



ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД  
ЗАПОРІЗЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ  
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ  
МОЗ УКРАЇНИ

# СУЧАСНІ МЕДИЧНІ ТЕХНОЛОГІЇ

український науково-практичний журнал

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Вплив симвастатину на  
НАДФН-оксидазу у хворих  
з аневризмою черевної аорти

Впровадження методу клітинної непрямої  
реваскуляризації в лікуванні хворих  
з неоперабельним ураженням судин  
нижніх кінцівок

## ОГЛЯДИ

Лікування хронічної серцевої  
недостатності під контролем рівня  
циркулюючого натрійуретичного  
пептиду: вплив на клінічні наслідки  
та виживаність

# ЗАПОРОЖСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ



## Непрерывное профессиональное развитие для врачей всех специальностей

- интернатура
- специализация
- курсы повышения квалификации
- клиническая ординатура
- аспирантура
- магистратура
- стажировка

Обучение в Запорожской медицинской академии последипломного образования — это усовершенствование профессиональных знаний и овладение новыми медицинскими технологиями в условиях благоприятного учебного климата и безупречной коллегиальности компетентных преподавателей.

Подробная информация на сайте академии  
[www.zmapo.edu.ua](http://www.zmapo.edu.ua)



ISSN 2072-9367

№ 1 (21), 2014

Modern Medical Technology

Заснований у 2008 році  
Реєстраційне свідоцтво  
КВ №14053-3024Р  
від 19.05.2008 р.

**Засновник:**

Запорізька медична академія  
післядипломної освіти

Постановою Президії ВАК  
України від 14.10.09 № 1-05/4  
журнал включено до переліку  
наукових фахових видань  
України, в яких можуть  
публікуватися результати  
дисертаційних робіт на здобуття  
наукових ступенів доктора і  
кандидата наук

Рекомендовано  
Вченою Радою ЗМАПО,  
Запоріжжя  
Протокол № 1 від 28.01.2014 р.

**Видавець:**

ПП «Агентство Орбіта-ЮГ»  
69001 м. Запоріжжя,  
вул. Патріотична, 14

Періодичність — 6 разів на рік  
Тираж — 500 прим.

**Друк:**

ТОВ «ВКФ «Арт-Прес»  
49010 м. Дніпропетровськ,  
Лоцманський узвіз, 10а

Ум. др. арк. — 8  
Замовлення № 8539е

**Адреса для листування:**

Редакція журналу  
«Сучасні медичні технології»  
69096 м. Запоріжжя,  
бул. Вінтера, 20,  
Тел/факс: (061) 289-80-82  
E-mail: mmtzmapo@gmail.com

Відповідальність за добір та  
викладення фактів у статтях  
несуть автори, за зміст рекламних  
матеріалів — рекламодавці.  
Передрук опублікованих статей  
можливий за згодою редакції  
та з посиланням на джерело

© «Сучасні медичні  
технології», 2013  
www.mmt.zmapo.edu.ua

# СУЧАСНІ МЕДИЧНІ ТЕХНОЛОГІЇ

український науково-практичний журнал

Державний заклад

«Запорізька медична академія післядипломної освіти  
Міністерства охорони здоров'я України»

Головний редактор: Никоненко О. С. (Запоріжжя)

**РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:**

Заступник головного редактора: Шаповал С. Д.

Балашов Г. В. (Запоріжжя) Ковальчук Л. Я. (Тернопіль)

Бараннік Н. Г. (Запоріжжя) Колесник Ю. М. (Запоріжжя)

Березницький Я. С. Кошля В. І. (Запоріжжя)

(Дніпропетровськ) Лазоришинець В. В. (Київ)

Бойко В. В. (Харків) Лоскутов О. Є.

Бучакчийська Н. М. (Дніпропетровськ)

(Запоріжжя) Луценко Н. С. (Запоріжжя)

Гринь В. К. (Донецьк) Милиця М. М. (Запоріжжя)

Гриценко С. М. (Запоріжжя) Мішалов В. Г. (Київ)

Гук І. І. (Відень, Австрія) Мягков О. П. (Запоріжжя)

Гусаков О. Д. (Запоріжжя) Ничитайло М. Ю. (Київ)

Дзяк Г. В. (Дніпропетровськ)

Завгородній С. М. (Запоріжжя) Овчаренко Л. С. (Запоріжжя)

Завгородня Н. Г. (Запоріжжя) Просветов Ю. В. (Запоріжжя)

Запорожан В. М. (Одеса) Решетілов Ю. І. (Запоріжжя)

Калінін Р. Є. (Рязань, Росія) Русин В. І. (Ужгород)

Книшов Г. В. (Київ) Фуркало С. М. (Київ)

Коваленко В. М. (Київ) Фуштей І. М. (Запоріжжя)

Ковальов О. О. (Запоріжжя) Ярешко В. Г. (Запоріжжя)

Секретарі: Дмитрієва С. М., Рязанов Д. Ю.

Відповідальний секретар: Одринський В. А.

## Зміст

**3 Оригінальні дослідження**

- 3 *Aleksandra Piechota-Polanczyk, M. Mittlboeck Ihor Huk*  
The influence of simvastatin on NADPH oxidase in patients with abdominal aortic aneurysm
- 8 *Салютін Р. В.*  
Впровадження методу клітинної непрямой реваскуляризації в лікуванні хворих з неоперабельним ураженням судин нижніх кінцівок
- 12 *Курята О. В., Кушнір Ю. С.*  
Маса тіла та рівень альдостерону, лептину у хворих на хронічну серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду
- 17 *Долженко М. М., Конопляник Л. І., Лимар Ю. І., Базилевич А. Я.*  
Особливості стану коронарного русла у хворих з постінфарктною ішемічною кардіоміопатією в поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки за даними мультиспіральної комп'ютерної томографії та КВГ
- 28 *Орловський В. Ф., Гордіна М. А.*  
Вплив корекції гіповітамінозу d на перебіг ішемічної хвороби серця у поєднанні з метаболічним синдромом
- 35 *Fushtey I. M., Podsevahina S. L., Palamarchuck A. I., Tkachenko O. V., Savchenko O. A.*  
Problem of cardiovascular risk assessment in patients with rheumatoid arthritis
- 41 *Алипова О. Є., Токаренко О. І.*  
Вплив відновлювального лікування на стан центральної та внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих похилого віку з різними варіантами артеріальної гіпертензії
- 49 *Lashkul D. A.*  
Relationship of galectin-3 to renal function in patients with ischemic chronic heart failure
- 55 *Михайловська Н. С.*  
Стан внутрішньосерцевої гемодинаміки та структурно-функціональна перебудова серця після перенесеного Q-інфаркту міокарда, асоційованого з метаболічним синдромом
- 64 *Молодан А. В., Фуштей І. М., Иващук В. А.*  
Функция миокарда левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца
- 72 *Голдовський В. М., Сідь Є. В.*  
Базальна варіабельність серцевого ритму у хворих з персистоючою формою фібриляції передсердь на фоні ІХС в поєднанні з гіпертонічною хворобою
- 78 *Лоскутова Т. О.*  
Диференційний підхід до профілактики преекламсії у вагітних
- 85 *Резніченко Н. Ю.*  
Корекція судинних порушень у шкірі чоловіків зрілого віку
- 90 *Дроздова І. В., Мацуга О. Н., Храмова В. В.*  
Модель распределения показателей функции внешнего дыхания и личностных особенностей у лиц с ХОЗЛ

**97 Огляди**

- 97 *Berezin A. E.*  
Natriuretic peptides-guided therapy in chronic heart failure: relevance to outcomes and survival

**103 Організація охорони здоров'я**

- 103 *Лашкул З. В.*  
Влияние форм и методов профилактики на заболеваемость и смертность населения от социально-значимых заболеваний в годы становления советской власти (1917–1940 гг.)

*Aleksandra Piechota-Polanczyk, M. Mittlboeck<sup>1</sup>, Ihor Huk*

*Department of Surgery, Division of Vascular Surgery, Medical University of Vienna, Vienna, Austria*

*<sup>1</sup> Center for Medical Statistics, Informatics, and Intelligent Systems, Medical University of Vienna, Vienna, Austria*

## THE INFLUENCE OF SIMVASTATIN ON NADPH OXIDASE IN PATIENTS WITH ABDOMINAL AORTIC ANEURYSM

**Background:** Statins, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors, have been used clinically as cholesterol-lowering drugs, however in recent years, accumulating evidences indicate the possible beneficial effect of statins on abdominal aortic aneurysm.

**Material and methods:** The study was performed on AAA tissue wall samples obtained from 13 simvastatin and 13 non-statin patients (1:1 case to control). The patients were matched by sex-, and AAA diameter. Following our previous study we investigated a gene expression of NADPH oxidase 4 (NOX4) by real time RT-PCR and a protein level of NOX4 by Western blot.

**Results:** The mean age, sex and AAA diameter were comparable between analysed groups ( $p > 0.05$ ). The simvastatin group had a tendency towards lower BMI and CRP level ( $p < 0.05$  and  $p < 0.07$ , respectively). Biochemical analysis of AAA wall tissue indicated that simvastatin patients had slightly lower gene and protein level of NOX4 when compared to non-statin AAA wall tissue ( $p > 0.05$ , respectively).

**Conclusion:** Simvastatin treatment to patients undergoing AAA open repair has little influence on NADPH oxidase 4 gene expression and protein level.

**Keywords:** simvastatin, NADPH oxidase 4, abdominal aortic aneurysm.

Abdominal aortic aneurysms (AAA) occur in 8% of men after 60 years of age [1]. The mechanisms of AAA are complex and include increased metalloproteinase activity, inflammation and excessive reactive oxygen species production (ROS) within the vessel wall. Reactive oxygen species production may be induced by sheer stress on the vascular wall or by cytokines produced mainly by leucocytes. NADPH oxidase is the main source of superoxide anion considered as one kind of the most active reactive oxygen species [2]. Superoxide anion is next spontaneously converted to hydrogen peroxide in cells. Up to now seven NOX homologes (NOX1, NOX3, NOX4, NOX5, Duox1, and Duox2) of gp91-phox (NOX2) have been identified in various non-phagocytic cells [3]. From those NOX4 is most highly expressed in endothelial cells [4]. Studies in murine models of AAA demonstrated that NADPH oxidases are also critical for ROS production in aneurysms [5].

Simvastatin belongs to HMG-CoA reductase inhibitors which catalyze the conversion of HMG-coA to mevalonate and influence aneurysm formation [6, 7]. Our previous publication presented a link between statins and ROS in AAA patients. We presented a decreased activity of NF- $\kappa$ B signaling pathway, and lowered level of ROS and TNF- $\alpha$  in AAA tissue from patients prescribed with simvastatin [8]. Furthermore, we highlighted a possible link between statin therapy and decreased level of cyclophilin A, a potent secreted oxidative stress-in-

duced factor, in AAA tissue therefore suggesting a new anti-inflammatory role of statins [9].

Therefore, this study was undertaken to assess whether simvastatin influence NADPH oxidase 4 concentration in AAA wall tissue.

### Material and methods

Continuous demographic and biochemical data are presented as median, minimum and maximum, demographic categorical data are described with absolute frequencies and percentages. Data are 1:1 matched in simvastatin and non-statin groups. All p-values are two-sided and  $P \leq 0.05$  was considered significant. Statistical analyses were performed by the software package SAS (Version 9.3; SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) and the software package SPSS (SPSS 17.0, Chicago, IL, USA) was used for graphics.

### Patients

The study was performed on 26 patients undergoing open AAA repair between Sept. 2009 and Dec. 2011 at our institution. Exclusion criteria for our study were the intake of statins other than simvastatin, chronic diseases such as liver disease, malignant disease, drugs intake, and alcohol abuse. After written informed consent, patient data were prospectively entered into a database. Subsequently the aneurysm wall tissue was har-

vested during aneurysm repair for retrospective analysis. Patients were matched in a 1 (simvastatin) to 1 (non-statin) ratio, respectively, by gender, and AAA diameter. 13 patients without statin medication (11 men, 2 women) were incorporated to the control group and 13 patients who had simvastatin (10 men, 3 women) in their medical history (20–40 mg daily dosage) for a minimum of six months were included in the study as the simvastatin group. The AAA diameter was determined with preoperative computed tomography angiography (CTA).

The study was approved by the local research Ethics Committee (EC 294/2009).

### Tissue harvesting

The aorta was approached transperitoneally. After aortic clamping and longitudinal incision of the aneurysm, thrombus was removed and about 3 cm<sup>2</sup> of the aneurysm sack at the site of its maximum diameter were excised. Aneurysm samples were immediately frozen in liquid nitrogen and stored at –80°C. For subsequent analysis aneurysm tissue was processed on ice. Aneurysm wall was divided into 50 mg pieces and rinsed with ice-cold saline to eliminate liquid components, such as blood and residual thrombi.

### Western blot analyses of NADPH oxidase 4

Equal protein amounts of whole cell extracts were separated by SDS-PAGE, and NOX4 was assessed by Western blotting using the respective rabbit anti-human monoclonal antibodies followed by HRP-conjugated donkey secondary antibodies (Santa Cruz Biotechnology). Signal intensity was quantified using an Imagine Master VDS (Bio-Rad, CA) and normalized to  $\beta$ -tubulin. Assays were performed twice with different tissue scraps.

### RealTime Polymerase Chain Reaction for CyPA and EMMPRIN

Frozen tissue was homogenized using a ball mill (Retsch, Haan, Germany), and mRNA was isolated using the High Pure RNA Tissue Kit (Roche). Reverse transcription was performed using Transcriptor First Strand cDNA Synthesis Kit (Roche). RealTime-PCR was performed using LightCycler® TaqMan® Master (Roche) according to the manufacturer's instructions. Primers were designed using the Roche Universal ProbeLibrary Assay Design Centre. For GAPDH (forward primer: 5'-AGCCACATCGCTCAGACAC-3', reverse primer: 5'-GCCCAATACGACCAATCC-3'), for NOX4 (forward primer: 5'-GCTGACGTTGCATGTTTCAG-3', reverse primer: 5'-CGGGAGGGTGGGTATCTAA-3'). The amplification conditions consisted of an initial incubation at 95°C for 10 min, followed by 45 cycles of 95°C for 10 sec,

63°C for 20 sec and 72°C for 6 sec and a final cooling to 40°C. Data was analysed using LightCycler Software Version 3.5 (Roche).

### Statistic analysis

Continuous demographic and biochemical data are presented as median, minimum and maximum, demographic categorical data are described with absolute frequencies and percentages. Data are 1:1 matched in simvastatin and non-statin groups. All p-values are two-sided and  $P \leq 0.05$  was considered significant. Statistical analyses were performed by the software package SAS (Version 9.3; SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) and the software package SPSS (SPSS 17.0, Chicago, IL, USA) was used for graphics.

### Results and Discussion

Our study indicated that the tissue gene expression of NOX4 from AAA patients treated with simvastatin was slightly lower than in the AAA non-statin group (8.33 (0.98-24.88) vs. 4.10 (0.54-22.53),  $p=0.352$ , Fig.1). Similarly, the intracellular NOX4 level was insignificantly decreased in simvastatin group when compared to the non-statin group (1.17 (0.71-2.20) vs. 0.99 (0.59-1.67),  $p=0.131$ , Fig.2).

Although in our study we did not observe an effect of simvastatin on NOX4 concentration in AAA tissue wall it was documented by Guzik et al. [10] that NADPH oxidases are predominant sources of superoxide anion in AAA and that a significant correlation between NADPH-stimulated vascular superoxide anion production in AAA segments and intra-operatively determined aneurysm size occurs.

The mechanisms underlying the pleiotropic effects of statins on vascular function remain largely unknown. Direct vasorelaxation effect of statins correlated with their effect on ROS formation have been reported in rat aortic rings [11]. Tian et al. [12] demonstrated that HMGCo-A reductase, rosuvastatin, reduced the expressions of NADPH oxidase subunits p22 phox (membranous subunit), p67 phox (cytosolic subunit) in diabetic mice. Similarly, Giunti et al. [13] presented reduced accumulation of NOX4, advanced glycation end products, receptor for advanced glycation endproducts, and nitrotyrosine in kidney during diabetes. Also in endothelial cells protein expression of Nox4, ROS generation, and vascular endothelial growth factor (VEGF) level was decreased under lovastatin or atorvastatin treatment during oxidative stress [14, 15]. Furthermore, previous studies indicated that simvastatin may inhibit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced upregulation of NOX4 in osteoblasts [16]. Therefore, a link between statin treatment and NOX4 concentration in vascular wall especially under oxidative stress is observed.

