіпоксія, яка і спричиняє розвиток так званої *дисциркуляторної дистрофії*.

Порушення ендокринного механізму трофіки. При старінні організму цей механізм порушується, оскільки зумовлені тромбіном первинні, а потім і вторинні коагуляційні пошкодження структури та функцій ендокринних залоз спричиняють розлади ендокринної регуляції трофіки і, як наслідок, розвиток так званої *ендокринної дистрофії*.

Порушення нервового механізму трофіки. Цей механізм, так само як і ендокринний, порушується при старінні організму, оскільки зумовлені тромбіном первинні, а потім і вторинні коагуляційні пошкодження структури та функцій нервової системи спричиняють розлади нервової регуляції трофіки і, як наслідок, розвиток так званої *нервової (церебральної) дистрофії*.

Отже, відкриття ТПС та двох здійснюваних нею фундаментальних протилежних внутрішньосуперечливих фізіологічних процесів – біокоагуляції та біорегенерації – дало підстави встановити, що механізм розвитку процесу біокоагуляції в похилому і старечому віці виконує роль механізму розвитку фізіологічного старіння організму. Оскільки цей механізм функціонує як коагуляційно-гіпотрофічний механізм, було обґрунтовано *коагуляційно-гіпотрофічну теорію* старіння організму [11, 15], суть якої можна навести у вигляді такої принципової схеми:

Причина старіння організму – це прикінцевий фрагмент генетичної програми вікового розвитку організму.

Безпосередня причина – це запрограмоване детерміноване в похилому і старечому віці *переважання* базового рівня активності *процесу біокоагуляції* над базовим рівнем активності процесу біорегенерації.

Умови розвитку – це різні чинники внутрішнього та зовнішнього середовища, які здатні впливати на кінцевий результат.



Механізм розвитку старіння організму – фактично це механізм розвитку процесу біологічної коагуляції,

яким є *коагуляційно-гіпотрофічний механізм*, що має два етапи свого розвитку – етап розвитку дегенеративних пошкоджень і етап розвитку дистрофічних пошкоджень органів.



Результати старіння організму – це повільне наростання дегенеративно-дистрофічних пошкоджень органів.



Наслідки старіння організму – це зниження функцій органів → зниження адаптаційно-компенсаторних можливостей організму → розвиток вікової патології.

Ця теорія на сьогодні найбільш обґрунтована, оскільки, *по-перше*, вона є складовою *коагуляційно-регенеративної теорії* вікового розвитку організму [11], а *по-друге*, достатньо повно і обґрунтовано розкриває механізм розвитку вікових генетично детермінованих дегенеративно-дистрофічних пошкоджень органів, які проявляються у вигляді фізіологічного старіння організму.

Наші досягнення у вивченні причини, механізму розвитку, результату та наслідків *фізіологічного старіння організму* дозволяють дати цьому явищу таке визначення.

Старіння організму – це прояви процесу вікових дегенеративно-дистрофічних пошкоджень органів із зниженням їхніх функцій та адаптаційно-компенсаторних можливостей, **розвиток** яких дуже повільно, але неухильно **наростає внаслідок поступового переходу організму на все нижчий і нижчий рівень трофіки**, безпосередньою причиною якого є генетично детерміноване **переважання в похилому і старечому віці базового рівня активності процесу біокоагуляції** (процесу пошкодження) над базовим рівнем активності процесу біорегенерації (процесу відновлення).

Однак на підставі всього сказаного фізіологічному старінню організму можна дати і значно коротше визначення, а саме: **старіння організму** – це процес дуже повільного, але неухильного розвитку вікової генетично детермінованої *коагуляційної дистрофії*.

ОМОЛОДЖЕННЯ ОРГАНІЗМУ. Люди з прадавніх часів мріють про еліксир вічної молодості, тому найважливішим завданням геронтологів є створення ефективного способу справжнього омолодження організму. Проте вже давно стало очевидним, що такий спосіб можна створити тільки на підґрунті правдивої теорії омолодження організму, а для цього потрібно спочатку чітко визначити значення поняття «справжнє омолодження організму», а потім встановити його причину, механізм розвитку, результати та наслідки.

Цілком очевидно, що *справжнім* омолодженням організму (в подальшому просто «омолодження організму») можна вважати тільки ті зміни його структури та функцій, які є протилежними до тих, що розвиваються процесі його фізіологічного старіння. А стосовно теорій, то вище показано, що відкриття ТПС та її біологічної ролі дало можливість створити правдиву теорію фізіологічного старіння організму. Це відкриття стало основою ще й теорії омолодження організму.