Our study shows that simvastatin treatment has little effect on NOX4 gene expression and protein

Table 1

**Patient demographics.**  
Data are presented as frequencies or median (minimum-maximum)

	Non-statin Patients (n=13)	Simvastatin Patients (n=13)	P
Age (years), median (range)	70 (50-78)	67 (57-80)	
Sex (male)	11 (80%)	10 (80%)	1.000
AAA diameter (mm)	57 (48-102)	56 (48-100)	
Body mass index, mean (range)	27.70 (23.00-37.60)	25.20 (22.70-29.00)	0.05
Coronary artery disease	3 (23%)	0 (0%)	0.500
Cerebrovascular artery disease	3 (23%)	3 (23%)	1.000
Peripheral artery disease	0 (0%)	2 (15%)	0.157
Cardiac insufficiency	3 (23%)	0 (0%)	0.317
Type 2 diabetes	2 (15%)	0 (0%)	0.414
Smoking	3 (23%)	7 (54%)	0.655
Cholesterol [mg/dl], median (range)*	238 (143-323)	207 (144-261)	0.266
LDL [mg/dl], median (range)*	144.0 (79.2-218)	123.2 (75-218)	0.414
HDL [mg/dl], median (range)*	46.0 (43-68)	47.0 (34-61)	0.989
CRP [mg/dl], median (range)*	0.43 (0.03-3.00)	0.20 (0.06-1.02)	0.0681
Fibrinogen [mg/dl], median (range)*	384 (280-594)	338 (240-544)	0.141
Leucocytes [mln/ml], median (range)*	7.96 (5.3-11.6)	8.0 (5.7-11.04)	0.685
Creatinine [mg/dL], median (range)*	1.12 (0.9-1.44)	0.92 (0.76-4.0)	0.211

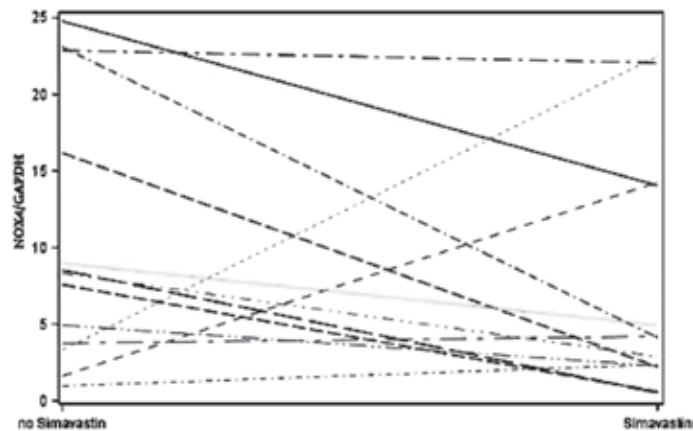


Fig. 1. Simvastatin influence on NOX4 mRNA expression in human AAA wall tissue. N=13 in simvastatin and N=13 in non-statin group.  $P>0.05$

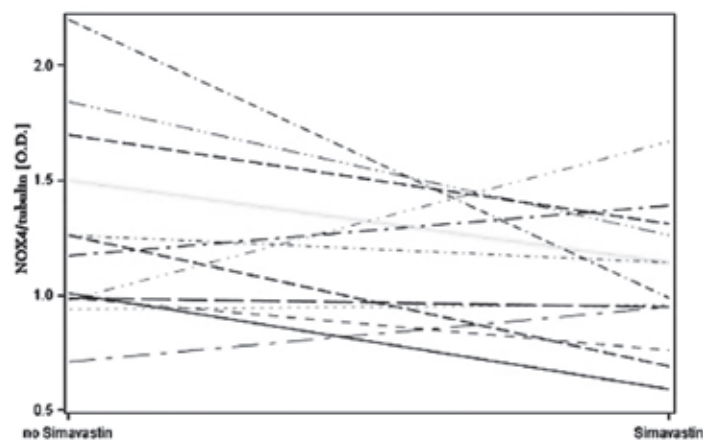


Fig. 2. Densitometrical quantification of NOX4 in AAA tissue samples from patients untreated or treated with simvastatin. N=13 in simvastatin and N=13 in non-statin group.  $P>0.05$

concentration in human AAA wall tissue as compared to the non-statins patients. However, further studies are required to determine the role of simvastatin on NADPH oxidases in human abdominal aortic tissue.

### Acknowledgements

The study was supported by grant number 181110 from the Medical University of Vienna, Department of Surgery.

### References

- Weintraub, N.L., Understanding abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med*, 2009. 361(11): p. 1114-6.
- Schramm, A., et al., Targeting NADPH oxidases in vascular pharmacology. *Vascul Pharmacol*, 2012. 56(5-6): p. 216-31.
- Hohler, B., B. Holzzapfel, and W. Kummer, NADPH oxidase subunits and superoxide production in porcine pulmonary artery endothelial cells. *Histochem Cell Biol*, 2000. 114(1): p. 29-37.
- Kuroda, J., et al., The superoxide-producing NAD(P)H oxidase Nox4 in the nucleus of human vascular endothelial cells. *Genes Cells*, 2005. 10(12): p. 1139-51.
- Xiong, W., et al., Inhibition of reactive oxygen species attenuates aneurysm formation in a murine model. *Atherosclerosis*, 2009. 202(1): p. 128-34.
- Takagi, H., M. Matsui, and T. Umemoto, A meta-analysis of clinical studies of statins for prevention of abdominal aortic aneurysm expansion. *J Vasc Surg*, 2010. 52(6): p. 1675-81.
- Forsdahl, S.H., et al., Risk factors for abdominal aortic aneurysms: a 7-year prospective study: the Tromso Study, 1994-2001. *Circulation*, 2009. 119(16): p. 2202-8.
- Piechota-Polanczyk, A., et al., Simvastatin decreases free radicals formation in the human abdominal aortic aneurysm wall via NF-kappaB. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2012. 44(2): p. 133-7.
- Piechota-Polanczyk, A., et al., Decreased tissue levels of cyclophilin A, a cyclosporine a target and phospho-ERK1/2 in simvastatin patients with abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2013. 45(6): p. 682-8.
- Guzik, B., et al., Mechanisms of oxidative stress in human aortic aneurysms--association with clinical risk factors for atherosclerosis and disease severity. *Int J Cardiol*, 2013. 168(3): p. 2389-96.
- Lopez, J., et al., Participation of K<sup>+</sup> channels in the endothelium-dependent and endothelium-independent components of the relaxant effect of rosuvastatin in rat aortic rings. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2008. 13(3): p. 207-13.
- Tian, X.Y., et al., Rosuvastatin improves endothelial function in db/db mice: role of angiotensin II type 1 receptors and oxidative stress. *Br J Pharmacol*, 2011. 164(2b): p. 598-606.
- Giunti, S., et al., The pleiotropic actions of rosuvastatin confer renal benefits in the diabetic Apo-E knockout mouse. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2010. 299(3): p. F528-35.
- Li, J., et al., Inhibition of reactive oxygen species by Lovastatin downregulates vascular endothelial growth factor expression and ameliorates blood-retinal barrier breakdown in db/db mice: role of NADPH oxidase 4. *Diabetes*, 2010. 59(6): p. 1528-38.
- Bao, X.M., C.F. Wu, and G.P. Lu, Atorvastatin inhibits homocysteine-induced oxidative stress and apoptosis in endothelial progenitor cells involving Nox4 and p38MAPK. *Atherosclerosis*, 2010. 210(1): p. 114-21.
- Huang, W., et al., Simvastatin protects osteoblast against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced oxidative damage via inhibiting the upregulation of Nox4. *Mol Cell Biochem*, 2012. 360(1-2): p. 71-7.

Стаття надійшла до редакції 19.02.2014 р.

**О. Пехота-Полянчик, М. Мілбек<sup>1</sup>, І. Гук**

*Відділення судинної хірургії, Віденський Медичний Університет, Відень, Австрія*

*<sup>1</sup>Центр медичної статистики, інформатики та інтелектуальних систем, Віденський Медичний Університет, Відень, Австрія*

## ВПЛИВ СИМВАСТАТИНУ НА НАДФН-ОКСИДАЗУ У ХВОРИХ З АНЕВРИЗМОЮ ЧЕРЕВНОЇ АОРТИ

Статини (інгібітори 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А-редуктази) використовуються в клінічній практиці як гіпохолестеринемічні препарати. В останні роки з'являється все більше доказів, що свідчать про можливий сприятливий ефект статинів при аневризмі черевної аорти (АЧА), в патогенезі якої важливу роль відіграє надмірна продукція активних радикалів кисню в судинній стінці. NADPH-оксидаза є основним джерелом супероксидного аніону – одного з найбільш активних радикалів кисню, а в ендотеліальних клітинах переважає NADPH-оксидаза 4-го типу (NOX4).

**Матеріал і методи:** Дослідження проводилося на зразках тканини стінки АЧА 13 пацієнтів, які отримували симвастатин і 13 пацієнтів контрольної групи, які не отримували даний препарат. Пацієнти обох груп були порівнянні за статтю та діаметру АЧА. Ми досліджували експресію гена NOX4 за допомогою методики полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією (ЗТ-ПЛР) в реальному часі. Рівень білка NOX4 досліджувався методом вестерн-блоттингу.

**Результати:** Середній вік, стать пацієнтів і діаметр АЧА були співставними між групами порівняння ( $p > 0,05$ ). У групі пацієнтів, які отримували симвастатин, відзначалася тенденція до більш



низького індексу маси тіла і рівня С-реактивного білку ( $p < 0,05$  і  $p < 0,07$ , відповідно). Біохімічний аналіз тканини стінки АЧА показав, що у пацієнтів, які отримували симвастатин, експресія гена і рівень білка NOX4 були недостовірно нижче в порівнянні з контрольною групою ( $p > 0,05$ ).

**Висновок:** Терапія симвастатином у пацієнтів, які перенесли операцію з приводу АЧА, має незначний вплив на експресію гена NOX4 і рівень білка NOX4 в стінці аневризми.

**Ключові слова:** симвастатин, NADPH-оксидаза 4, аневризма черевної аорти.

*А. Пехота-Полянчик, М. Митлбек<sup>1</sup>, И. Гук*

*Отделение сосудистой хирургии, Венский Медицинский Университет, Вена, Австрия*

*<sup>1</sup> Центр медицинской статистики, информатики и интеллектуальных систем, Венский Медицинский Университет, Вена, Австрия*

## ВЛИЯНИЕ СИМВАСТАТИНА НА НАДФН-ОКСИДАЗУ У БОЛЬНЫХ С АНЕВРИЗМОЙ БРЮШНОЙ АОРТЫ

Статины (ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы) используются в клинической практике как гиполипидемические препараты. В последние годы появляется все больше доказательств, свидетельствующих о возможном благоприятном эффекте статинов при аневризме брюшной аорты (АБА), в патогенезе которой важную роль играет избыточная продукция активных радикалов кислорода в сосудистой стенке. NADPH-оксидаза является основным источником супероксидного аниона – одного из наиболее активных радикалов кислорода, а в эндотелиальных клетках преобладает NADPH-оксидаза 4-го типа (NOX4).

**Материал и методы:** Исследование проводилось на образцах ткани стенки АБА 13 пациентов, получавших симвастатин и 13 пациентов контрольной группы, не получавших данный препарат. Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу и диаметру АБА. Мы исследовали экспрессию гена NOX4 с помощью методики полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) в реальном времени. Уровень белка NOX4 исследовался методом вестерн-блоттинга.

**Результаты:** Средний возраст, пол пациентов и диаметр АБА были сопоставимы между группами сравнения ( $p > 0,05$ ). В группе пациентов, получавших симвастатин, отмечалась тенденция к более низкому индексу массы тела и уровню С-реактивного белка ( $p < 0,05$  и  $p < 0,07$ , соответственно). Биохимический анализ ткани стенки АБА показал, что у пациентов, получавших симвастатин, экспрессия гена и уровень белка NOX4 были достоверно ниже по сравнению с контрольной группой ( $p > 0,05$ ).

**Вывод:** Терапия симвастатином у пациентов, перенесших операцию по поводу АБА, имеет незначительное влияние на экспрессию гена NOX4 и уровень белка NOX4 в стенке аневризмы.

**Ключевые слова:** симвастатин, NADPH оксидаза 4, аневризма брюшной аорты.

*Р. В. Салютін*

*Координаційний центр трансплантації органів, тканин і клітин МОЗ України*

## ВПРОВАДЖЕННЯ МЕТОДУ КЛІТИННОЇ НЕПРЯМОЇ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З НЕОПЕРАБЕЛЬНИМ УРАЖЕННЯМ СУДИН НИЖНІХ КІНЦІВОК

Проблема лікування хворих з нереконструктабельним ураженням периферичного артеріального русла є актуальною та до кінця невирішеною. Результати проведеного експериментального дослідження зі змодельованою ішемією кінцівки, довели доцільність та ефективність застосування методу клітинної непрямой реваскуляризації з використанням прогеніторних клітин фетальної печінки з метою активації регенераторно-відновних процесів та ангиогенезу.

**Мета дослідження:** виявлення доцільності впровадження методу «непрямой» клітинної реваскуляризації на підставі дослідження гістологічних та імуногістохімічних процесів в м'язовій тканині у хворих на хронічну ішемію нижніх кінцівок.

**Результати:** на підставі комплексних досліджень доведено, що введення прогеніторних клітин фетальної печінки людини призводить до зменшення ішемічного ушкодження міофібрил, швидкої активації регенераторних сил м'язу. Підтверджено стимуляцію ангиогенезу, у вигляді утворення неокапілярів, через 3 та 6 місяців після клітинної реваскуляризації.

**Ключові слова:** хронічна ішемія, непрямая реваскуляризація, прогеніторні клітини, фетальна печінка.

В умовах ураження дистального артеріального русла та мікроангіопатії, а також при не ефективності раніше виконаної «прямой» реваскуляризації або відсутності показів до її виконання важливого значення набуває впровадження методів непрямой реваскуляризації [1, 2].

Одним з напрямків сучасних досліджень є використання клітинних технологій з метою активації процесів ангиогенезу на рівні колатеральної артеріальної сітки, зокрема за допомогою стромальних аутологічних стовбурових клітин кісткового мозку та жирової тканини [3, 4]. Однак широке клінічне застосування клітин кісткового мозку та жирової тканини обмежено певними технологічними проблемами та низьким потенціалом трансдиференціювання дорослих (adult) мезенхімальних клітин [5]. Прогеніторні клітини фетальної печінки людини 6–8 тижнів гестації експресують CD 34+, CD 38-, CD 45Ralow, CD 71low, що свідчить про високий потенціал трансдиференціювання до ангиобластів та ендотеліоцитів – основної складової капіляру, обумовлюючи значну потенцію до стимуляції процесів ангиогенезу ніж аутоклітини кісткового мозку або жирової тканини [6], та має підтвердження результатами експериментального дослідження проведеного на щурах.

Таким чином, впровадження методу «непрямой» реваскуляризації із застосуванням прогеніторних клітин фетальної печінки людини з метою стимуляції ангиогенезу за умов ішемії має теоретичне та експериментальне підґрунтя, та є досить

перспективним напрямком науково-практичних розробок.

**Мета роботи:** впровадження методу «непрямой» клітинної реваскуляризації, дослідження гістологічних та імуногістохімічних процесів в м'язовій тканині у хворих на хронічну ішемію нижніх кінцівок.

### Матеріали та методи

Клінічне дослідження проводилось у відділі мікросудинної та пластичної хірургії Національного інституту хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова.

Хронічна ішемія ПБ–IV ступеню обумовлена облітеруючим атеросклерозом (17 пацієнтів) або ендартеріїтом (4 пацієнта). Середній вік хворих складав 53,5 роки. У всіх пацієнтів було констатовано неможливість виконання реконструктивних оперативних втручань на артеріальному руслі нижньої кінцівки.

Прогеніторні клітини фетальної печінки людини 6–8 тижнів гестації з фенотипом CD 34+, CD 38-, CD 45Ralow, CD 71low (кількість КУО-ГМ 140.0x103), отримували згідно договору з біотехнологічною лабораторією ТОВ «Інститут клітинної терапії». Клітинну трансплантацію виконували вводючи клітини локально (вздовж облітерованих судин) та системно (внутрішньовенно).

В якості підтвердження ефективності застосування прогеніторних клітин фетальної печінки використано визначення індексу якості життя

(визначали за W. O. Spitzer) та дистанції ходьби (за Walking Impairment Questionnaire).

Також алгоритм дослідження включав визначення стану мікроциркуляторного русла за допомогою лазерної доплерівської флуометрії. Окрім того, у хворих до та на 1–6–12 місяць після введення клітин, під місцевим знеболенням вилучали та досліджували за допомогою імуногістохімічного та електронно-мікроскопічного методів біоптати м'язової тканини з передньогомілкової та задньомедіальної групи м'язів.

### Результати та їх обговорення

У результаті впровадження методу клітинної непрямой ревазуляризації, через 1–3 місяці після операції зафіксовано зменшення ступеню ішемії за Покровським-Фонтейном у 88,2% пацієнтів. Чотири пацієнти з IV ступенем перейшли до III ступеню, а у чотирьох пацієнтів характер клінічних проявів через 3 місяці після операції відповідав II A ступеню ішемії.

Індекс якості життя в дослідній групі пацієнтів до лікування складав ( $4,12 \pm 0,13$ ) бали, відповідає середньому показнику у хворих, яким проводилась консервативна терапія. Однак вже на 3-й місяць після введення клітинного аспірату вище наведений показник перевищував індекс життя хворих, яким проводили курс консервативної терапії в 1,12 рази, а на 12-й місяць індекс якості життя перевищував аналогічний показник контрольної групи в 1,5 рази.

Дистанція без больової ходьби та швидкість руху у пацієнтів дослідної групи також поступово зростала, відрізняючись від аналогічного показника контрольної групи на 6 міс спостереження в 1,1 рази, а на 12 міс в 1,4 рази (складаючи  $29,5 \pm 1,02$  бала).

Вже наприкінці першого місяця після клітинної «непрямой» ревазуляризації засвідчено покращення мікроциркуляторних показників

та впродовж року після операції відмічено стійку тенденцію до подальшої нормалізації стану мікроциркуляторного русла.

За результатами гістологічного дослідження, м'язова тканина у хворих з хронічною ішемією кінцівок характеризувалась наявністю виражених мозаїчних змін, а саме вогнищ деструктивних міосимпастів, які оточувались фіброзними структурами (рис. 1).

Результати імуногістохімічного аналізу свідчили про відсутність експресії фактору Віллебранда, що є первинним маркером ангиогенезу, а експресія колагену IV типу спостерігалась лише в зруйнованій базальній мембрані судин. Тобто, ішемічне ураження призводило до пригнічення процесів фізіологічного ангиогенезу та руйнації базальної мембрани ендотеліоцитів капілярів.

Результати гістологічного дослідження біоптатів м'язової тканини отриманих на 3 місяць після клітинної ревазуляризації свідчили про позитивні зміни структури міосимпасту. В м'язових волокнах з'являлись вогнища поперечної счерченості, в міосимпасті переважали ділянки без ознак дистрофії та набряку та значно збільшувалась кількість новоутворених капілярів та зон регенерації.