Пояснюється це тим, що ТПС здійснює два фундаментально протилежні внутрішньосуперечливі процеси, один з яких – *процес біокоагуляції* в похилому і старечому віці *стає процесом фізіологічного старіння організму*, а інший – *процес біорегенерації* протягом усього життя організму виконує «за сумісництвом» роль *процесу антистаріння*, а в похилому і старечому віці він же за певних умов *може стати процесом омолодження організму*.

Причина омолодження організму. При встановленні причини омолодження організму слід пам'ятати, що воно, як і старіння, може мати безпосередню причину та умови для свого розвитку. Почнемо з безпосередньої причини.

Нами встановлено, що в похилому і старечому віці омолодження організму відбувається тільки тоді, коли є суттєве і достатньо тривале переважання процесу біорегенерації над процесом біокоагуляції, тому можна стверджувати, що *безпосередньою причиною* омолодження організму є саме переважання біорегенерації.

Однак, якщо взяти до уваги той факт, що існує два рівні активності процесів біокоагуляції та біорегенерації – базовий і надбазовий, то можливі два *способи* досягнення переважання біорегенерації: у *першому* його можна досягти шляхом зміни співвідношення *базових* рівнів активності цих процесів у бік переважання біорегенерації, а в *другому* – шляхом зміни співвідношення *надбазових* рівнів їхньої активності також у бік суттєвого переважання біорегенерації.

У зв'язку з тим, що *базові* рівні активності процесів біокоагуляції і біорегенерації є генетично детермінованими, то в похилому і старечому віці досягти переважання базового рівня активності процесу біорегенерації теоретично можливо двома способами: у *першому* – необхідно було б внести відповідні зміни в прикінцевий фрагмент генетичної програми вікового розвитку організму, що поки що є неможливим, а в *другому* – доцільно було б перемістити «зчитуючий пристрій» програми вікового розвитку назад на те місце, де вона детермінує переважання базового рівня активності біорегенерації над базовим рівнем активності процесу біокоагуляції, наприклад на 10–15-й рік життя людини, з тим, щоб з того місця програми він почав заново зчитувати її. Така можливість є, мабуть, більш імовірною, хоча наразі поки що нездійсненною.

Так чи інакше, але зараз є підстави вважати, що справжнє омолодження організму повинно мати: а) **причину** свого розвитку, якою має бути генетична програма вікового розвитку; б) **безпосередню причину** – генетично детерміноване переважання базового рівня активності процесу біорегенерації над базовим рівнем активності процесу біокоагуляції; в) **умовами розвитку** – різні чинники зовнішнього та внутрішнього середовища, які здатні більшою чи меншою мірою впливати на кінцевий результат.

Стосовно *надбазових* рівнів активності процесів біокоагуляції та біорегенерації, то змінити їх співвідношення в бік переважання останнього можна відносно легко за допомогою внутрішньовенного застосування готового препарату плазміну або активаторів ендогенного утворення плазміну.

Механізм омолодження організму. Старіння організму є *проявом* його фізіологічних дегенеративно-дистрофічних пошкоджень. Оскільки нами встановлено, що в організмі є тільки один реальний механізм усунення (ліквідації) зазначених вікових пошкоджень – це механізм розвитку процесу біологічної регенерації (див. рисунок), то саме його ми і розглянемо в якості механізму омолодження організму.

Механізмом омолодження організму за певних умов може стати в похилому і старечому віці тільки **механізм розвитку процесу біорегенерації**. Це також дуже складний, але вже добре вивчений *плазмінозалежний* фізіологічний процес, перебіг якого, подібно до такого старіння організму (механізму процесу біокоагуляції), можна умовно розділити на три стадії розвитку [12, 16, 21].

Перша – це стадія плазміногенезу (утворення плазміну), в якій беруть участь плазміноген, що перетворюється на активний фермент **плазмін**, *активатори* – низка чинників білкової природи (проферменти), які посилюють плазміногенез, та *інгібітори* – речовини, що протидіють цьому процесові, тобто намагаються заблокувати його.