Активне утворення неокіплярів (на 50–70% більше ніж в попередній термін дослідження) супроводжувалось значно вираженою експресією фактору Віллебранда. Активну фазу ангиогенезу підтверджувала виражена експресія колагену IV в базальних мембранах новоутворених капілярів та експресія мезенхімального фактору віментин, що була вираженою переважно в судинних пучках та ангиогенних ділянках.

На 6 місяць після клітинної трансплантації відмічено нормалізацію структури міосимпасту – появу поперечної счерченості м'язових волокон та зменшення ознак їх дистрофії. В отриманих зразках фіксували наявність багаточисленних судинних пучків що мали фізіологічну структуру (рис. 2.).

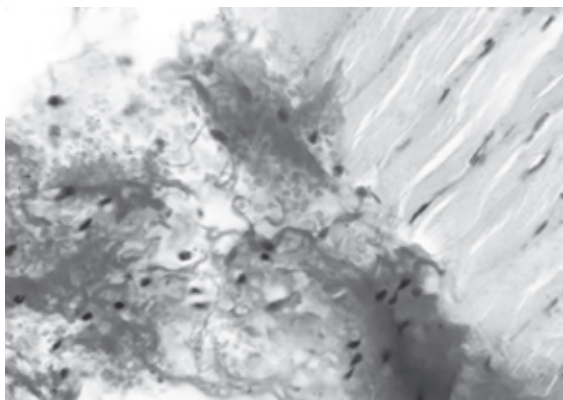


Рис. 1. Ішемізована м'язова тканина. Ділянки склерозу та фуксинофільії нерівномірно розташовані в міопласті. Забарвлення пікрофуксином по Ван-Гізон. Мікрофотографія. Ок.10; Об.10

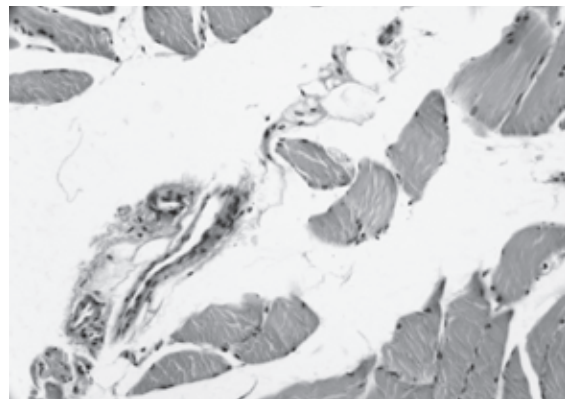


Рис. 2. Шостий місяць після клітинної трансплантації. Міосимпаст з незначними ознаками дистрофії та судинними пучками, що мають фізіологічну структуру. Забарвлення гематоксилін-еозином. Мікрофото. Ок. 10; Об.20

Результати імуногістохімічного аналізу свідчили про триваючу активність процесів регенерації та ангиогенезу. Фіксували наявність значно вираженої експресії фактору Вільбранда та мезенхімального фактору віментин, особливо в ділянках ендомізію та міосимпласту. Та посилення експресії колагену IV типу в стінці новоутворених капілярів.

### Висновки

1. Застосування методу клітинної непрямой ревазуляризації у хворих на хронічну ішемію нижніх кінцівок призводить до зменшення проявів ішемічного ураження, збільшення дистанції безбольової ходи та покращення показників мікроциркуляції.

2. Введення прогениторних клітин фетальної печінки людини активізує регенераторні процеси, про що свідчить утворення молодих міонів та зменшення фібро-дистрофічних змін

м'язової тканини.

3. Імуногістохімічні тести вказують на активацію в після трансплантаційному періоді процесів ангиогенезу, про що свідчить експресія фактору Вільбранда в вогнищах перимізію та ендомізію, експресія мезенхімального фактору віментин та колагену IV типу в ділянках новоутворених судинних пучків.

3. Метод клітинної непрямой ревазуляризації з використанням прогениторних клітин фетальної печінки є перспективним та ефективним. Може бути впроваджений в комплексному лікуванні хворих з хронічною ішемією кінцівок.

Перспектива подальших досліджень: отримані позитивні результати дослідження обґрунтовують перспективність клінічного використання стовбурових клітин фетального походження та обумовлюють доцільність впровадження клітинної непрямой ревазуляризації в лікуванні хворих з «нереконструктабельним» ураженням судинного русла.

### Список літератури

1. Никоненко А. С., Губка А. В., Перцов В. И. и др. Выбор метода реконструктивной операции при дистальной окклюзии артерий нижних конечностей // Клин. хирургия. – 2005. – № 4–5. – С. 57–59.
2. Косенков А. Н., Черепанин А. И., Удовиченко С. В. Хроническая критическая ишемия нижних конечностей и сахарный диабет у лиц пожилого и старческого возраста // Клин. геронтология. – 2007. – № 5. – С. 34–38.
3. Русин В. І., Корсак В. В., Попович Я. М. Хірургічне лікування дистальних форм атеросклеротичного ураження артерій нижніх кінцівок // Практична медицина. – 2008. – Т. 14, № 5. – С. 210–213.
4. Lachmann N., Nikol S. Therapeutic angiogenesis for peripheral artery disease: stem cell therapy // Vasa. – 2007. – vol. 36, № 4. – P. 241–251
5. Delp M.D., Collieran P.N., Wilkerson M.K., McCurdy M.R. Structural and functional remodeling of skeletal muscle microvasculature is induced by simulated microgravity // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. – 2005. – Vol. 5 № 4 – P. 278–299.
6. Григорян А. С. Выделение мультипотентных прогениторных клеток из фетальной печени человека // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия 2007; Том I (4):18–19

Стаття надійшла до редакції: 17.01.2014 р.

**Р. В. Салютин**

*Координационный центр трансплантации органов, тканей и клеток МОЗ Украины*

## ВНЕДРЕНИЕ МЕТОДА КЛЕТочНОЙ НЕПРЯМОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С НЕОПЕРАБЕЛЬНЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ СОСУДОВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Проблема лечения больных с нереконструктабельным повреждением периферического артериального русла является актуальной и до конца не решенной. Результаты проведенного экспериментального исследования с моделированной ишемией конечности обосновали целесообразность и эффективность применения метода клеточной непрямой ревазуляризации с использованием прогениторных клеток фетальной печени с целью активации регенераторно-восстановительных процессов и ангиогенеза.

**Цель исследования:** выявление целесообразности применения метода «непрямой» клеточной ревазуляризации на основании исследования гистологических и иммуногистохимических процессов в мышечной ткани у больных хронической ишемией нижних конечностей.

**Результаты:** на основании комплексных исследований обосновано, что введение прогениторных клеток фетальной печени человека приводит к уменьшению ишемического повреждения миофи-

брилл, быстрой активации регенераторных сил мышцы. Подтверждена стимуляция ангиогенеза в виде создания неокapилляров через 3 и 6 месяцев после клеточной реваcкyляризации.

**Ключевые слова:** хроническая ишемия, непрямая реваcкyляризация, прогениторные клетки, фетальная печень.

**R. V. Salyutin**

*Coordination Center transplantation of organs, tissues and cells Ministry of Health of Ukraine*

## IMPLEMENTATION METHOD OF CELL INDIRECT REVASCULARIZATIONS IN PATIENTS WITH UNRESECTABLE DAMAGED VESSELS OF LOWER LIMB

The problem of treatment patients with inoperable damage to the peripheral arterial bed is relevant and not fully resolved. The results of the pilot study simulated limb ischemia brought the feasibility and effectiveness of the method of cell indirect revascularization with using fetal liver progenitor cells to activate the regenerative-reduction processes and angiogenesis.

**The purpose:** to identify the appropriateness of “indirect” cell revascularization method, histological and immunochemical study processes in muscle tissue in patients with chronic lower limb ischemia.

**Results:** based on comprehensive research informed that the introduction of human fetal liver progenitor cells reduces ischemic damage myofibrils, rapid activation of the regenerative forces muscles. Confirmed as a stimulation of angiogenesis by creating new capillaries, after 3 and 6 months after cell revascularization.

**Keywords:** chronic ischemia, indirect revascularization, progenitor cells, fetal liver.

*О. В. Курята, Ю. С. Кушнір*

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»*

## МАСА ТІЛА ТА РІВНІ АЛЬДОСТЕРОНУ, ЛЕПТИНУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ ЗІ ЗБЕРЕЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ

Одним з факторів ризику хронічної серцевої недостатності (ХСН) є індекс маси тіла (ІМТ), проте, його роль в її прогресуванні недостатньо вивчена.

**Мета роботи** – вивчити роль маси тіла як фактору впливу на рівень альдостерону та лептину у хворих на ХСН зі збереженою фракцією викиду (ФВ).

**Матеріали та методи.** У дослідження було включено 46 хворих з ХСН II-III функціонального класу зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка (ФВ більше 45%, середня  $M \pm m = 60,1 \pm 0,7\%$ ) у віці від 51 до 75 років (середній вік –  $68,1 \pm 1,1$  роки). Пацієнти були розподілені на три групи: I група – 11 хворих з нормальною масою тіла (ІМТ 18,5–24,9); II група – 15 хворих з надлишковою масою тіла (ІМТ 25,0–29,9); III група – 20 хворих з ожирінням I-II ступеня (ІМТ 30,0–39,9). Групу контролю склали 14 хворих (середній вік  $55,0 \pm 2,0$  років) на ІХС без клінічних та об'єктивних даних за наявності ХСН.

**Результати дослідження.** Середній рівень альдостерону у хворих з ХСН був в 4,5 рази вищий, ніж в групі контролю ( $p < 0,001$ ). Водночас, показники лептину у порівнюваних групах не мали достовірної різниці ( $p > 0,90$ ). Висновок. Підвищення індексу маси тіла у хворих з ХСН зі збереженою фракцією викиду асоціювалось зі збільшенням рівнів альдостерону та лептину.

**Ключові слова:** хронічна серцева недостатність, маса тіла, альдостерон, лептин.

За темпами зростання захворюваності хронічна серцева недостатність (ХСН) посідає першу сходинку серед усієї серцево-судинної патології, а смертність від неї у віці від 75 років складає близько 20% за рік, більше 75 років – 40% [1]. В Україні в порівнянні з даними європейських реєстрів популяція пацієнтів з ХСН характеризується більш низьким середнім віком, більшою часткою пацієнтів з вираженою ХСН, наявністю пацієнтів переважно зі збереженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка та досить низьким рівнем призначення нейрогуморальних антагоністів (перш за все бета-блокаторів та антагоністів альдостерону) [2]. Незважаючи на переважну розповсюдженість ХСН зі збереженою фракцією викиду, єдиний протокол лікування відсутній.

В дослідженнях останніх років показано, що у хворих на ХСН закономірно зростає рівень альдостерону, супроводжуючись розвитком системної прозапальної відповіді з залученням судинної системи серця [3]. У плацебо-контрольованому дослідженні TOPCAT показано, що альдостерон та обумовлена їм активація мінералокортикоїдних рецепторів викликають виникнення та прогресування міокардіального та судинного фіброзу. Слід зазначити, що концентрація альдостерону корелює зі ступенем судинної жорсткості та вираженістю гіпертрофії лівого шлуночка [4]. Блокада рецепторів альдостерону зменшує частину його негативних проявів, в тому числі попереджує розвиток серцевої недостатності [5], тому

продовжується вивчення питання призначення антагоністів мінералокортикоїдів.

При статистичному аналізі багатьох досліджень, включаючи EMPHASIS-HF, було виявлено десять ключових факторів ризику серцевої недостатності. Одним з таких факторів ризику ХСН виявився індекс маси тіла (ІМТ) [6], проте, його роль в її прогресуванні недостатньо вивчена. На сьогодні є дані щодо значення лептину при ожирінні та описані його деякі серцево-судинні ефекти на експериментальних моделях [7], проте його роль у пацієнтів з ХСН є недостатньо вивченою.

Враховуючи вищезазначене, метою роботи було обрано визначити роль маси тіла як фактору впливу на рівень альдостерону та лептину у хворих на хронічну серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду.

### Матеріали та методи дослідження

У дослідження було включено 46 хворих з ХСН II-III функціонального класу (ФК) (згідно класифікації Нью-Йоркської асоціації кардіологів (NYHA)) [8] зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка (ФВ більше 45%, середня  $M \pm m = 60,1 \pm 0,7\%$ ) у віці від 51 до 75 років (середній вік –  $68,1 \pm 1,1$  роки). Чоловіки склали 67,4% (31 особа), жінки – 32,6% (15 осіб). У всіх хворих діагностовано ішемічну хворобу серця (ІХС), стабільну стенокардію – у 32 (69,6%) осіб:

II ФК – 18 (39,2%), III ФК – 14 (30,4%) хворих. Артеріальну гіпертензію (АГ) виявлено у 45 хворих (97,8%), із них у 29 хворих (63,0%) – II стадії, у 16 (34,8%) – III стадії. 10 пацієнтів (21,7%) мали в анамнезі (більше півроку) інфаркт міокарду, 6 (13,0%) – порушення мозкового кровообігу. Цукровий діабет встановлено у 16 (34,8%) хворих.

При проведенні клініко-діагностичних та лікувальних заходів спиралися на Наказ МОЗ України № 436 від 03.07.06 р., рекомендації Української асоціації кардіологів та Європейського товариства кардіологів [8, 9]. ХСН визначали при наявності об'єктивних та суб'єктивних ознак, притаманних цьому клінічному синдрому, проводили збір анамнестичних даних, фізикальне обстеження та лабораторно-інструментальні дослідження (клінічне дослідження крові, сечі; тест з 6-ти хвилинною ходьбою, реєстрація електрокардіограми (ЕКГ), рентгенографія органів грудної порожнини, доплер-ехокардіографія для оцінки стану кардіогемодинаміки).

Найпоширенішими скаргами серед хворих на ХСН внаслідок ІХС були загальна слабкість у 37 (80,4%) осіб, задишка у 31 (67,4%), болі в ділянці серця у 18 (39,1%) хворих, втомлюваність у 17 (37,0%) осіб.

Критерії включення у дослідження: ХСН II-III функціонального класу, обумовлена ІХС; ФВ $\geq$ 45%; ІМТ $\geq$ 18,5<40; інформована згода хворого.

Критерії виключення: ХСН I, IV функціонального класу, ІМТ $\geq$ 40, фракція викиду менше 45%, гостра серцева недостатність, інфаркт міокарду та порушення мозкового кровообігу в анамнезі до 6 місяців, гострі порушення ритму, які обумовлюють порушення гемодинаміки, гіпо- та гіпертиреоз, хронічна ниркова недостатність II-V стадії, захворювання крові.

Всі пацієнти отримували базисну терапію, відповідно до стандартів лікування хворих з ХСН (Наказ МОЗ України від 03.07.2006 № 436): 45 хворих (97,8%) – інгібітори АПФ, 31 (67,4%) –  $\beta$ -адреноблокатори, 37 (80,4%) – статини, 18 (39,1%) – нітрати, 5 (10,9%) – антагоністи кальцію, аспірин 45 (97,8%) хворих.

Індекс маси тіла (ІМТ) визначався за стандартною формулою [10]. Пацієнти були розподілені на три групи: I група – 11 хворих з нормальною масою тіла (ІМТ 18,5–24,9); II група – 15 хворих з надлишковою масою тіла (ІМТ 25,0–29,9); III група – 20 хворих з ожирінням I-II ступеня (ІМТ 30,0–39,9).

Групу контролю склали 14 хворих від 46 до 72 років (середній вік 55,0 $\pm$ 2,0 років) на ІХС без клінічних та об'єктивних даних за наявності ХСН, співставлених за статтю, ІМТ, ФВ, ЧСС, наявністю ЦД, рівнем сечовини та креатиніну ( $p > 0,05$  при всіх порівняннях) та використанням лікарських засобів.

Кількісний рівень альдостерону та лептину визначався методом імуноферментного аналізу в сироватці крові за допомогою наборів реактивів фірми DRG (Германія). Для цього вранці натщесерце хворим проводився забір 5 мл крові в положенні лежачи у стані спокою не менш ніж 2 години, потім зразок крові центрифугували та заморожували при  $t = -20^{\circ}\text{C}$ . За нормальний рівень альдостерону в положенні лежачи приймалися значення в діапазоні 10–160 пг/мл; лептину – для жінок 3,7–11,1 нг/мл, для чоловіків – 2,0–5,6 нг/мл.

Для статистичного аналізу даних використовували ліцензійну програму STATISTICA 6.1. Первинна обробка отриманих даних проводилася методами описової статистики з представленням кількісних даних у вигляді середньої арифметичної ( $M$ ), її стандартної похибки ( $\pm m$ ), медіани ( $Me$ ). Для порівняння статистичних характеристик у різних групах використовували множинне порівняння за однофакторним дисперсійним аналізом Крускала-Волліса (Kruskal-Wallis ANOVA) з попарним співставленням за критерієм Манна-Уїтні (Mann-Whitney U Test), відносних показників – за критерієм Хі-квадрат Пірсона ( $\chi^2$ ). Для оцінки взаємозв'язку між ознаками виконувався кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена ( $r$ ). Критичне значення рівня значимості ( $p$ ) приймалося  $\leq 0,05$ , тенденцію відзначали при  $p < 0,10$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

В клінічному аспекті надлишкова маса тіла та ожиріння у хворих на ХСН асоціювались з підвищенням розповсюдженості стенокардії і обмежень фізичної активності ( $r=0,40$ ;  $p=0,005$ ), а також з клінічно обтяженим ступенем артеріальної гіпертензії (АГ) ( $r=0,35$ ;  $p=0,017$ ). Зокрема, стабільна стенокардія реєструвалася лише у половини хворих з нормальною масою тіла ( $n=5$ ; 45,5%), в той час як при ожирінні кількість таких хворих зростала до 85,0% ( $p=0,020$ ). При цьому III ФК стенокардії мав один хворий з I групи проти 9 хворих (45,0%) з III групи ( $p=0,041$ ) (табл. 1). Відзначена тенденція до збільшення частоти захворюваності на цукровий діабет у хворих зі збільшенням маси тіла ( $r=0,27$ ;  $p=0,072$ ). табл. 1).

Порівнюючи основну групу хворих на ІХС з контрольною, встановлено, що на тлі співставлених рівнів ІМТ в обох групах (30,0 $\pm$ 0,7 і 29,6 $\pm$ 1,3, відповідно;  $p=0,707$ ) наявність ХСН прямо корелювала з віком хворих ( $r=0,58$ ;  $p < 0,001$ ), ФК стенокардії ( $r=0,32$ ;  $p=0,014$ ), наявністю ( $r=0,40$ ;  $p < 0,001$ ) і стадією АГ ( $r=0,26$ ;  $p=0,05$ ), перенесеним ІМ в анамнезі ( $r=0,25$ ;  $p=0,05$ ).

Середній рівень ( $M$ ) альдостерону у хворих з ХСН був в 4,5 рази вищий, ніж в групі контролю ( $p < 0,001$ ) (табл. 2). Водночас, показники лепти-

ну у порівнюваних групах не мали достовірної різниці ( $p > 0,90$ ), що може свідчити про відсутність залежності його рівня від наявності ХСН.

Виявлено, що рівень альдостерону та лептину у хворих основної групи достовірно зростає зі збільшенням індексу маси тіла ( $p < 0,001$  між групами з різним ІМТ за критерієм Крускала-Уолліса). Так, середній рівень альдостерону в групі з ожирінням в 2,2 рази вищий, ніж в групі з нормальною масою тіла, а лептину – в 4,6 рази ( $p < 0,001$ ) (табл. 3). Ці закономірності підтверджено і даними кореляційного аналізу: коефіцієнт кореляції між ІМТ і рівнем альдостерону становить  $r = 0,90$  ( $p < 0,001$ ), з рівнем лептину –  $r = 0,54$  ( $p < 0,001$ ).

За даними кореляційного аналізу рівень альдостерону у хворих з ХСН прямо корелює з рівнем систолічного (САТ) ( $r = 0,33$ ;  $p = 0,023$ ) та діастолічного артеріального тиску (ДАТ) ( $r = 0,32$ ;  $p = 0,024$ ), ступенем АГ ( $r = 0,39$ ;  $p = 0,009$ ), ФК стенокардії ( $r = 0,47$ ;  $p < 0,001$ ). Водночас, підвищений рівень альдостерону асоціюється зі зниженням показника фракції викиду лівого шлуночка ( $r = -0,56$ ,  $p < 0,001$ ).

Підвищення рівня альдостерону в крові пацієнтів з ХСН у нашому дослідженні не суперечить даним літератури про те, що розвиток серцевої недостатності поєднується з суттєвим зростанням активності РАС [11]. За даними досліджень CONSENSUS та LURIC між рівнем альдостерону

Таблиця 1

Клінічні показники у хворих на ХСН в залежності від ІМТ

Показник	I група, n=11 (ІМТ=18,5–24,9)	II група, n=15 (ІМТ=25,0–29,9)	III група, n=20 (ІМТ більше 30)	r (p)*
Стенокардія: немає	6 (54,5%)	6 (40,0%)	3 (15,0%)#	0,40 (p=0,005)
ФК II	4 (36,4%)	6 (40,0%)	8 (40,0%)	
ФК III	1 (9,1%)	3 (20,0%)	9 (45,0%)#	
Інфаркт міокарду в анамнезі	2 (18,2%)	4 (26,7%)	4 (20,0%)	0,01 (p=0,977)
Наявність АГ	11 (100,0%)	14 (93,3%)	20 (100,0%)	0,05 (p=0,721)
Стадія АГ: II	6 (54,5%)	9 (60,0%)	14 (70,0%)	-0,12 (p=0,454)
III	5 (45,5%)	5 (33,3%)	6 (30,0%)	
Ступінь АГ: 1	2 (18,2%)	1 (7,1%)	– 8 (40,0%)	0,35 (p=0,017)
2	7 (63,6%)	6 (42,9%)	12 (60,0%)#	
3	2 (18,2%)	7 (50,0%)		
Цукровий діабет	1 (9,1%)	6 (40,0%)	6 (30,0%)	0,27 (p=0,072)
ФК ХСН II III	6 (54,5%) 5 (45,5%)	6 (40,0%) 9 (60,0%)	6 (30,0%) 14 (70,0%)	0,19 (p=0,195)

Примітки: \* r (p) – коефіцієнт кореляції Спірмена та його значимість;

# –  $p < 0,05$  порівняно з I групою за критерієм  $\chi^2$

Таблиця 2

Середні рівні альдостерону і лептину в залежності від наявності ХСН,  $M \pm m$  (Me)

Показник	ІХС з ХСН, n=46	ІХС без ХСН, n=14	p*
Альдостерон, нг/мл	627,9 $\pm$ 31,7 (620,5)	140,2 $\pm$ 11,0 (147,8)	<0,001
Лептин, пг/мл	15,65 $\pm$ 2,25 (10,6)	17,08 $\pm$ 4,04 (10,3)	0,936

Примітки: \* – за критерієм Манна-Уїтні

Таблиця 3

Індекс маси тіла та показники альдостерону та лептину у хворих на ХСН,  $M \pm m$  (Me)

Показник	I група, n=11 (нормальний ІМТ)	II група, n=15 (підвищений ІМТ)	III група, n=20 (ожиріння)	$p_n$
Альдостерон, нг/мл	369,6 $\pm$ 13,2 (351,3) $p_{II,III}$	554,9 $\pm$ 20,1 (584,3) $p_{I,III}$	824,7 $\pm$ 31,7 (813,2) $p_{I,II}$	<0,001
Лептин, пг/мл	4,78 $\pm$ 0,95 (3,90) $p_{II,III}$	14,99 $\pm$ 2,82 (14,65) $p_I$	22,10 $\pm$ 4,08 (18,55) $p_{I,II}$	<0,001

Примітки:  $p_n$  – між всіма групами за критерієм Крускала-Уолліса;

$p_{I,II,III}$  –  $p < 0,01$  з відповідною групою за критерієм Манна-Уїтні



та летальністю при серцевій недостатності існує пряма залежність [12]. Окрім цього, альдостерон продукується переважно наднирниками, але в останні роки встановлено наявність локального синтезу альдостерону жировою тканиною [13]. Здатність адипоцитів секретувати рилізінг-фактори – сполуки, що активують утворення та визволення альдостерону може в певній мірі пояснювати найвищі рівні альдостерону, отримані у нашому дослідженні саме у хворих з надлишковою масою тіла та ожирінням. Цей факт дозволяє припустити необхідність додаткового призначення блокаторів альдостерону цієї категорії хворих, адже згідно висновків рандомізованих клінічних досліджень RALES та EMPHASIS-HF антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів знижують загальну смертність та частоту госпіталізацій [2]. До того ж, окрім цього, альдостерон може бути фактором моніторингування ХСН, що потребує подальшого вивчення.

Проспективні дані про зв'язок рівня лептину з вірогідністю коронарного ризику не є однозначними. Наявність такого зв'язку було виявлено в дослідженні WOSCOPS [14], при цьому в Quebec Cardiovascular Study [15] не було підтверджено значення лептину, як фактору серцево-судинних

захворювань. Незважаючи на те, що на сьогоднішній день лептин розглядається як фактор цитокинового запалення, наше дослідження не виявило кореляційних зв'язків між рівнем лептину та наявністю ХСН. В будь-якому випадку поставлені питання потребують подальшого обговорення та детального аналізу.

### Висновки

1. Формування ХСН, обумовлену ІХС, зі збереженою фракцією викиду асоціювалось зі збільшенням рівня альдостерону, а також клінічною симптоматикою у вигляді: обтяження стадії та ступеню артеріальної гіпертензії, підвищення розповсюженості стенокардії та її ФК, а також перенесеним інфарктом міокарда в анамнезі.

2. Підвищення маси тіла при ХСН зі збереженою фракцією викиду асоціювалось зі збільшенням рівня як альдостерону, так й лептину. При аналізі взаємозв'язків рівня альдостерону у даної категорії хворих встановлено пряму кореляцію зі ступенем АГ, ФК стенокардії та непрямую – з фракцією викиду лівого шлуночка.

### Список літератури

- XIV Национальный конгресс кардиологов Украины: в фокусе сердечная недостаточность // Серцева недостатність. – 2013. – № 3. – С. 67–75.
- Применение диуретиков при лечении больных с ХСН / Материалы международной конференции // Серцева недостатність. – 2013. – № 3. – С. 79–85.
- Fanelli C. Linking oxidative stress, the renin-angiotensin system, and hypertension / Fanelli C., Zatz R. // Hypertens. – 2011. – Vol. 57. – P. 373–374.
- M. Pfeffer Лечение спиронолактоном больных с сердечной недостаточностью и сохраненной систолической функцией левого желудочка: результаты клинического испытания TOPCAT / M. Pfeffer [et al.] // Серцева недостатність. – 2013. – № 3. – С. 54–55.
- Ezekowitz J. A. Aldosterone blockade and left ventricular dysfunction: a systematic review of randomized clinical trials / Ezekowitz J. A., McAlister F. A. // Eur. Heart J. – 2008. – Vol.30, № 7. – P. 469–477.
- Collier T. J. Эффекты эплеренона при различных уровнях риска у пациентов с систолической сердечной недостаточностью и легкими симптомами: новая шкала риска, основанная на данных исследований EMPHASIS-HF / Collier T. J., Pocock S. J., McMurray J. J. et al. // Серцева недостатність. – 2013. – № 3. – С. 40–45.
- Gideon R. Hajer. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases / Gideon R. Hajer, Timon W. van Haften, [et al.] // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 29, № 24. – P. 2959–2971.
- The Task Force for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure: full text (update 2005) // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 7. – P. 1–45.
- Рекомендації Асоціації кардіологів України з лікування хронічної серцевої недостатності у дорослих (перегляд 2011) / Л. Г. Воронков, К. М. Амосова, А. Е. Багрий та ін. // Серцева недостатність. – 2011. – № 1. – С. 101–116.
- К. Мак. The influence of body mass index on mortality and bleeding among patients with or at high-risk of atherothrombotic disease / K. Mak, D. Bhatt [et al.] // Eur. Heart J. – 2009. – Vol. 30, № 7. – P. 857–865.
- В. Н. Коваленко, Т. В. Талаева, В. В. Братусь Сердечно-сосудистые заболевания и ренин-ангиотензиновая система. – К.: Морион, 2013. – 232 с.
- Andreas Tomaschitz. Plasma aldosterone levels are associated with increased cardiovascular mortality: the LURIC study / Andreas Tomaschitz, Stefan Pilz, [et al.] // Eur. Heart J. – 2010. – Vol.31, № 10. – P. 1237–1247.
- Shinozaki K. Evidence for a causal role of the renin-angiotensin system in vascular dysfunction associated with insulin resistance / Shinozaki K., Ayajiki K., Nishio Y. [et al.] // Hypertens. – 2004. – Vol. 43. – P. 255–262.
- Ford I. The West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Long-Term Follow-up of the West of Scotland Coronary Prevention Study / Ford I., Murray H., Packard C.J. et al. // N Engl J Med. – 2011. – October 11, 2007;357:1477–86.
- Stanley S. Levinson. New cardiovascular risk determinants do exist and are clinically useful / Stanley S. Levinson // Eur Heart J. – 2008. – Vol. 28, № 10. – P. 1335–1341.

*А. В. Курята, Ю. С. Кушнір*

*ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины»*

## МАССА ТЕЛА И УРОВНИ АЛЬДОСТЕРОНА, ЛЕПТИНА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

Одним из факторов риска хронической сердечной недостаточности (ХСН) является индекс массы тела (ИМТ).

**Цель работы** – определить роль массы тела как фактора влияния на уровень альдостерона и лептина у больных с ХСН с сохраненной фракцией выброса (ФВ).

**Материалы и методы исследования.** В исследование было включено 46 больных с ХСН II-III функционального класса с сохраненной систолической функцией левого желудочка (ФВ больше 45%, средняя  $M \pm m$  –  $60,1 \pm 0,7\%$ ) в возрасте от 51 до 75 лет (средний возраст –  $68,1 \pm 1,1$  лет). Пациенты были разделены на три группы: I группа – 11 больных с нормальной массой тела (ИМТ 18,5–24,9); II группа – 15 больных с избыточной массой тела (ИМТ 25,0–29,9); III группа – 20 больных с ожирением I-II степени (ИМТ 30,0–39,9). Группу контроля составили 14 больных (средний возраст  $55,0 \pm 2,0$  года) с ИБС без клинических и объективных данных за наличие ХСН.

**Результаты исследования.** Средний уровень альдостерона у больных с ХСН был в 4,5 раза выше, чем в группе контроля ( $p < 0,001$ ). В то же время, показатели лептина в сравниваемых группах достоверно не отличались ( $p > 0,90$ ).

**Вывод.** Повышение индекса массы тела у больных с ХСН с сохраненной фракцией выброса ассоциировалось с увеличением уровней альдостерона и лептина.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, масса тела, альдостерон, лептин.

*O. Kuryata, Yu. Kushnir*

*SE «Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine»*

## BODY MASS AND ALDOSTERON, LEPTIN LEVELS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND PRESERVED EJECTION FRACTION

One of the risk factors of chronic heart failure (CHF) is the body mass index (BMI), however, his role in its progression is not enough revealed.

**The aim of the study** – to determine the role of body mass as a factor of influence on the aldosterone and leptin levels in patients with chronic heart failure and preserved ejection fraction (EF).

**Material and methods.** 42 patients from 51 to 75 years (mean age –  $68,1 \pm 1,1$  years) with chronic heart failure II-III FC and preserved systolic function ( $EF > 45\%$ , mean  $60,1 \pm 0,7\%$ ) were enrolled. Patients were divided into three groups: the I group - 11 patients with normal weight (BMI 18,5–24,9); II group – 15 patients with overweight (BMI 25,0–29,9); III group – 20 patients with obesity I-II (BMI 30,0–39,9). Control group included 14 patients (mean age  $55,0 \pm 2,0$  years) with ischemic heart disease but without clinical and objective data of CHF.

**Results.** The average aldosterone level in patients with CHF was in 4,5 times higher than in the control group ( $p < 0,001$ ). At the same time, leptin levels in both groups hadn't significant difference ( $p > 0,90$ ).

**Conclusion.** Increasing body mass index in patients with CHF and preserved ejection fraction associated with elevated aldosterone and leptin levels.

**Keywords:** chronic heart failure, body weight, aldosterone, leptin.

*М. М. Долженко., Л. І. Конопляни., Ю. І. Лимар, А. Я. Базилевич*  
 НМАПО імені П. Л. Шупика,  
 ЛДМУ ім. Данила Галицького

## ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ КОРОНАРНОГО РУСЛА У ХВОРИХ З ПОСТІНФАРКТНОЮ ІШЕМІЧНОЮ КАРДІОМІОПАТІЄЮ В ПОЄДНАННІ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ ЗА ДАНИМИ МУЛЬТИСПІРАЛЬНОЇ КОМП'ЮТЕРНОЇ ТОМОГРАФІЇ ТА КОРОНАРОВЕНТРИКУЛОГРАФІЇ

**Мета дослідження:** вивчити особливості стану коронарного русла у хворих з постінфарктною ішемічною кардіоміопатією у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки за даними мультиспіральної комп'ютерної томографії (МСКТ) та коронаро-вентрикулографії (КВГ).

**Матеріал і методи.** Ретроспективно проаналізовані результати КВГ хворих з постінфарктною ішемічною кардіоміопатією (ПК), що готувались на операцію аорто-коронарного шунтування. Рентгенконтрастну КВГ виконували за стандартною; гемодинамічно значущим рахували стенозування коронарної артерії або однієї з її основних гілок на 50% та більше в 2 ортогональних проекціях. За даними ЕХО-кардіографії хворі були розділені на 2 великі групи. До першої групи були віднесені пацієнти зі значним порушенням гемодинаміки ( $ФВ < 35\%$ ) – 61 особа. До другої групи були відібрані хворі з помірним порушенням гемодинаміки ( $ФВ > 35\%$ ) – 62 особи. Всім хворим до оперативного втручання було виконано МСКТ, для кількісної оцінки ступеню кальцинозу коронарних артерій та діагностики НАЖХП.

**Результати.** НАЖХП здатна впливати на підвищення КІ: при значному зниженні скоротливої здатності міокарда КІ складає  $728,48 \pm 344,93$  у пацієнтів з НАЖХП, в порівнянні з показниками  $354,91 \pm 221,0$  у пацієнтів без НАЖХП; і при помірному зниженні ФВ КІ складає  $592,35 \pm 254,33$  у пацієнтів з НАЖХП, в порівнянні з КІ  $308,22 \pm 188,57$  у пацієнтів без НАЖХП ( $p < 0,0001$  в обох випадках).

**Висновки.** У хворих з НАЖХП відмічається більш значуще атеросклеротичне ураження коронарних артерій: при значному зниженні ФВ 3-судинне ураження на 33,78% частіше зустрічалось у пацієнтів з НАЖХП ніж без НАЖХП, а при помірному зниженні скоротливої здатності міокарда ця різниця складає 27,75%.

У хворих з НАЖХП частіше уражається ствол і огинаюча гілка лівої коронарної артерії та права коронарна артерія. Ураження міжшлуночкової та діагональної гілок лівої коронарної артерії не залежать від наявності НАЖХП.