Залежно від того, наскільки активатори переважають над інгібіторами, процес плазміногенезу може бути **компенсованим, субкомпенсованим і декомпенсованим**. Від ступеня декомпенсації цього процесу залежить утворення більшої або меншої кількості плазміну, а його кількість, своєю чергою, визначає подальший перебіг процесу. Саме тому *компенсований* плазміногенез спричиняє розвиток *фізіологічного процесу біорегенерації*, який і зумовлює відновлення структури органів, а *декомпенсований*, навпаки, зумовлює пошкодження органів у вигляді *синдрому генералізованого декомпенсованого протеолізу (ГДП-синдрому)* [5].

Друга – це стадія дорегенераційних відновних процесів. У цій стадії плазмін, що утворився у першій стадії, спричиняє такі зміни структури білків: а) *в крові і в ПСТ* – розщеплення (гідроліз) фібрину до продуктів його деградації; б) *в клітинах* – деполімеризацію актину, тобто перехід фібрилярного білка (F-актину) в глобулярний білок (G-актин); в) *у всіх ОБС* – розщеплення (гідроліз) незворотно денатурованих білків і *ренатурацію зворотно* денатурованих білків, у тому числі й тих, які входять до складу мембранних і немембранних структур.

У такий спосіб плазмін очищує кров і ПСТ від фібрину, клітини від F-актину, а всі ОБС від інших незворотно денатурованих білків, що проявляється у вигляді ліквідації так званих первинних коагуляційних (за своєю суттю дегенеративних) і вторинних коагуляційних (за своєю суттю дистрофічних) пошкоджень клітин та органів.

Одночасно зазначені зміни структури і функцій білків сприяють поступовому відновленню всіх механізмів трофіки – *клітинного (ферментного), циркуляторного, ендокринного та нервового*.

Клітинний механізм трофіки відновлюється тому, що плазмін спричиняє: а) деполімеризацію актину, тобто перетворення F-актину в G-актин; б) гідроліз незворотно денатурованих білків; в) *ренатурацію зворотно* денатурованих білків з відновленням їхньої біологічної активності, зокрема активності ферментів. Усе це разом спричи-

няє, з одного боку, нормалізацію агрегатного стану колоїдів клітин, тобто повернення їх зі стану гель у стан золь, а з другого – до відновлення всіх ферментозалежних процесів клітин – відновлення інтенсивності енергетичного обміну (гліколізу, клітинного дихання, пентозного циклу) та *молекулярних механізмів* функціонування клітин, до яких належать нуклеїнові, ліпідні, кальцієві, електролітно-осмотичні та ацидотичні механізми, оскільки в цих механізмах ферментна складова відіграє провідну роль (детальніше див. [16]).

Циркуляторний механізм трофіки відновлюється, оскільки плазмін, зумовивши зазначені вище зміни структури білків, спричиняє відновлення агрегатного стану колоїдів ОБС – крові, ПСТ (стромі органів) і клітин, тобто спричиняє повернення їх зі стану гель у стан золь. А нормалізація агрегатного стану цих колоїдів і проявляється у вигляді нормалізації циркуляторного механізму трофіки.

Ендокринний механізм трофіки відновлюється тому, що зумовлені плазміном значні відновлення клітинного (ферментного) і циркуляторного механізмів трофіки сприяють спочатку частковій, а згодом і повній нормалізації функціонування ендокринних залоз, наслідком чого є відновлення цього механізму трофіки.

Нервовий механізм трофіки відновлюється з тих самих причин, що й ендокринний механізм.

Отже, плазмін протягом другої стадії біорегенерації, з одного боку, здатний ліквідувати всі фізіологічні дегенеративно-дистрофічні пошкодження органів, у тому числі й вікові, а також і патологічні, а з другого – відновлює усі ті механізми, які необхідні для збільшення інтенсивності регенераційних відновних процесів.

Третя – це стадія регенераційних відновних процесів. Протягом цієї стадії різко посилюється головним чином внутрішньоклітинна регенерація: в клітинах, особливо в зонах, звільнених від дегенеративно і дистрофічно пошкоджених структур, різко збільшується кількість вільних рибо- і полірибосом, значно посилюється синтез нових білків і починається збирання нових органел – мітохондрій, ендоплазматичного ретикулуму, особливо гранулярного, комплексу Гольджі тощо. Цей процес сприяє швидкому, повному і стійкому відновленню структури та функцій зворотно пошкоджених клітин, що, очевидно, є необхідною передумовою для посилення клітинної регенерації [21].

Ми встановили, що механізм розвитку процесу біорегенерації в похилому і старечому віці може за певних умов стати механізмом розвитку омолодження організму, а оскільки цей механізм фактично є регенераційно-нормотрофічним, то це дало підстави обґрунтувати *регенераційно-нормотрофічну теорію омолодження організму* [16].