**Ключові слова:** постінфарктна ішемічна кардіоміопатія, неалкогольна жирова хвороба печінки, мультиспіральна комп'ютерна томографія.

Під терміном «ішемічна кардіоміопатія» слід розуміти ішемічну хворобу серця (ІХС), що була встановлена за допомогою методів коронаровентрикулографії (КВГ): дифузне ураження коронарних артерій, значна дилатація лівого шлуночка, тотальне зниження скоротливості міокарду, яке супроводжується клінічними ознаками серцевої недостатності (СН) [1].

Але вже багато років вчені усього світу ведуть дискусію з приводу, чи має право на існування цей термін, який вперше був запропонований, ще у 70-х роках G. Burch. і співавторами [2] в контексті розвитку СН після перенесення інфаркту міокарда (ІМ) у відносно молодих людей.

Однак, в міжнародній класифікації хвороб

10 перегляду (МКХ-10), який був проведений 25 вересня – 2 жовтня в Женеві Всесвітньою Організацією Охорони здоров'я, «ішемічна кардіоміопатія» входить до складу ІХ класу – «Хвороби системи кровообігу» рубрика «Хронічна ІХС» (I25) і класифікується за кодом I25.5 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10) Version for 2010).

Ішемічну кардіоміопатію (ІК) відносять до різновиду дилатаційної кардіоміопатії (ДКМП). Диференційною діагностикою ІК та ДКМП насамперед виступають етіологічні чинники.

Так, до виникнення ІК спочатку призводить звуження прохідності коронарних артерій, а це в

свою чергу веде до того, що стінки серця, насамперед лівого шлуночка, стають більш тонкими і серцевий м'яз вже не здатний виконувати насосну та скоротливу функцію добре.

ДКМП – стан, при якому відбувається дилатація усіх камер серця і знижується насосна та скоротлива функція, що веде до розвитку СН – має поліетіологічну природу, у зв'язку з чим її називають «ідіопатична кардіоміопатія» [3, 4].

До патогенетичних факторів, що призводять до розвитку СН при ІК можна віднести:

1) гіпоксію серцевого м'яза внаслідок зниження коронарного кровотоку у зв'язку з атеросклеротичним процесом в коронарних артеріях та зниженням об'єму кровотоку на одиницю маси міокарда;

2) гібернацію міокарда – локальне зниження скоротливої здатності міокарда ЛШ;

3) ішемічну контрактуру міофібрил міокарда, яка виникає внаслідок недостатнього кровопостачання та сприяє порушенню скоротливої функції;

4) ремоделювання шлуночків (дилатація, гіпертрофія міокарда, розвиток фіброзу);

5) апоптоз кардіоміоцитів, що активується внаслідок ішемії.

Найважливіший патогенетичний фактор ІК – ремоделювання шлуночків, яке обумовлено впливом хронічної ішемії, а також активацією ренін-ангіотензинової системи (насамперед, міокардіальної). У результаті розвивається гіпертрофія кардіоміоцитів, різко активуються фібробласти, що веде до фіброгенезу в міокарді. А дифузний фіброз міокарда є найважливішим фактором, що бере участь у розвитку СН при ІК [5, 6].

ІК є найбільш поширеним типом кардіоміопатії [7], з частотою приблизно 1 на 100 чоловік, найчастіше у осіб середнього віку та у літніх чоловіків.

На перше місце при ІК виступають ознаки СН. Але крім цього, пацієнти нерідко скаржаться на симптоми стенокардії, а в анамнезі можуть мати нестабільну стенокардію, гострий ІМ. Симптоми СН, як правило, розвиваються повільно, протягом довгого часу, але іноді вони з'являються раптово і можуть бути важкими.

В діагностиці ІК, зазвичай, виявляють значне зниження насосної функції серця (в нормі фракція викиду (ФВ) становить близько 55–65%) [8–10]. А за даними Європейського товариства кардіологів тяжке зниження систолічної функції рахується при  $ФВ < 35\%$  ([www.escardio.org/EAЕ](http://www.escardio.org/EAЕ)). Відповідно, ІК має місце у хворих з ІХС, що ускладнилася СН з  $ФВ < 35\%$ .

Відомо, що потовщення інтими сонної артерії, дисфункція ендотелію, збільшення кальцифікації коронарних артерій і збільшення їх жорсткості виступають факторами ризику ІХС. А недавні дослідження показали, що всі ці проце-

си прискорюються при наявності неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) [11–16].

НАЖХП включає в себе такі морфологічні прояви, як стеатогепатоз, неалкогольний стеатогепатит та цироз печінки. Стеатогепатоз, як правило, має сприятливий прогноз, але може перейти в стеатогепатит, проте він рідко прогресує до цирозу печінки і гепатоцелюлярної карциноми [17, 18]. Поширеність НАЖХП у популяції у західних країнах складає 20–30% [19, 20], а у осіб з ожирінням і хворих з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу до 70–90% [21], у пацієнтів з артеріальною гіпертензією до 30–56%, і до 26–58% у осіб з дисліпідемією [22].

Патогенез НАЖХП складається із чотирьох основних механізмів: ліпотоксичність жирних кислот, інсулінорезистентність, системне запалення, підвищення окисного стресу і перекисного окислення ліпідів [23, 24].

Одним з провідних патогенетичних механізмів атерогенезу, а у подальшому і розвитку ІХС у пацієнтів з НАЖХП виступає, так званий, ліпідний дистрес-синдром (ЛДС), який формується на тлі порушень ліпідного метаболізму – дисліпопротеїнемії і включає в себе атеросклероз артерій, у тому числі й коронарних, жовчнокам'яну хворобу, поліпи і дискінезію жовчного міхура і жовчовивідних шляхів, хронічний панкреатит, жировий гепатоз, ангіогенні кохлеовестибулопатії, діабетичні ангіопатії та ін. Найбільш важливою ланкою патогенезу ЛДС є порушення ентерогепатичної циркуляції жовчних кислот – природного механізму гомеостазу холестерину [25–27].

Дуже часто НАЖХП пов'язують з метаболічним синдромом (МС), але в літературі зустрічаються суперечливі дані з цього приводу. В одних дослідженнях вказується, що існує тісний зв'язок між ними [28] за рахунок загальних механізмів розвитку НАЖХП та МС, у тому числі, вони можуть мати однакові патофізіологічні основи резистентності до інсуліну [29]. В інших вказується, що не існує жодних доказів, що до причинного зв'язку між НАЖХП і МС [30].

Цікаве дослідження провели японські вчені по вивченню ефективності критерію МС на виявлення НАЖХП. Автори провели перехресне дослідження за участю 11714 практично здорових чоловіків і жінок, від 18 до 83 років. В дослідженні НАЖХП була виявлена у 32,2% чоловіків і у 8,7% жінок. Серед людей, що страждають на ожиріння, поширеність НАЖХП була вище, ніж 67,3% у чоловіків і 45,8% у жінок. Поширеність МС серед пацієнтів з НАЖХП була низькою, як у чоловіків, так і жінок. У 66,8% чоловіків і 70,4% жінок з НАЖХП не був діагностований МС. У 48,2% чоловіків і 49,8% жінок з НАЖХП не було надмірної ваги [31].

Також на сьогоднішній день не доведено, що є первинним НАЖХП чи МС.

Останнім часом поряд з артеріальною гіпертензією, ожирінням, ЦД, дисліпідемією та інсулінорезистентністю, НАЖХП включають до факторів ризику атеросклерозу [32]. НАЖХП нещодавно був включений до ранніх попередників МС, пов'язаного з високим ризиком розвитку ІХС [33, 34]. Це пояснюється тим, що наявність печінкового жиру часто пов'язаний із збільшенням серцевої жиру, а підвищена резистентність до інсуліну у цих пацієнтів впливає не тільки на печінку, а і на серце [35].

Дослідження RISC показало, що відкладання жиру в тканині печінки підвищує 10-річний ризик ІХС, навіть у осіб без ЦД та артеріальної гіпертензії, тобто з низьким ризиком серцево-судинних захворювань [36].

Ряд досліджень показують значне збільшення коронарного атеросклерозу при наявності НАЖХП [37, 38]. В одному з досліджень також повідомляють про тісний зв'язок між атеросклеротичною бляшкою та НАЖХП у пацієнтів з підозрою на ІХС при проведенні пошарової КТ [38]. Цей висновок узгоджується з даними про те, що пацієнти з НАЖХП мають значно вищі плазмові маркери окисного стресу і запалення, що викликають системні запальні та протромботичні стани, отримані із біоптата хворої печінки [339, 40]. Крім того, в одному дослідженні встановлений ризик розвитку коронарного атеросклерозу у 860 безсимптомних хворих без наявності діабету. Дослідники встановили, що інсулінорезистентність – надійний і незалежний предиктор серцево-судинних захворювань, навіть після поправки на традиційні фактори кардіоваскулярного ризику, МС та С-реактивний протеїн [41]. Іще в одному дослідженні за участі 315 хворих з ІХС та постінфарктним кардіосклерозом було виявлено, що НАЖХП призводить до значно тяжчого і розповсюдженішого атеросклеротичного ураження коронарного русла [42]

Пацієнти з НАЖХП, навіть без МС, мають більш уразливі м'які коронарні бляшки, ніж здорові люди [43], що може призвести до кардіоваскулярних катастроф.

Крім того, наявність НАЖХП у хворих на ІХС свідчить про несприятливий прогноз – у таких пацієнтів достовірно частіше спостерігають оклюзію шунтів після аорто-коронарного шунтування (АКШ), прогресування СН, тяжкі шлуночкові порушення ритму. А ризик виникнення фібриляції передсердь, як ускладнення АКШ у пацієнтів з ІХС в поєднанні з НАЖХП достовірно вищий (у 1,5 рази), ніж у хворих на ІХС без НАЖХП. [44]

**Мета дослідження:** вивчити особливості стану коронарного русла у хворих з постінфарктною ішемічною кардіоміопатією у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки за даними мультиспіральної комп'ютерної томографії (МСКТ) та КВГ.

Для виявлення негативного впливу НАЖХП на ураження коронарних артерій були ретроспективно проаналізовані результати КВГ хворих з постінфарктною ішемічною кардіоміопатією (ПК), що готувались на операцію аорто-коронарного шунтування.

Рентгенконтрастну КВГ виконували за стандартною методикою на базі відділу хірургічного лікування ІХС Національного інституту серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України. Гемодинамічно значущим рахували стенозування коронарної артерії або однієї з її основних гілок на 50% та більше в 2 ортогональних проєкціях [45, 46].

За даними ЕХО-кардіографії хворі були розділені на 2 великі групи. До першої групи були віднесені пацієнти зі значним порушенням гемодинаміки (ФВ $\leq$ 35%) – 61 особа. До другої групи були відібрані хворі з помірним порушенням гемодинаміки (ФВ $>$ 35%) – 62 особи. Всім хворим до оперативного втручання було виконано МСКТ, для кількісної оцінки ступеню кальцинозу коронарних артерій та діагностики НАЖХП.

МСКТ виконувалась на мультиспіральному комп'ютерному томографі «LightSpeed-16» («GeneralElectricCompany», Японія) в кабінеті томографії ДУ ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеско» АМН України, з обробкою даних на кардіологічній робочій станції «AdvantageWorkstation 4.2» («GeneralElectricCompany», США). Використовували спіральний режим томографії з товщиною зрізу 2,5 мм, сила току на трубіці – 300 mAm, напруга току на трубіці 120 kV.

Для кількісної оцінки ступеню кальцинозу коронарних артерій методом МСКТ використовувалось програмне забезпечення томографа «SmartScore» за методом Agatston (1990 р.), що дозволяло виявити коронарний кальциноз і визначити його ступень за рахунок кількісного підрахунку кальція у судинах.

Крім того, при дослідженні використовували стандартний протокол обстеження черевної порожнини для діагностики НАЖХП. Пошарове спіральне томографування виконувалось при горизонтальному положенні хворого після визначення зони інтересу. Зниження денситометричних показників паренхіми печінки менше 55 од. Н – розцінювали, як жирова інфільтрація. Хворих з осередковою патологією (окрім осередкового стеатозу) в дослідження не включали. Показник вибраної зони інтересу вважався середнім значенням щільності всього органу. Зона інтересу в середньому відповідала 1см<sup>2</sup>.

Кожна із груп за наявністю або відсутністю НАЖХП додатково була поділена на дві підгрупи. Таким чином було сформовано 4 групи. Характеристика усіх 4-х груп представлена в таблиці 1.

Таблиця 1

## Характеристика досліджуваних груп

	ПК з ФВ≤35%		ПК зФВ>35%	
	з НАЖХП	без НАЖХП	з НАЖХП	без НАЖХП
	1	2	3	4
Кількість хворих	30 (24,40%)	31 (25,20%)	32 (26,0%)	30 (24,40%)
Вік	56,6±10,1	56,6±10,3	58,7±7,6	55,6±9,4
Чоловіки	27 (90%)	28 (90,3%)	27 (84,37%)	30 (100%)
Жінки	3 (10%)	3 (9,7%)	5 (15,6%)	0
Метаболічний синдром та порушення вуглеводного обміну				
Цукровий діабет	12 (40,0%)	1 (3,23%)	13 (40,63%)	1 (3,33%)
Метаболічний синдром	13 (43,33%)	7 (22,58%)	12 (37,5%)	3 (10,0%)
Без порушень вуглеводного обміну	5 (16,67%)	23 (71,88%)	7 (21,88%)	26 (86,67%)

Таблиця 2

## Розподіл хворих зі стенокардією по групам

	ПК з ФВ≤35%		ПК зФВ>35%	
	з НАЖХП	без НАЖХП	з НАЖХП	без НАЖХП
	1	2	3	4
1 ФК	1(3,33%)	1(3,23%)	0	1 (3,33%)
2 ФК	6 (20,0%)	4 (12,90%)	7 (21,88%)	10 (33,33%)
3 ФК	19 (63,33%)	23 (74,19%)	22 (68,75%)	18 (60,0%)
4 ФК	4 (13,33%)	3 (9,68%)	3 (9,38%)	1 (3,33%)

У дослідження не були включені пацієнти, що зловживали алкоголем, мали цироз печінки та вірусні гепатити.

Стенокардія напруги до реваскуляризації міокарду спостерігалась у всіх хворих. Стенокардія 1 функціонального класу (ФК) в групі з помірним зниженням ФВ та наявністю НАЖХП зареєстрована не була, у всіх інших групах було виявлено по 1 хворому. Стенокардія 2 ФК найчастіше виявлялася у пацієнтів 4 групи (10 хворих – 33,33%) і найменше в 2 групі (4 хворих – 12,90%). До реваскуляризації міокарду хворі зі стенокардією 3 ФК переважали у всіх досліджуваних групах, але найбільше їх реєструвалося у групі зі значним зниженням ФВ без порушення функції печінки (23 хворих, що складає 74,19%) і найменше в 4 групі (18 хворих – 60,0%). Найбільш чисельною групою за наявністю стенокардії напруги 4 ФК виявилася 1 група, де вона була діагностовано у 4 хворих (13,33%), і найменше у 4 групі – 1 хворий, що відповідало 3,33% (табл. 2).

Серед досліджуваних груп найбільше хворих, що перенесли один інфаркт міокарда (ІМ) було виявлено в групі з помірним порушенням гемодинаміки без НАЖХП – 26 чоловік (86,67%) і найменше в групі зі значним зниженням ФВ також без ураження печінки – 20 чоловік (64,52%). Проте, протилежні показники виявилися у хворих, що перенесли два інфаркти: найбільше хворих спостерігалось у 2 групі – 9 чоловік (29,03%) і найменше

в 4 групі – 4 чоловіка (13,13%). Три і чотири ІМ у пацієнтів 4 групи не було. В 2 групі три ІМ було виявлено у 2 досліджуваних, що відповідало 6,45%. У групах з неалкогольним ураженням печінки три ІМ перенесли по 1 хворому – 3,33% та 3,13%, відповідно. Чотири інфаркти переніс тільки 1 досліджуваний з 1 групи (3,33%).

За локалізацією перенесеного ІМ, згідно документації, передньо-перетинковий найбільше спостерігався у 3 групі, що склало чверть всіх інфарктів, перенесених хворими цієї групи – 8 чоловік (25,0%). А передньо-перетинково-верхівковий був найчастіше зареєстрований у пацієнтів 4 та 2 груп, хворих без ураження печінки: 14 (46,67%) та 14 (45,16%), відповідно. Майже третина хворих 1 групи (10 чоловік – 33,33%) перенесли передньо-перетинково-верхівково-боковий ІМ, що було більшістю, ніж в інших групах. Циркулярне ураження найчастіше спостерігалось у 7 хворих (22,58%) 2 групи; Ураження задньої стінки ЛШ (ЗСЛШ) було у 9 чоловік (28,13%) 3 групи (табл. 3).

При виконанні МСКТ, крім діагностики НАЖХП, у хворих був визначений кальцієвий індекс (КІ) коронарних артерій, за показниками якого можна оцінити не тільки атерогенез в коронарних артеріях, а і подальший прогноз у пацієнтів.

Як відомо, кальцифікація стінки артерії відображує розвиток атеросклерозу та ніколи не

зустрічається в інтактних артеріях. Зазвичай, при визначенні КІ використовують модель Агатстона (Agatston), згідно якій,  $KI \geq 100$  УО – високий ризик розвитку і ускладнень ІХС [47]. Так, у одному із досліджень, яке проводилось на 400 безсимптомних добровольцях, було доведено, що стеатоз печінки є сильним незалежним предиктором підвищення КІ до 100 УО та вище [48]. В іншому дослідженні, яке проводилось на 295 безсимптомних особах, було виявлено, що НАЖХП пов'язана з помірним та високим ризиком розвитку ІХС, враховуючи  $KI > 100$  [49].

Для підтвердження або спростування таких даних в дослідженні був оцінений КІ, результати обстеження представлені в таблиці 4 та рисунку 1.