Усе сказане про справжнє омолодження організму дозволяє зробити таке визначення цього явища.

Омолодження організму – це прояви процесу послідовного усунення (ліквідації) вікових дегенеративно-дистрофічних пошкоджень органів і повного відновлення їхньої структури та функцій внаслідок поступового повного відновлення в похилому і старечому віці рівня трофіки орга-

нізму. Своєю чергою це можливе тільки за умови досягнення певним чином *переважання* в цей період життя організму активності *процесу біорегенерації* над активністю *процесу біокоагуляції*.

Висновки

1. В результаті багаторічних експериментальних досліджень на тваринах відкрито існування *тромбін-плазмінової системи* (ТПС) та визначено біологічну роль ТПС, яка полягає у здійсненні її підсистемами двох фундаментальних протилежних внутрішньосуперечливих фізіологічних процесів – *біологічної коагуляції* (цитогісто-гемокоагуляції), основою розвитку якої є коагуляційно-гіпотрофічний механізм, тому її кінцевим результатом є дегенеративно-дистрофічні *пошкодження* органів, і *біологічної регенерації* (цитогісто-геморегенерації), у розвитку якої лежить регенераційно-нормотрофічний механізм, тому її кінцевим результатом є, навпаки, *відновлення* структури та функцій пошкоджених органів.

2. Встановлено, що здійснювані ТПС процеси біокоагуляції та біорегенерації є тими інструментами, за допомогою яких гenna система реалізує свою програму вікового розвитку.

3. Визначено, що єдиною *причиною* старіння організму є прикінцевий фрагмент генетичної програми вікового розвитку, однак *безпосередньою причиною* виступає генетично детерміноване переважання в похилому і старечому віці базового рівня активності процесу біокоагуляції над базовим рівнем активності процесу біорегенерації, а різні чинники внутрішнього та зовнішнього середовища, які більшою чи меншою мірою впливають на кінцевий результат, є лише *умовами* його розвитку.

4. Встановлено, що єдиним механізмом розвитку старіння організму є розвиток процесу фізіологічної біокоагуляції (процесу фізіологічних дегенеративно-дистрофічних пошкодження органів), а оскільки він функціонує як коагуляційно-гіпотрофічний механізм, то це дало можливість обґрунтувати *коагуляційно-гіпотрофічну теорію* фізіологічного старіння організму.

5. Зроблено висновок, що єдиним механізмом справжнього омолодження організму є розвиток процесу фізіологічної біорегенерації (процесу відновлення структури та функцій органів), а з огляду на те, що він функціонує як регенераційно-нормотрофічний механізм, це дало підставу пояснити *регенераційно-нормотрофічну теорію* омолодження організму.

Список літератури

1. Божков А.И. Доступно ли нам познание причин старения? Частный взгляд на общую проблему. – В кн.: V Международный симпозиум «Биологические механизмы старения». – Х., 2002. – С. 4.
2. Гаряев П.П. Волновой геном. – М., 1994. – 280 с.
3. Зайко М.Н. Вчення про етіологію і патогенез. – В кн.: Патологічна фізіологія. – К.: Вища шк., 1995. – С. 37–45.
4. Монастирський В.А. Роль системи зсідання крові в патогенезі пошкоджень нирок при несумісній гемотрансфузії: дис. ... канд. мед. наук. – Л., 1967. – 247 с.

5. Монастирський В.А. Коагуляційна система і роль її розладів в патогенезі уражень структури та функцій паренхіматозних органів: дис. ... д-ра мед. наук. – Л., 1972. – 321 с. (Автореф., 1973).
6. Монастырский В.А. Тромбин-плазминовая система организма, ее биологическая роль и значение ее расстройств при патологии // Пробл. гематологии и трансфузиологии. – 1979. – № 7. – С. 19–23.
7. Монастырский В.А. Тромбин-плазминовая система как регулятор агрегатного состояния коллоидов организма // Гематология и трансфузиология. – 1985. – № 8. – С. 3–8.
8. Монастирський В.А. Тромбін-плазмінова система, її функції та механізми // Актуальні проблеми медицини, біології, ветеринарії і сільського господарства. – Л.: Віче, 1998. – С. 68–74.
9. Монастирський В.А. Біологічна коагулологія (цитогісто-гемокоагулологія) // Проблеми екології та медицини. – 2000. – № 1. – С. 51–55.
10. Монастирський В.А. Коагулологічні аспекти патогенезу загальнопатологічних процесів // Журн. АМН України. – 2002. – Т. 8, № 2. – С. 238–258.
11. Монастирський В.А. Коагуляційно-гіпотрофічна теорія фізіологічного старіння як складова коагуляційно-регенеративної теорії вікового розвитку організму // Проблемы старения и долголетия. – 2004. – Т. 13, № 1. – С. 81–99.
12. Монастирський В.А. Біологічна коагулологія як наука про біокоагуляцію (цитогісто-гемокоагуляцію) і біорегенерацію // Укр. журн. гематології та трансфузіології. – 2006. – № 1. – С. 34–43.
13. Монастирський В.А. Тромбін-плазмінова система – одна з основних регуляторних систем організму. – Л.: Ліга-Прес, 2007. – 226 с.
14. Монастирський В.А. Тромбін-плазмінова система та історія її відкриття // Кровообіг та гемостаз. – 2008. – № 4. – С. 5–12.
15. Монастирський В.А. Коагуляційно-гіпотрофічний механізм розвитку фізіологічного та деяких різновидів патологічного (прискороного) старіння організму // Буковинський медичний вісник. – 2009. – № 4. – С. 201–211.
16. Монастырский В.А. Старіння та омолодження організму: проблеми, які вирішуються з позицій нової науки – біологічної коагулології. – Л.: Вид-во ЛНМУ, 2011. – 252 с.
17. Монастырский В.А., Дзись И.П. О роли декомпенсированной гиперкоагуляции в цито-гисто-гемокоагуляционной системе в генезе микротромбоза, дезорганизации межтучной соединительной ткани и дистрофических изменений паренхиматозных клеток. – В кн.: Вопросы онкологии, профессиональных и других заболеваний. – Труды I съезда патологоанатомов Украинской ССР (г. Донецк, 26–28 ноября 1970 г.). – К.: Здоров'я, 1971. – С. 78–82.
18. Монастырский В.А., Бирка И.И., Вороняк М.И. Роль тромбина и плазмينا в патогенезе и саногенезе повреждений миокарда при несовместимой гемотрансфузии // Гематология и переливание крови. – 1988. – № 23. – С. 35–39.
19. Монастирський В.А., Алексевич Я.І. Спосіб омолодження організму. Деклараційний патент України на винахід № 55075, МПК А61К38/48; Опубл. 17.03.2003, Бюл. № 3.
20. Монастирський В.А., Гриновець В.С., Ковалишин В.І. Коагуляційні дистрофії як наслідок коагуляційного порушення одночасно всіх механізмів трофіки // Acta medica leopolitensia. – 2005. – Vol. 11, № 3. – С. 152–158.
21. Монастирський В.А., Гриновець В.С., Ковалишин В.І. Роль плазміну у процесі біологічної регенерації // Журн. АМН України. – 2006. – Т. 12, № 2. – С. 34–356.
22. Монастирський В.А., Алексевич Я.І. Спосіб омолодження організму. Патент України на винахід № 88576, МПК А61К38/48; Опубл. 26.10.2009, Бюл. № 20.
23. Монастирський В.А., Алексевич Я.І. Спосіб омолодження організму шляхом посилення біологічної регенерації за допомогою стрептокінази // Клінічна та експериментальна патологія. – 2009. – № 3 (29). – С. 61–63.
24. Струков А.И., Серов В.В. Общая патологическая анатомия. – В кн.: Патологическая анатомия. – М.: Медицина, 1995. – С. 14–235.
25. Vladimir A. Monastyrsky. Realization of coagulation and regeneration processes is the main biological role of thrombin-plasmin system. Відкриття, зареєстроване International informatization academy 28.10.1997 р., № 00290.
26. Vladimir Monastyrsky. Discoveri of trombin-plasmin system as one of the major regulatory systems od the organism // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія (Experimental and Clinical Physiology and Biochemistry). – 2005. – № 4. – С. 47–66.