КІ, за даними МСКТ був достовірно вищий у пацієнтів з НАЖХП, як при значному зниженні скоротливої здатності міокарда:  $728,48 \pm 344,93$  в порівнянні з  $354,91 \pm 221,0$  ( $p < 0,0001$ ) так і при  $ФВ > 35\%$   $592,35 \pm 254,33$  в порівнянні з  $308,22 \pm 188,57$  ( $p < 0,0001$ ). Причому достовірної різниці КІ між хворими, як з НАЖХП: показники у пацієнтів із значним зниженням скоротливої функції ЛШ –  $728,48 \pm 344,93$  в порівнянні з

Таблиця 3

## Наявність інфаркту міокарда у хворих різних груп

	ПК з $ФВ \leq 35\%$		ПК з $ФВ > 35\%$	
	з НАЖХП	без НАЖХП	з НАЖХП	без НАЖХП
	1	2	3	4
Кількість інфарктів міокарда				
Один	20 (66,67%)	20 (64,52%)	23 (71,88%)	26 (86,67%)
Два	8 (26,67%)	9 (29,03%)	8 (25,0%)	4 (13,13%)
Три	1 (3,33%)	2 (6,45%)	1 (3,13%)	0
Чотири	1 (3,33%)	0	0	0
Локалізація інфарктів міокарда				
Передньо-перетинковий	2 (6,67%)	2 (6,45%)	8 (25,0%)	3 (10,0%)
Передньо-перетинково-верхівковий	11 (36,67%)	14 (45,16%)	12 (37,5%)	14 (46,67%)
Передньо-перетинково-верхівково-боковий	10 (33,33%)	7 (22,58%)	8 (25,0%)	7 (23,33%)
Циркулярний	3 (10,0%)	7 (22,58%)	1 (3,13%)	1 (3,33%)
Задній	8 (26,67%)	6 (19,35%)	9 (28,13%)	7 (23,33%)

Таблиця 4

## Показники кальцієвого індекса у групах пацієнтів

Показник	ПК з $ФВ \leq 35\%$ + НАЖХП (n=30)	ПК з $ФВ > 35\%$ + НАЖХП (n=32)	ПК з $ФВ \leq 35\%$ без НАЖХП (n=31)	ПК з $ФВ > 35\%$ без НАЖХП (n=30)
	1	2	3	4
КІ, УО	$728,48 \pm 344,93$	$592,35 \pm 254,33$ $P_{1,2} = 0,08$	$354,91 \pm 221,0$ $P_{1,3} < 0,0001$	$308,22 \pm 188,57$ $P_{2,4} < 0,0001$ $P_{3,4} = 0,38$

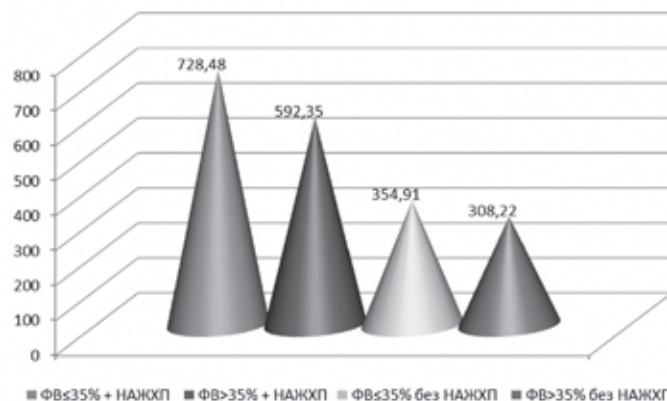


Рис. 1. Порівняння кальцієвого індекса у групах пацієнтів в залежності від ФВ та наявності НАЖХП

показниками  $592,35 \pm 254,33$  – у хворих з помірним зниженням ФВ ( $p=0,08$ ); так і при відсутності супутньої патології: показники у пацієнтів з  $ФВ \leq 35\%$  –  $354,91 \pm 221,0$  в порівнянні з показниками  $308,22 \pm 188,57$  у пацієнтів з  $ФВ > 35\%$  ( $p=0,38$ ).

Такі результати безперечно вказують на те, що НАЖХП здатна підвищувати КІ, особливо у пацієнтів із значним зниженням ФВ.

При порівнянні стану коронарного русла за даними КВГ (табл. 5) у хворих зі значним зниженням ФВ було виявлено, що 3-судинне ураження частіше зустрічалось у пацієнтів з НАЖХП – 19 осіб (63,33%) в порівнянні з хворими без НАЖХП 13 осіб (41,94%), з різницею 33,78%. Але дво-судинне та одно-судинне ураження частіше зафіксовано у хворих без НАЖХП ніж у хворих без залучення печінки з  $\Delta$  44,37% та 17,36%, відповідно. Хворих без значущого ураження коронарних судин у групі з ПІК та  $ФВ \leq 35\%$  виявлено не було.

Аналогічні показники зареєстровані у хворих з помірним порушенням гемодинаміки (табл. 6). 3-судинне ураження частіше зустрічається у

хворих з НАЖХП: 17 осіб (53,13%) в порівнянні з 13 особами (43,33%) без НАЖХП, різниця між ними склала 27,75%. Менш поширені ураження за даними дослідження властиві хворим без хвороби печінки: так 2-судинне було виявлено у 9 хворих (28,13%) в порівнянні з 10 хворими (33,33%) з НАЖХП та різницею між ними 15,6%. Що стосується 1-судинного ураження, то воно поширено, в обох групах, але на 6,25% частіше у групі хворих з ураженням печінки: 6 хворих (18,75%) при НАЖХП та 6 (20,0%) без супутньої патології. У 1 хворого без ураження печінки не було виявлено значущого стенозу коронарних артерій.

При порівнянні усіх груп (рис. 2), 3-судинне ураження частіше зустрічається при НАЖХП, особливо при  $ФВ \leq 35\%$ , а без супутньої патології майже на одному рівні. Проте 2-судинне ураження при НАЖХП реєструється рідше, ніж зі здоровою печінкою. Ураження 1 судини за даними дослідження зареєстровано приблизно з однаковою частотою, що у хворих при хворобі печінки і без неї.

Таблиця 5

Стан коронарного русла у хворих з  $ФВ \leq 35\%$  за даними рентген контрастної КВГ в залежності від супутньої НАЖХП

Показник	Хворі з НАЖХП (n=30)	Хворі без НАЖХП (n=31)	$\Delta$ , %
3-судинне ураження	19 (63,33%)	13 (41,94%)	33,78
2-судинне ураження або стовбура ЛКА	7 (23,33%)	13 (41,94%)	44,37
1-судинне ураження	4 (13,33%)	5 (16,13%)	17,36
Значущого ураження не виявлено	0	0	0

Таблиця 6

Стан коронарного русла у хворих з ПІК з  $ФВ > 35\%$  за даними рентген контрастної КВГ в залежності від супутньої НАЖХП

Показник	Хворі з НАЖХП (n=32)	Хворі без НАЖХП (n=30)	$\Delta$ , %
3-судинне ураження	17 (53,13%)	13 (43,33%)	27,75
2-судинне ураження або стовбура ЛКА	9 (28,13%)	10 (33,33%)	15,6
1-судинне ураження	6 (18,75%)	6 (20,0%)	6,25
Значущого ураження не виявлено	0	1 (3,33%)	

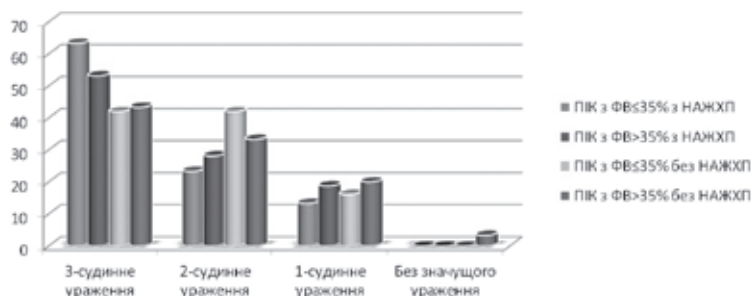


Рис. 2. Ураження коронарних судин в залежності від гемодинаміки та наявності НАЖХП за даними рентген контрастної КВГ



Не зважаючи на те, що зв'язок між тяжкістю уражень коронарних артерій за даними ангиографії і НАЖХП залишається спірним, посилаючись на літературу [49, 50], отримані результати збігаються з одним дослідженням, в якому взяли участь 542 пацієнти. В дослідженні було доведено, що наявність НАЖХП незалежно підвищує ризик для ІХС за даними КВГ, крім того, НАЖХП була значно частіше діагностована у пацієнтів, чим більше була тяжкість ІХС [51].

В іншому проспективному дослідженні за участю 80 пацієнтів, теж за допомогою ангиографії було доведено, що наявність НАЖХП асоціюється з більш тяжкою ІХС [52].

Таким чином, НАЖХП впливає на більш поширене атеросклеротичне ураження коронарних судин, що призводить до розвитку ІХС і в подальшому до значного погіршення гемодинаміки.

Аналіз локалізації атеросклеротичного ураження коронарного русла у групі з ПІК з ФВ $\leq$ 35% показав, що ствол лівої коронарної артерії (ЛКА) більше ніж у 2 рази ( $\Delta=51,63$ ) частіше був залучений у атеросклеротичний процес при неалкогольному пошкодженні печінки, ніж при інтактній печінці: 8 осіб (26,67%) в порівнянні з 4 особами (12,9%) (табл. 7). При НАЖХП також частіше уражається огинаюча гілка (ОГ) ЛКА – 22 хворих (73,33%) в порівнянні з 19 хворих (61,29%) з різницею 16,42%, та права коронарна артерія (ПКА) – 19 хворих (63,33%) в порівнянні

з 16 хворих (51,61%),  $\Delta=18,51\%$ . В діагональній гілці (ДГ) ЛКА значущий стеноз переважав у пацієнтів із здоровою печінкою 6 осіб (19,35%) в порівнянні з 5 осіб (16,66%),  $\Delta$  при цьому склала 13,9%.

У групі ПІК з ФВ $>$ 35% значимі атеросклеротичні ураження коронарного русла у всіх судинах також частіше виявлялися у хворих з НАЖХП (табл. 8), причому, ураження ДГ ЛКА у хворих без НАЖХП виявлено не було у порівнянні з хворими із залученням печінки, де ураження було зафіксовано у 2 хворих (6,25%). Більше всього у досліджуваних з помірним порушенням гемодинаміки зустрічалась ураження ПМШГ ЛКА. Так у пацієнтів з НАЖХП значущий атеросклеротичний стеноз судини був виявлений у 29 осіб (90,63%), а у хворих без патології печінки (з невеликою різницею 4,37%) – у 26 осіб (86,67%). Досить часто зустрічалось ураження ОГ ЛКА: у хворих з НАЖХП – 20 осіб (62,5%), дещо рідше – у пацієнтів без НАЖХП – 16 осіб (53,33%), різниця між ними склала 14,67%; та ПКА: 20 осіб (62,5%) серед хворих із захворюванням печінки і 17 осіб (56,67%) без НАЖХП ( $\Delta=9,33\%$ ).

Найбільша різниця була виявлена в кількості значимих стенозів у стволі ЛКА – 4 хворих (13,33%) із групи без НАЖХП в порівнянні з 6 хворих (18,75%) з неалкогольним пошкодженням печінки. Різниця між ними – 28,91%.

Таблиця 7

**Локалізація атеросклеротичного ураження коронарного русла у хворих з ПІК з ФВ $\leq$ 35% в залежності від наявності НАЖХП**

Показник	Хворі з НАЖХП (n=30)	Хворі без НАЖХП (n=31)	$\Delta$ , %
Ствол ЛКА (ЛКА)	8 (26,67%)	4 (12,9%)	51,63
Передня міжшлуночкова гілка (ПМШГ) ЛКА	29 (96,66%)	30 (96,77%)	0,11
Діагональна гілка (ДГ) ЛКА	5 (16,66%)	6 (19,35%)	13,9
Огинаюча гілка (ОГ) ЛКА	22 (73,33%)	19 (61,29%)	16,42
Права коронарна артерія (ПКА)	19 (63,33%)	16 (51,61%)	18,51

Таблиця 8

**Локалізація атеросклеротичного ураження коронарного русла у хворих з ПІК з ФВ $>$ 35% в залежності від наявності НАЖХП**

Показник	Хворі з НАЖХП (n=32)	Хворі без НАЖХП (n=30)	$\Delta$ , %
Ствол ЛКА (ЛКА)	6 (18,75%)	4 (13,33%)	28,91
Передня міжшлуночкова гілка (ПМШГ) ЛКА	29 (90,63%)	26 (86,67%)	4,37
Діагональна гілка (ДГ) ЛКА	2 (6,25%)	0	-
Огинаюча гілка (ОГ) ЛКА	20 (62,5%)	16 (53,33%)	14,67
Права коронарна артерія (ПКА)	20 (62,5%)	17 (56,67%)	9,33

## Висновки

При порівнянні усіх груп, за даними рентгенконтрастної КВГ, найчастіше значима атеросклеротичний стеноз реєструвався у ПМШГ ЛКА (рис. 3), дещо більше у хворих з ПІК з ФВ $\leq$ 35%. Приблизно однакова кількість атеросклеротичного ураження зафіксована у ОГ ЛКА та ПКА, причому найбільше була уражена ОГ ЛКА у хворих з ПІК з ФВ $\leq$ 35% при НАЖХП. У цих же хворих найчастіше фіксувався значимий стеноз ствола ЛКА в порівнянні з усіма іншими групами. Цікаво, що розвиток атеросклерозу у стволі менш усього виявлявся у пацієнтів без пошкодження печінки, як у пацієнтів з помірним так і значним зниженням скоротливої функції міокарду. Менше всього було зареєстровано значиме ураження ДГ ЛКА, особливо у хворих із помірним зниженням ФВ, а у осіб без НАЖХП зовсім не було виявлено.

Таким чином, НАЖХП здатна впливати на розвиток атеросклеротичного процесу, що призводить до значущого стенозу коронарних артерій. При цьому частіше уражається ствол та ОГ ЛКА, ПКА, до значного порушення гемодинаміки.

НАЖХП здатна впливати на підвищення КІ: при значному зниженні скоротливої здатності міокарда КІ складає  $728,48 \pm 344,93$  у пацієнтів з НАЖХП, в порівнянні з показниками  $354,91 \pm 221,0$  у пацієнтів без НАЖХП; і при помірному зниженні ФВ КІ складає  $592,35 \pm 254,33$  у пацієнтів з НАЖХП, в порівнянні з КІ  $308,22 \pm 188,57$  у пацієнтів без НАЖХП ( $p < 0,0001$  в обох випадках).

У хворих з НАЖХП відмічається більш значуще атеросклеротичне ураження коронарних артерій: при значному зниженні ФВ 3-судинне ураження на 33,78% частіше зустрічалось у пацієнтів з НАЖХП ніж без НАЖХП, а при помірному зниженні скоротливої здатності міокарда ця різниця складає 27,75%.

У хворих з НАЖХП частіше уражається ствол і огинаюча гілка лівої коронарної артерії та права коронарна артерія. Ураження міжшлуночкової та діагональної гілок лівої коронарної артерії не залежать від наявності НАЖХП.