Старение и омоложение организма – проблемы не столько геронтологические, сколько генетически-коагулологические (обзор собственных исследований)

В.А.Монастырский

РЕЗЮМЕ. Изложены гипотетические причины и механизмы развития как физиологического старения организма, так и его омоложения. Эти данные базируются на открытии тромбин-плазминовой системы (ТПС) и определении ее биологической роли. Установлено, что ТПС функционирует во всех основных средах организма, где ее подсистемы осуществляют два фундаментально противоположных внутренне противоречивых физиологических процесса – биологической коагуляции (цитогисто-гемокоагуляции) и биологической регенерации (цитогисто-геморегенерации). Биологическая коагуляция развивается по коагуляционно-гипотрофическому механизму, поэтому ее конечным результатом является *повреждение* органов. Механизмом развития *биологической регенерации* являются регенерационно-нормотрофические процессы, поэтому ее конечным результатом выступает, наоборот, *восстановление* поврежденных органов. Эти два механизма являются теми инструментами, с помощью которых геном реализует свою программу возрастного развития организма, включая его заключительный этап – физиологическое старение.

Поскольку установлено, что при определенных условиях механизм развития процесса биокоагуляции выполняет роль механизма старения организма, а механизм развития процесса биорегенерации – роль механизма его омоложения, это позволило обосновать коагуляционно-гипотрофическую теорию физиологического старения организма и регенерационно-нормотрофическую теорию его омоложения.

Ключевые слова: генетические программы, старение, омоложение, тромбин, плазмин, коагуляция, регенерация, повреждения, восстановление.

Aging and rejuvenation are the genetic-coagulation rather than gerontological problems: a review of the author's own research data

V.A. Monastyrskiy

SUMMARY. The hypothetical causes and the mechanisms of development of human organism physiological aging and its rejuvenation are discussed. These data are based on the discovery of the thrombin-plasmin system (TPS) and its biological role assessment. The TPS operates in all major environments of the organism where its subsystems accomplish two fundamentally opposite and internally contradictory physiological functions, namely biological coagulation (cyto-histo-hemocoagulation) and biological regeneration (cyto-histo-hemoregeneration). The biological coagulation is developing by the coagulation-hipotrophic mechanism resulting in damage of the organs. The mechanism of biological regeneration development is the generation-normotrophic processes resulting in the reparation of the damaged organs. These two processes present the instruments whereby the genome implements its program of age-dependent development including its final stage – the physiological aging. Since under certain conditions the mechanism of the development of biocoagulation plays the role of the mechanism of organism aging and the mechanism of bioregeneration plays the role of the mechanism of its rejuvenation, this allowed the author substantiate the theory of the coagulation-hypotrophic physiological aging and the regeneration-normotrophic theory of is rejuvenation.

Key words: genetic program, aging, rejuvenation, thrombin, plasmin, coagulation, regeneration, damage, restoration.

Адреса для листування:

Володимир Анатолійович Монастирський
Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
79010, Львів, вул. Пекарська, 69

Професору Володимиру Монастирському – 85 років

Володимир Анатолійович Монастирський – доктор медичних наук, професор, видатний український вчений в галузі коагулології та геронтології. Створив нову науку – біологічну коагулологію, що вивчає питання біологічної коагуляції (цито-гісто-гемокоагуляцію) і біологічної регенерації (цито-гісто-гемокоагуляцію). Визначив фізіологічну, патогенетичну і са-ногенетичну роль відкритої ним тромбін-плазмінової системи.

В.А. Монастирський народився 17 квітня 1930 р. в с. Киданів Бучацького району на Тернопільщині. Випускник Львівського медичного інституту (1953 р.). Протягом 9 років працював практичним лікарем.

З 1962 р. до виходу в 1994 р. на пенсію займався науковою роботою у Львівському НДІ гематології та переливання крові, де пройшов шлях від молодшого наукового співробітника до професора, керівника наукової лабораторії. Винятком були 1972–1975 рр., коли він працював керівником Центральної науково-дослідної лабораторії Львівського медінституту. Після виходу на пенсію протягом майже 10 років був науковим консультантом цієї лабораторії.

Володимир Анатолійович понад 30 років вивчав в експерименті на тваринах патогенетичну і са-ногенетичну роль двох ферментних систем – коагуляційної (системи тромбіну) і фібринолітичної (системи плазміну). Спочатку досліді проводив сам в контексті своєї кандидатської та докторської дисертацій, а потім – спільно з колективом наукових співробітників.

У результаті тривалого ґрунтового аналізу всіх одержаних результатів отримав дані, які є вагомим внеском не тільки в українську, але й у світову науку. Серед його наукових здобутків є відкриття, винаходи та наукові теорії і концепції.

• **Відкрив «ТРОМБІН-ПЛАЗМІНОВУ СИСТЕМУ» і встановив, що вона є п'ятою основною регуляторною системою організму нарівні з генною, імунною, ендокринною та нервовою системами.**

(Джерело інформації: монографія В.А. Монастирського Тромбін-плазмінова система – одна з основних регуляторних систем організму. – Львів: Ліґа-Прес, 2007. – 226 с.).

• **Відкрив БІОЛОГІЧНУ КОАГУЛЯЦІЮ та БІОЛОГІЧНУ РЕГЕНЕРАЦІЮ – два процеси, які здійснюються підсистемами ТПС.**

(Відкриття зареєстроване Міжнародною академією інформатизації за № 00290 від 28.10.1997 р., 26 с.).



• **Відкрив КОАГУЛЯЦІЙНІ ДИСТРОФІЇ – окремий, дуже своєрідний вид дистрофій.**

(Джерело інформації: стаття В.А. Монастирського Коагуляційні дистрофії – новий, недавно відкритий вид дистрофій // Лікарська справа (Врачебное дело). – 2009. – № 1–2. – С. 4–15).

• **Відкрив ДОІМУННИЙ КОАГУЛЯЦІЙНИЙ ЗАХИСТ ВНУТРІШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА ОРГАНІЗМУ ВІД ЧУЖОРІДНИХ ТІЛ** (спільно з д.м.н. Я.І. Алексеви́чем і с.н.с. В.І. Ковалишиним).

(Відкриття зареєстроване Міжнародною академією інформатизації за № 00291 від 28.10.1997 р.).

• **Обґрунтував КОАГУЛЯЦІЙНО-РЕГЕНЕРАЦІЙНУ ТЕОРІЮ ВІКОВОГО РОЗВИТКУ ОРГАНІЗМУ.**

(Джерело інформації: стаття В.А. Монастирського Коагуляційно-гіпотрофічна теорія фізіологічного старіння як складова коагуляційно-регенеративної теорії вікового розвитку організму // Проблемы старения и долголетия. – 2004 – № 1. – С. 69–104).

• **Обґрунтував КОАГУЛЯЦІЙНО-ГІПОТРОФІЧНУ ТЕОРІЮ ПОШКОДЖЕНЬ ОРГАНІВ ПРИ РІЗНИХ ПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСАХ.**

(Джерело інформації: монографія В.А. Монастирського Тромбін-плазмінова система – одна з основних регуляторних систем організму. – Львів: Ліґа-Прес, 2007. – 226 с.).

• **Обґрунтував КОАГУЛЯЦІЙНО-ГІПОТРОФІЧНУ ТЕОРІЮ ФІЗІОЛОГІЧНОГО СТАРІННЯ ОРГАНІЗМУ.**

(Джерело інформації: стаття Е.А. Монастирського Коагуляційно-гіпотрофічна теорія фізіологічного старіння як складова коагуляційно-регенеративної теорії вікового розвитку організму // Проблемы старения и долголетия. – 2004. – № 1. – С. 89–104).

• **Обґрунтував РЕГЕНЕРАЦІЙНО-НОРМОТРОФІЧНУ ТЕОРІЮ ОМОЛОДЖЕННЯ ОРГАНІЗМУ.**

(Джерело інформації: монографія В.А. Монастирського Старіння та омолодження організму: проблеми, які вирішуються з позицій нової науки – біологічної коагулології. – Львів: Вид-во ЛНМУ, 2011. – 251 с.).

• **Створив СПОСІБ ОМОЛОДЖЕННЯ ОРГАНІЗМУ** (спільно з д.м.н. Я.І. Алексеви́чем).

Патенти України на: винахід: № 55075 А, МПК А61К38/48; Опубл. 17.03.2003, Бюл. № 3 і № 88576, МПК А61К38/48; Опубл. 26.10.2009, Бюл. № 20.

Результати досліджень ювіляра опубліковані на сторінках численних періодичних наукових видань (понад 240 публікацій). Також він є автором трьох монографій, в яких висвітлив головним чином власні досягнення в галузі коагулології, геронтології та пародонтології.

Володимир Анатолійович створив свою наукову школу. Під його керівництвом виконано та захищено 29 кандидатських і 3 докторські дисертації в галузі коагулології. Серед його учнів – завідувачі кафедр, наукових

відділів і лабораторій, професори та доценти кафедр навчальних закладів України.