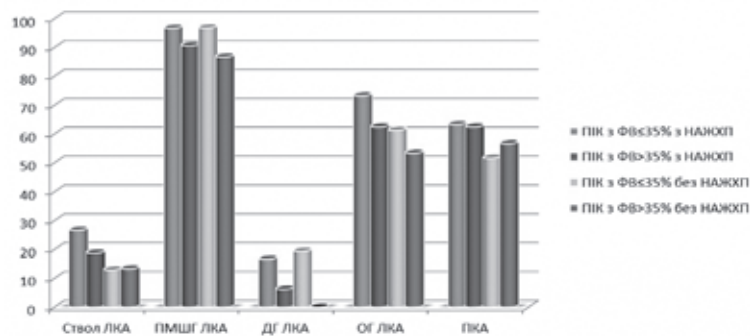


Рис. 2. Ураження коронарних судин в залежності від гемодинаміки та наявності НАЖХП за даними рентген контрастної КВГ

## Список літератури

1. Настанова з кардіології // За ред. В.М. Коваленка. – К.: МОРІОН. – С. 654
2. Burch G.E., Tsui C.Y., Harb J.M. Ischemic cardiomyopathy. //Am Heart J. 1972 Mar; 83 (3) :340–50
3. Hare J.M. The dilated, restrictive, and infiltrative cardiomyopathies. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, eds. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011: chap 68.
4. Wexler R.K., Elton T., Pleister A., Feldman D. Cardiomyopathy: An overview. Am Fam Physician. 2009; 79: 778–784.
5. Anversa P., Sonnenblick E.H. Ischemic cardiomyopathy: pathophysiologic mechanisms. Prog Cardiovasc Dis. 1990 Jul-Aug; 33 (1): 49–70.
6. Anversa P., Kajstura J., Cheng W., Li B., Sonnenblick E.H., Li P. Pathogenetic mechanisms of ischemic cardiomyopathy. Cardiologia. 1995 Dec;40 (12 Suppl 1): 71–3.
7. Felker G.M., Shaw L.K., O'Connor. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. CMJ Am Coll Cardiol. 2002; 39 (2): 210.
8. Hunt S.A., Abraham W.T., Chin M.H., et al. ACC/AHA 2005 Guidelines Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. Circulation. 2005;112: e154–e235.
9. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G., et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur Heart J. 2008; 29: 2388–2442.
10. Hare J.M., Zipes D.P., Libby P., Bonow R.O., Braunwald E., eds. The dilated, restrictive, and infiltrative

- cardiomyopathies. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 8th ed. Philadelphia, Pa; Saunders Elsevier; 2007: chap 64.
11. Brea A., Mosquera D., Martín E., et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Associated with Carotid Atherosclerosis: A Case-Control Study/ Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, Vol. 25, No. 5, 2005, pp. 1045–1050. doi:10.1161/01.ATV.0000160613.57985.18
  12. Tsai C. H., Li T. C., Lin C. C. Metabolic Syndrome as a Risk Factor for Nonalcoholic Fatty Liver Disease/ Southern Medical Journal, Vol. 101, No. 9, 2008, pp. 900–905. doi:10.1097/SMJ.0b013e31817e8af9
  13. Ioannou G. N., Weiss N. S., Boyko E. J., et al. Elevated Serum Alanine Aminotransferase Activity and Calculated Risk of Coronary Heart Disease in the United States/ Hepatology, Vol. 43, No. 5, 2006, pp. 1145–1151. doi:10.1002/hep.21171
  14. Ugur A., Sedat T., Serhat B., et al. Association between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Coronary Artery Disease / Coronary Artery Disease, Vol. 18, No. 6, 2007, pp. 433–436. doi:10.1097/MCA.0b013e3282583c0d
  15. Pacifico L., Cantisani V., Ricci P., et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Carotid Atherosclerosis in Children/ Pediatric Research, Vol. 63, No. 4, 2008, pp. 423–427. doi:10.1203/PDR.0b013e318165b8e7
  16. Ong J.P., Pitts A., Younossi Z.M. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2008; 49: 608–612
  17. Dowman J.K., Tomlinson J.W., Newsome P.N. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. QJM. 2010; 103: 71–83
  18. Shifflet A., Wu G.Y. Non-alcoholic steatohepatitis: an overview. J Formos Med Assoc. 2009;108: 4–12.
  19. Argo C.K., Caldwell S.H. Epidemiology and natural history of non-alcoholic steatohepatitis. Clin Liver Dis. 2009;13: 511–531.
  20. Bellentani S., Scaglioni F., Marino M., Bedogni G. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. Dig Dis. 2010; 28: 155–161
  21. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. N. Engl. J. Med. 2002; 346: 1221–1231. doi: 10.1056/NEJMra011775.
  22. Radu C., Grigorescu M., Crisan D., Lupsor M., Constantin D., Dina L. Prevalence and associated risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in hospitalized patients. J Gastrointest Liver Dis. 2008; 17: 255–260.
  23. Mc. Cullough A.J. The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. Clin.LiverDis. 2004; 8:521–533. doi: 10.1016/j.cld.2004.04.004.
  24. Perseghin G., Lattuada G., de Cobelli F., Ntali G., Esposito A., Burska A., Belloni E., Canu T., Ragona F., Scifo P., et al. Serum resistin and hepatic fat content in nondiabetic individuals. J. Clin. Endocrinol.Metab. 2006; 91: 5122–5125. doi: 10.1210/jc.2006–1368.
  25. Долженко М. М., Базилевич А. Я., Волошенко І. О., Конопляник Л. І., Лимар В. Ю. Констиляція ішемічної хвороби серця і неалкогольної жирової хвороби печінки: питання патогенезу. Новини медицини і фармації. Тема номера: Кардіологія. – № 368. – 2011. – С. 36–40.
  26. Долженко М. Н. Липидный дистресс-синдром, или Новое – это хорошо забытое старое? // Мистецтво лікування. – 2006. – № 7 (33). – С. 28–31.
  27. Савельев В. С. Липидный дистресс-синдром в хирургии // Вестн. Рос. воен.-мед. академии. – 1999. – № 1. – С. 36–39
  28. Hamaguchi M., Kojima T., Takeda N., et al. The metabolic syndrome as a predictor of non-alcoholic fatty liver disease. Ann Intern Med. 2005; 143: 722–728.
  29. Kotronen A., Yki-Järvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008; 28: 27–38
  30. Yi Wang, Yu Yuan Li. Association between metabolic syndrome and the development of non-alcoholic fatty liver disease. ExpTherMed. 2013 July; 6 (1): 77–84.
  31. Masahide Hamaguchi, Noriyuki Takeda, Takao Kojima, Akihiro Ohbora, Takahiro Kato, Hiroshi Sarui, Michiaki Fukui, Chisato Nagata, Jun Takeda. Identification of individuals with non-alcoholic fatty liver disease by the diagnostic criteria for the metabolic syndrome. World J Gastroenterol. 2012 April 7; 18(13): 1508–1516. Published online 2012 April 7. doi: 10.3748/wjg.v18.i13.1508.
  32. Akahoshi M., Amasaki Y., Soda M., Tominaga T., Ichimaru S., Nakashima E., Seto S., Yano K. Correlation between fatty liver and coronary risk factors: A population study of elderly men and women in Nagasaki, Japan. Hypertens. Res. 2001; 24:337–343. doi: 10.1291/hypres.24.337
  33. Anstee Q.M., Targher G., Day C.P. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2013; 10:330–344. doi: 10.1038/nrgastro.2013.41.
  34. Malik S., Wong N.D., Franklin S.S., Kamath T.V., L'Italien G.J., Pio J.R., Williams G.R. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. Circulation. 2004; 110:1245–1250. doi: 10.1161/01.CIR.0000140677.20606.0E
  35. Bugianesi E., Gastaldelli A. Hepatic and cardiac steatosis: Are they coupled? HeartFail. Clin. 2012; 8:663–670. doi: 10.1016/j.hfc.2012.06.010.
  36. Gastaldelli A., Kozakova M., Hojlund K., Flyvbjerg A., Favuzzi A., Mitrakou A., Balkau B. Fatty liver is associated with insulin resistance, risk of coronary heart disease, and early atherosclerosis in a large European population. Hepatology. 2009;49:1537–1544. doi: 10.1002/hep.22845
  37. Chen C.H., Nien C.K. Association between nonalcoholic fatty liver disease and coronary artery calcification. Dig Dis Sci 2010; 55: 1752–1760
  38. Akabame S., Hamaguchi M. Evaluation of vulnerable coronary plaques and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) by 64-detector multislice computed tomography (MSCT). Circ J 2008; 72: 618–625.
  39. Chalasani N., Deeg M.A., Crabb D.W. Systemic levels of lipid peroxidation and its metabolic and dietary correlates in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Am J Gastroenterol 2004; 99: 1497–1502.
  40. Targher G., Chonchol M. Nonalcoholic fatty liver disease as a contributor to hypercoagulation and thrombophilia in the metabolic syndrome. Semin Thromb Hemost 2009; 35: 277–287.
  41. Qasim A., Mehta N.N. Adipokines, insulin resistance, and coronary artery calcification. J Am Coll Cardiol 2008; 52: 231–236.
  42. Долженко М. М., Руденко А. В., Руденко А. С., Шараєвський О. А., Базилевич Я. А. Особливості стану коронарного кровообігу у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні із неалкогольною жировою хворобою печінки. Ліки України. – 2011. – № 4. – С. 40–44.

43. Assy N., Djibre A., Farah R., Grosovski M., Marmor A. Presence of coronary plaques in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Radiology*. 2010; 254: 393–400. doi: 10.1148/radiol.09090769.
44. Долженко М. М., Базилевич А. Я., Носенко Н. М. Вплив неалкогольної жирової хвороби печінки на перебіг ішемічної хвороби серця за даними дворічного спостереження. *УКЖ*. – 2011. – № 4
45. Fleisher Lee A. et al. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116. – p. e418 – e500.
46. Scanlon P. J., Faxon J. P., Audet A. M., et al. ACC/AHA Guidelines for Coronary Angiography: Executive Summary and Recommendations // *Circulation*. – 1999. – Vol. 99. – p. 2345–57.
47. Kim D., Choi S.Y., Park E.H. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery calcification. *Hepatology*. 2012 Aug; 56 (2): 605–13. doi: 10.1002/hep.25593.
48. Chhabra R., O’Keefe J.H. Association of coronary artery calcification with hepatic steatosis in asymptomatic individuals. Chhabra R, O’Keefe JH, Patil H, O’Keefe E, Thompson RC, Ansari S, Kennedy KF, Lee LW, Helzberg JH. *Mayo Clin Proc*. 2013 Nov;88(11):1259–65. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.06.025.
49. Chen C.H., Nien C.K., Yang C.C., Yeh Y.H. Association between nonalcoholic fatty liver disease and coronary artery calcification. *Dig Dis Sci*. 2010 Jun;55(6):1752–60. doi: 10.1007/s10620-009-0935-9.
50. Gensini G.G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1983; 51: 606.
51. Sun L., Lü S.Z. Association between non-alcoholic fatty liver disease and coronary artery disease severity. *Chin Med J (Engl)*. 2011 Mar;124 (6):867–72.
52. Alper A.T, Hasdemir H., Sahin S., Ontürk E., Akyol A., Nurkalem Z., et al. The relationship between nonalcoholic fatty liver disease and the severity of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2008; 36: 376–381.

Стаття надійшла до редакції: 24.01.2014 р.

*М. Н. Долженко, Л. И. Конопляник, Ю. И. Лымарь, А. Я. Базилевич*  
 НМАПО імені П. Л. Шупика  
 ЛДМУ ім. Данила Галицького

## ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ КОРОНАРНОГО РУСЛА У БОЛЬНЫХ С ПОСТИНФАРКТНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ ПО ДАННЫМ МУЛЬТИСПИРАЛЬНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ И КОРОНАРОВЕНТРИКУЛОГРАФИИ

**Цель исследования:** изучить особенности состояния коронарного русла у больных с постинфарктной ишемической кардиомиопатией в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) и коронаровентрикулографии (КВГ).

**Материал и методы.** Ретроспективно проанализированы результаты КВГ больных с постинфарктной ишемической кардиомиопатией (ПИК), которые готовились на операцию аорто-коронарного шунтирования. Рентгенконтрастную КВГ выполняли по стандартной методике; гемодинамически значимым считали стенозирование коронарной артерии или одной из ее основных ветвей на 50% и более в 2 ортогональных проекциях.

По данным ЭХО-кардиографии больные были разделены на 2 большие группы. К первой группе были отнесены пациенты со значительным нарушением гемодинамики (ФИ $\leq$ 35%) – 61 пациент. Ко второй группе были отобраны больные с умеренным нарушением гемодинамики (ФИ $>$ 35%) – 62 человека. Всем больным до оперативного вмешательства была выполнена МСКТ, для количественной оценки степени кальциноза коронарных артерий и диагностики неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП).

**Результаты.** НАЖБП способна влиять на повышение кальциевого индекса (КИ): при значительном снижении сократительной способности миокарда КИ составляет 728,48 $\pm$ 344,93 у пациентов с НАЖБП, по сравнению с показателями 354,91 $\pm$ 221,0 у пациентов без НАЖБП; при умеренном снижении ФВ КИ составляет 592,35 $\pm$ 254,33 у пациентов с НАЖБП, по сравнению с КИ 308,22 $\pm$ 188,57 у пациентов без НАЖБП (p $<$ 0,0001 в обоих случаях).

**Выводы.** У больных с НАЖБП отмечается более значимое атеросклеротическое поражение коронарных артерий: при значительном снижении ФВ 3-сосудистое поражение на 33,78% чаще встречалось у пациентов с НАЖБП чем без НАЖБП, а при умеренном снижении сократительной способности миокарда эта разница составляет 27,75%.

У больных с НАЖБП чаще поражается ствол и огибающая ветвь левой коронарной артерии и правая коронарная артерия. Поражение межжелудочковой и диагональной ветвей левой коронарной артерии не зависят от наличия НАЖХП.

**Ключевые слова:** постинфарктная ишемическая кардиомиопатия, неалкогольная жировая болезнь печени, мультиспиральная компьютерная томография

*M. N. Dolzenko, L. I. Konoplyanik, Y. I. Limar, A. Y. Bazilevich*

*NMAPE named after P. L. Shupyk*

*LDMU named after Danila Galitsky*

## PECULIARITIES OF CORONARY BED STATUS IN PATIENTS WITH POSTINFARCTION ISCHEMIC CARDIOMYOPATHY IN A COMBINATION WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE ACCORDING TO THE MULTISLICE COMPUTED TOMOGRAPHY AND CARDIAC VENTRICULOGRAPHY

**Objective:** to study features of the condition of coronary vessels in patients with postinfarction ischemic cardiomyopathy in combination with non-alcoholic fatty liver disease according to the multislice computed tomography (MSCT) and cardiac ventriculography (CVG).

**Material and methods.** Retrospectively we analyzed the results of CVG of patients with postinfarction ischemic cardiomyopathy (PIC), which were undergone for coronary artery bypass grafting surgery. Radiopaque CVG was performed according to standard procedures; coronary artery or one of its branches stenosis was considered hemodynamically significant as it was 50% and more in two orthogonal planes.

According to echocardiography, patients were divided into 2 groups. The first group included patients with significant disturbance of hemodynamics ( $EF \leq 35\%$ ) – 61 patient. The second group were selected patients with moderate hemodynamic disturbances ( $EF > 35\%$ ) – 62 subjects. All patients prior to surgery was performed MSCT for quantifying the degree of calcification of the coronary arteries and diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD).

**Results.** NAFLD is able to influence the increase of calcium index (CI): at a significant reduction of myocardial contractility CI is  $728,48 \pm 344,93$  in patients with NAFLD, as compared with the  $354,91 \pm 221,0$  in patients without NAFLD; and with a moderate reduction of EF CI is  $592,35 \pm 254,33$  in patients with NAFLD, compared to  $308,22 \pm 188,57$  CI patients without NAFLD ( $p < 0,0001$  in both cases).

**Conclusion.** Patients with NAFLD noted a significant atherosclerotic coronary artery disease: a significant decrease in EF 3-vessel damage by 3378% more frequent in patients with NAFLD than those without NAFLD, and with a moderate reduction of myocardial contractility, the difference is 27,75%. In patients with NAFLD the trunk and circumflex branch of the left coronary artery and the right coronary artery are more often affected. The damage of the interventricular and diagonal branches of the left coronary artery is not correlated with presence of dependent on the availability NAFLD.

**Keywords:** post-infarction ischemic cardiomyopathy, non-alcoholic fatty liver disease, multislice computed tomography.

*В. Ф. Орловський, М. А. Гордіна*

*Сумський державний університет, медичний інститут, м. Суми*

## ВПЛИВ КОРЕКЦІЇ ГІПОВІТАМІНОЗУ D НА ПЕРЕБІГ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ У ПОЄДНАННІ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

**Мета дослідження:** Дослідити взаємозв'язок гіповітамінозу D у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) у поєднанні з метаболічним синдромом (МС) із ступенем інсулінорезистентності (ІР) та маркерами запалення та оцінити ефективність корекції препаратом вітаміну D3.

**Матеріал і методи.** У дослідження включено 135 хворих на ІХС стабільну стенокардію напруги II–III функціонального класу (ФК) (середній вік  $64,7 \pm 0,97$  років). Обстежені пацієнти були розподілені на дві групи в залежності від наявності МС – з ізолюваним перебігом ІХС (I група, 70 хворих) та ІХС в поєднанні з МС (II група, 65 хворих). Хворі обох груп отримували базисну терапію, яка включала в себе: антикоагулянти, статини,  $\beta$ -блокатори, інгібітори АПФ та антиангінальні засоби. Обстежені пацієнти були розподілені на підгрупи: 30 хворих на ізолювану ІХС (I D(+)) та 33 пацієнти із ІХС та МС (II D(+)), які отримували у доповнення до базисної терапії холекальциферол 2000 МО на добу впродовж 6 місяців перорально. Дослідження параметрів, що вивчались відбувалось при надходженні хворих в стаціонар, через 3 та 6 місяців від початку лікування.

**Результати.** Дефіцит та недостатність вітаміну D мали 91,9% хворих на ІХС, з них 100% пацієнтів з ІХС та МС. Рівень вітаміну D у коморбідних пацієнтів був достовірно нижчим порівняно з пацієнтами з ізолюваним перебігом ІХС ( $43,8 \pm 1,82$  проти  $60,1 \pm 2,17$  відповідно) нмоль/л ( $p < 0,001$ ).

У коморбідних хворих виявлено більш тісний зворотній кореляційний зв'язок між концентрацією 25(OH)D та компонентами МС – ІМТ, КЦЖ, концентрацією глюкози натще, рівнями ТГ та базального інсуліну, індексом ІР НОМА-ІR, рівнем САТ та достовірний тісний прямий кореляційний зв'язок з показником ЛПВЩ, порівняно з пацієнтами з ізолюваним перебігом ІХС

**Висновки.** Корекція гіповітамінозу D холекальциферолом впродовж 6 місяців на фоні базисної терапії ІХС сприяло вірогідному зменшенню показників інсулінорезистентності за індексами НОМА-ІR та QUСKІ, вмісту СРБ та цитокінів – фактору некрозу пухлин- $\alpha$  і ІЛ-6, а також зареєстровано достовірне збільшення показників толерантності до фізичного навантаження за тестом 6-хвилинної ходи та велергометрії, порівняно з хворими, у яких гіповітаміноз D не корегувався ( $p < 0,05$ ).

**Ключові слова:** холекальциферол, ФНО- $\alpha$ , ІЛ-6, СРБ, НОМА-ІR, QUСKІ, 25(OH)D.

Дослідження останніх десятиріч довели наявність «некальцевмічних» ефектів VD та пов'язують розвиток чисельних захворювань з гіповітамінозом D, зокрема серцево-судинну патологію, метаболічний синдром (МС) та цукровий діабет (ЦД) 2 типу [15]. Масштабні проспективні дослідження встановили наявність негативного зворотного зв'язку між концентрацією VD у плазмі крові та ризиком розвитку серцево-судинних захворювань, кардіоваскулярною смертністю [5, 8], ЦД 2 типу [10] та МС [13].