Професор Володимир Анатолійович Монастирський і зараз, у свої 85 років, має багато наукових ідей, які систематично висвітлює на сторінках наукових видань. Він є великим українським патріотом, був і залишається прикладом вірного служіння науці та своєму народові, тому цілком заслужено користується авторитетом і повагою своїх учнів, колег та друзів.

Вимоги до авторів

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

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

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

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

Журнал публікує передові та оригінальні статті, стислі повідомлення, нотатки з практики, лекції, огляди, листи до редакції, рекламу нових лікувальних препаратів і медичного обладнання провідних світових фірм, матеріали конгресів та конференцій. Усі матеріали рецензуються і обговорюються редакційною колегією.

Усі статті повинні бути оригінальними, а рукописи узгоджені з усіма авторами. Не приймаються до друку вже опубліковані чи надіслані в інші видання статті. Передрук статей можливий лише з письмової згоди редакції та з посиланням на журнал.

Редакція не несе відповідальності за допущені авторами помилки і залишає за собою право на скорочення тексту і кількості ілюстрацій.

Вимоги до оформлення рукописів

Рукописи повинні бути представлені українською, російською або англійською мовою та супроводжуватися резюме на трьох мовах – українській, російській, англійській (для іноземних авторів на двох мовах – англійській та російській) і ключовими словами (4–6 слів чи словосполучень). Резюме повинно мати обсяг до 800 друкованих літер та складатися за наступною схемою: УДК, ініціали та прізвище авторів, назва статті, текст резюме.

Матеріал статті повинен бути викладений за наступною схемою: а) індекс УДК; б) назва роботи; в) ініціали та прізвища авторів; г) назва установи, де виконано роботу; д) вступ, у якому наданий аналіз останніх досліджень та публікацій з даної проблеми, висвітлені невирішені питання, котрим присвячена стаття, сформульована мета роботи; е) обстежені та методи дослідження; є) виклад основного матеріалу з обґрунтуванням отриманих результатів; ж) висновки з даного дослідження і перспективи подальшого розвитку у даному напрямку; з) список цитованої літератури, який містить перелік праць переважно за останні 5 років. В оригінальних роботах цитують не більше 15 праць, в оглядах не більше 30. Розмір оригінальних статей не перевищує 10 аркушів, оглядів – 15.

Рукопис подається у двох примірниках та на електронному носії. Текст набирають в редакторі Microsoft Word (будь-якої версії) гарнітурою Times New Roman, 14 пунктів, без табуляторів, переноси в словах відсутні. Усі спеціальні знаки набираються за допомогою команд «вставка/символ». Розмір аркушів 210×297 мм (формат А4), орієнтація книжкова. Інтервал між

рядками – 1,5, вирівнювання по лівому краю, поля з усіх боків по 2 см.

Малюнки, таблиці, діаграми та формули мають бути включені в текст і, бажано, в одному файлі з ним. Таблиці слід друкувати у редакторі Microsoft Word, графіки – MS Graph або Excel, формули – MS Equation.

Нумерувати усі сторінки рукопису необхідно послідовно, починаючи з першого аркуша.

До статті додаються відомості про авторів (посада, місце роботи, адреса для листування, контактні телефони, за можливості, номер факсу та електронної пошти), вказується автор, з яким бажано вести листування.

На першій сторінці статті повинна бути віза та підпис наукового керівника, засвідчений круглою печаткою установи. На останній сторінці статті повинні бути підписи усіх авторів.

Список використаної літератури друкується за ДСТУ «Бібліографічний запис. Бібліографічний опис» (ГОСТ 7.1:2006). Ознайомитися з новими правилами бібліографічного опису можна на сайті Державної наукової установи «Книжкова палата України імені Івана Федорова»: www.ukrbook.net. Скорочення слів та словосполучень наводять за ДСТУ «Скорочення слів і словосполучень на іноземних європейських мовах у бібліографічному описі друкованих творів» (ГОСТ 7.11-78 та 7.12-93), за ДСТУ 3582-97 «Скорочення українських слів і словосполучень» та за ГОСТ 7.12.93 «Библиографическая запис. 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.

Просимо звернути увагу, що з 2014 року умови подачі резюме в журналі змінені. А саме: резюме до статті, в якій публікуються результати експериментальних досліджень, повинно мати таку саму структуру, що й стаття, і містити такі самі рубрики: «Мета дослідження», «Матеріали і методи дослідження», «Результати дослідження та їх обговорення», «Висновки», «Ключові слова».

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: yuriyar@ukr.net