Основні патогенетичні механізми впливу гормону VD – кальцитріолу на фізіологію серцево-судинної системи включають: інгібування проліферації гладеньких м'язів судин, пригнічення кальцифікації судин, зниження виробництва прозапальних цитокінів та збільшення протизапальних, пригнічення активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи завдяки зниженню експресії гену реніну, підвищення чутливості периферичних тканин до інсуліну за рахунок нормалізації кальцієвого обміну в

мембранах клітин, а також збільшення експресії рецепторів до інсуліну та регуляцію секреції інсуліну клітинами підшлункової залози шляхом активації транскрипції гену рецептора інсуліну [12].

Також VD має протизапальні властивості та потенційно може регулювати продукцію прозапальних цитокінів. VD зменшує продукцію прозапальних цитокінів інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), ІЛ-12, фактору некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) та збільшує синтез протизапального ІЛ-10, за рахунок зменшення активності ядерного фактору NF- $\kappa$ B [9]. У звітах крупномасштабних епідеміологічних досліджень показаний зворотній зв'язок між вмістом 25(OH)D плазми крові з одного боку та концентрацією С-реактивного білку (СРБ), ІЛ-6 та ФНП- $\alpha$  з другого [1, 2, 5, 9, 14].

Експериментальні дослідження показують позитивний вплив корекції гіповітамінозу D на зниження ІР та показників субклінічного запалення [1, 3, 14].

**Мета дослідження:** Дослідити взаємозв'язок

гіповітамінозу D у хворих на ІХС у поєднанні з МС із ступенем ІР та маркерами запалення та оцінити ефективність корекції препаратом вітаміну D3.

### Матеріали та методи

У дослідження включено 135 хворих на ІХС стабільну стенокардію напруги II–III ФК (середній вік  $64,7 \pm 0,97$  років), серед них 54 жінки (40%). Обстежені пацієнти були розподілені на дві групи в залежності від наявності МС – з ізольованим перебігом ІХС (I група, 70 хворих) та ІХС в поєднанні з МС (II група, 65 хворих). Хворі обох груп отримували базисну терапію, яка включала в себе: антикоагулянти, статини,  $\beta$ -блокатори, інгібітори АПФ та антиангінальні засоби. Обстежені пацієнти були розподілені на підгрупи: 30 хворих на ізольовану ІХС (I D(+)) та 33 пацієнти із ІХС та МС (II D(+)), які отримували у доповнення до базисної терапії холекальциферол 2000 МО на добу впродовж 6 місяців перорально. Розподіл на підгрупи відбувався методом стратифікованої рандомізації. Дослідження параметрів, що вивчались відбувалось при надходженні хворих в стаціонар, через 3 та 6 місяців від початку лікування. Групу порівняння склали 24 практично здорові особи.

Діагноз ІХС встановлювали відповідно до рекомендацій ВОЗ та Європейського товариства кардіологів (2003). МС діагностовано за критеріями Міжнародної діабетичної федерації (International Diabetes Federation, IDF, 2005). У дослідження не включали пацієнтів, які на протязі останніх 6 місяців приймали препарати вітаміну D2, D3 та мультивітамінні препарати, що містили ці вітаміни, пацієнтів із захворюваннями органів шлунково-кишкового тракту з синдромом мальабсорбції жирів, гострими та хронічними захворювання печінки інфекційного, токсичного та аутоімунного генезу, хронічною нирковою недостатністю, нефротичним синдромом, сечокам'яною хворобою та первинним гіперпаратиреозом. Також із дослідження були виключені пацієнти з ЦД 1 типу та ЦД 2 типу, що приймали цукрознижувальні препарати. У всіх пацієнтів була отримана згода на збір та обробку персональних даних у науковому дослідженні.

Вміст VD у плазмі крові визначали за концентрацією 25(OH)D, за допомогою наборів реагентів 25-OH Vitamin D Immunodiagnosics Systems Limited (UK) методом імуоферментного аналізу згідно методики виробника. Залежно від концентрації 25(OH)D розрізняли наступні стани: оптимальний –  $\geq 90$ –100 нмоль/л, нормальний – 75–90 нмоль/л, недостатність – 50–75 нмоль/л, дефіцит – нижче 50 нмоль/л [4].

Вміст цитокінів у сироватці крові – ФНП-а, ІЛ-6 та СРБ визначали імуоферментними методами з використанням стандартних наборів

ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ» м. Новосибірськ (Росія), базальний інсулін – методом імуоферментного аналізу з використанням наборів реагентів DRG (США).

ІР розраховували за допомогою індексу НОМА-ІР, при показнику вище 2,77 од. констатували наявність ІР [7]. Чутливість до інсуліну розраховували за QUSKI індексом, що має широкий діапазон нормальних значень – від 0,45 до 0,3, причому чим менше значення, тим більш виражена ІР [6].

Отримані результати обробляли статистично з використанням критерію Стьюдента, кореляційного аналізу за Пірсоном, за допомогою комп'ютерної програми «Microsoft Excel».

### Результати та їх обговорення

За результатами відбіркового періоду, при обстеженні 135 хворих із ІХС ССН II-III ФК установлено, що гіповітаміноз D спостерігався у 91,9% обстежених хворих, нормальний рівень мали 7,4% та оптимальний 0,7%. Серед субнормальних значень превалювала недостатність VD у 51,9%, дефіцит був діагностований у 40% пацієнтів. Тяжка форма дефіциту VD, що діагностується при показнику 25(OH)D нижче за 25 нмоль/л, була виявлена у 4,4% пацієнтів.

Клінічні, антропометричні та біохімічні показники обстежених пацієнтів представлені в таблиці 1.

Встановлено, що пацієнти з поєднаною патологією – ІХС асоційованою з МС, мали достовірно нижчу концентрацію VD, ніж представники групи з ізольованим перебігом ІХС ( $p < 0,001$ ). Середня концентрація 25(OH)D у пацієнтів I групи була на рівні діапазону недостатності ( $60,1 \pm 2,17$ ) нмоль/л, II групи – відповідала межах дефіциту ( $43,8 \pm 1,82$ ) нмоль/л. Дефіцит та недостатність VD спостерігались у 100% коморбідних хворих з МС та у 84,3% пацієнтів із ізольованим перебігом ІХС.

Пацієнти II групи мали достовірно більший індекс маси тіла (ІМТ), коефіцієнт централізації жиру (КЦЖ), вищу концентрацію глюкози та інсуліну натще, вищий індекс ІР НОМА-ІР ( $p < 0,001$ ), нижчий показник індексу QUSKI, вищий рівень загального холестерину, тригліцеридів (ТГ), нижчий рівень ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), ніж пацієнти з ізольованим перебігом ІХС та представники групи порівняння. Хворі обох груп не відрізнялись за віком та за показником систолічного артеріального тиску (САТО ( $p > 0,05$ )). Перебіг ІХС асоційованої з МС характеризується ознаками прозапальної активності: рівень сироваткового СРБ у коморбідних хворих був вірогідно вище порівняно з представниками I групи та групи порівняння ( $p < 0,001$ ), концентрація прозапальних цитокінів (ФНП-а та ІЛ-6) у пацієнтів з ІХС та МС були достовір-

Таблиця 1

## Клініко-антропометрична та біохімічна характеристика груп хворих на ІХС

Показник	Група порівняння (n=24)	I група пацієнти з ІХС (n=70)	II група пацієнти з ІХС та МС (n=65)
Вік (роки)	56,6±0,97	64,5±1,38 <sup>#</sup>	64,9±1,38 <sup>#</sup>
25(ОН)D (нмоль/л)	61,2±3,28	60,1±2,17	43,8±1,82 <sup>*#</sup>
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	23,2±0,54	29,6±0,62	33,6±0,55 <sup>*</sup>
КЦЖ (ОТ/ОС)	0,87±0,014	0,88±0,015	1,01±0,014 <sup>*#</sup>
Глюкоза (ммоль/л)	4,6±0,12	4,6±0,07	5,5±0,12 <sup>*#</sup>
Загальний ХС (ммоль/л)	4,3±0,09	4,7±0,09 <sup>#</sup>	5,3±0,17 <sup>*#</sup>
ТГ (ммоль/л)	1,4±0,05	1,4±0,07	2,4±0,09 <sup>*#</sup>
ЛПВЩ (ммоль/л)	1,4±0,04	1,3±0,04	0,9±0,02 <sup>*#</sup>
САТ (мм.рт.ст)	122,7±1,99	148,4±2,55 <sup>#</sup>	154,4±2,76 <sup>#</sup>
ДАТ (мм.рт.ст)	78,1±1,44	88,8±1,3 <sup>#</sup>	92,7±1,38 <sup>#</sup>
Інсулін (мкОд/мл)	13,5±0,34	17,9±0,85 <sup>#</sup>	27,8±0,85 <sup>*#</sup>
НОМА-ІR (од.)	2,7±0,06	3,5±0,18 <sup>#</sup>	6,8±0,27 <sup>*#</sup>
QUСKІ (од.)	0,33±0,001	0,32±0,004 <sup>#</sup>	0,29±0,001 <sup>*#</sup>
СРБ, мг/л	2,5±0,22	4,9±0,43 <sup>#</sup>	8,6±0,36 <sup>*#</sup>
ФНП-α, пг/мл	2,1±1,16	5,5±1,13 <sup>#</sup>	9,7±1,53 <sup>*#</sup>
ІЛ-6, пг/мл	1,6±1,14	5,3±1,35 <sup>#</sup>	12,0±2,29 <sup>*#</sup>

Примітки: \* – вірогідність відмінності ( $p < 0,05$ ) між групами хворих;

# – вірогідність відмінності ( $p < 0,05$ ) з групою порівняння.

но вище порівняно з хворими на ізольовану ІХС та представниками групи порівняння ( $p < 0,05$ ), причому середня концентрація ФНП-α та вміст ІЛ-6 були вищими приблизно в 2 рази порівняно з пацієнтами I групи.

У пацієнтів з ізольованим перебігом ІХС та у поєднанні з МС встановлений достовірний зворотній кореляційний зв'язок між вмістом 25(ОН)D та ІМТ ( $r_1 = -0,73$ ,  $r_2 = -0,62$ ,  $p < 0,001$ ), КЦЖ ( $r_1 = -0,28$ ,  $r_2 = -0,33$ ,  $p < 0,05$ ), базальною концентрацією інсуліну ( $r_1 = -0,76$ ,  $r_2 = -0,81$ ,  $p < 0,001$ ), індексом ІR НОМА-ІR ( $r_1 = -0,72$ ,  $r_2 = -0,75$ ;  $p < 0,001$ ) та достовірний прямий кореляційний зв'язок із індексом чутливості до інсуліну QUСKІ ( $r_1 = 0,64$ ,  $r_2 = 0,78$ ;  $p < 0,001$ ). Пацієнти з асоційованим перебігом ІХС та МС мали більш тісний кореляційний зв'язок показників вуглеводного обміну з рівнем VD.

Пацієнти як II групи, так і хворі на ізольовану ІХС мали тісний кореляційний зв'язок між вмістом СРБ та рівнем VD ( $r_1 = -0,58$ ,  $r_2 = -0,61$  відповідно;  $p_1, 2 < 0,001$ ). Встановлено, що пацієнти II групи з асоційованим перебігом ІХС та МС, мали тісніший зворотній кореляційний зв'язок між рівнями цитокінів та вмістом 25(ОН)D ( $r_2$ (ІЛ-6) =  $-0,62$  проти  $r_1$ (ІЛ-6) =  $-0,38$  та  $r_2$ (ФНП-α) =  $-0,47$  проти  $r_1$ (ФНП-α) =  $-0,33$  відповідно;  $p < 0,001$ ).

Аналіз вмісту 25(ОН)D залежно від ІМТ, який показав, що пацієнти з нормальною масою тіла (НМТ) мали достовірно вищу концентрацію VD на рівні (74,9±3,19) нмоль/л порівняно з хворими з ожирінням та зайвою масою тіла (ЗМТ)

(60,5±1,99) нмоль/л ( $p < 0,001$ ). Вміст VD, що відповідав рівню дефіциту, а саме (43,1±1,63) нмоль/л, діагностувався у пацієнтів із ожирінням та був достовірно нижчим порівняно з тим, що мали хворі з ЗМТ ( $p < 0,001$ ). Отримані результати підтверджують той факт, що у пацієнтів із ожирінням знижена біодоступності VD, який кумулюється в жировій тканині, а також зменшена швидкість приросту концентрації 25(ОН)D при УФ опроміненні, порівняно з особами з НМТ [11].

Таким чином, нами діагностований дефіцит VD у пацієнтів як з ізольованим перебігом ІХС, так і при її поєднанні з МС. Отже, корекції гіповітамінозу D потребували 59 представників I групи та 65 хворих II групи, які були розподілені на підгрупи – I та II D (+), що отримували додатково до базисної терапії ІХС холекальциферол у дозі 2000 МО на добу перорально та I та II D (-), які отримували лише базисне лікування.

За клінічною характеристикою підгрупи хворих I, II D (+) та D (-) були співставними за віком, антропометричними проказниками, рівнем АТ та показниками толерантності до фізичного навантаження за тестом 6-хвилинної ходи (6MWT).

Динаміка показників вмісту 25(ОН)D, показників вуглеводного та ліпідного обміну, СРБ, прозапальних цитокінів (ІЛ-6 та ФНО-α) у пацієнтів I, II D (+) та D (-) представлені в таблиці 2.

Через 3 місяці від початку лікування рівень 25(ОН)D збільшився в обох підгрупах пацієнтів,



Таблиця 2

## Динаміка показників вмісту 25(ОН)D, вуглеводного та ліпідного обмінів, субклінічного запалення у хворих на ІХС у процесі лікування

Показник	I D(+) (n=30)	I D(-) (n=29)	II D(+) (n=33)	II D(-) (n=32)
25(ОН)D, нмоль/ Базовий	57,7±2,89	53,1±2,58	44,7±2,72	42,9±2,45
6 місяців	103,5±3,07**	55,8±2,55	83,9±3,88**	44,2±2,56
Глюкоза (ммоль/л) Базовий	4,5±0,09	4,7±0,12	5,4±0,17	5,6±0,17
6 місяців	4,3±0,07	4,8±0,09	5,0±0,12	5,7±0,09
ТГ (ммоль/л) Базовий	1,46±0,107	1,44±0,115	2,36±0,129	2,32±0,134
6 місяців	1,02±0,231*	1,01±0,135*	1,87±0,224	1,85±0,129*
ЛПВЩ (ммоль/л) Базовий	1,33±0,044	1,34±0,084	1,02±0,024	0,98±0,03
6 місяців	1,51±0,056*	1,61±0,058*	1,14±0,067*	1,1±0,052*
Інсулін (мкОД/мл) Базовий	17,3±1,21	19,9±0,92	27,9±1,13	27,8±1,31
6 місяців	11,5±0,87**	17,7±0,75	18,9±0,87**	24,7±1,31
НОМА-IR (од.) Базовий	3,5±0,27	4,2±0,22	6,7±0,38	6,9±0,39
6 місяців	2,3±0,18*	3,8±0,18	4,2±0,21**	6,2±0,34
QUCKI (од.) Базовий	0,32±0,005	0,31±0,002	0,29±0,002	0,29±0,002
6 місяців	0,34±0,005*	0,32±0,002	0,31±0,002**	0,29±0,002
СРБ, мг/л Базовий	5,2±0,72	5,3±0,59	8,2±0,78	8,9±0,62
6 місяців	2,6±0,25*	3,7±0,26*	3,5±0,31**	5,5±0,35*
ФНП-α, пг/мл Базовий	5,7±0,87	6,6±1,15	9,1±1,07	13,1±1,49
6 місяців	3,6±0,55*	5,8±0,82	5,0±0,88*	7,7±1,65*
ІЛ-6, пг/мл Базовий	6,3 ± 0,89	5,8±1,35	13,1±1,49	10,9±1,97
6 місяців	3,7±0,92*	5,1±0,85	7,7±1,65*	8,9±1,73

Примітки: \* – вірогідність відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно з базовим рівнем;

\*\* – вірогідність відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно з базовим та рівнем через 3 місяця від початку лікування.

що отримували холекальциферол ( $p < 0,001$ ), причому у (60,7±9,4) % хворих із ізольованою ІХС та лише у (22,6±7,63) % коморбідних хворих вдалось досягти нормального та оптимального рівня 25(ОН)D. При дослідженні рівня VD через 6 місяців від початку лікування встановлено, що (95,6±5,14) % пацієнтів I D(+) групи та (72,4±8,45) % пацієнтів II D(+) групи мали нормальну концентрацію 25(ОН)D. Рівень VD у пацієнтів I D(-) та II D(-) статистично значимо не змінився у процесі лікування. Вміст кальцію збільшився на (0,14±0,03) ммоль/л через півроку від початку лікування препаратом вітаміну D3 та залишився у межах нормальних значень – (2,12±0,02) ммоль/л. Отже, лише у 72,4% коморбідних пацієнтів з ІХС та МС було досягнуто нормалізації рівню VD через півроку від старту терапії.

Показники субклінічного запалення, а саме рівень СРБ у пацієнтів I групи знизився через 3 місяця в обох підгрупах пацієнтів, але статистично значимо у тих, що отримували холекальциферол (3,2±0,39 проти 5,2±0,72 мг/л,  $p < 0,05$  та 5,3±0,59 проти 4,6±0,43 мг/л,  $p > 0,05$ ) та через 6 місяців в обох підгрупах. У коморбідних хворих із ІХС та МС II D(+) підгрупи, динаміка зниження рівня СРБ більш інтенсивною та вже через 3 місяця від початку терапії (5,3±0,54 проти 8,2±0,78 мг/л,  $p < 0,01$ ), порівняно з хворими, що отримували лише базисне лікування ІХС (6,7±0,52 проти 8,9±0,62 мг/л,  $p < 0,05$ ). Динаміка вмісту прозапальних цитокінів ФНП-α та ІЛ-6 виявила тенденцію до їх зниження в обох підгрупах пацієнтів через 3 місяці від початку лікування. Статистично достовірні позитивні зміни зменшення цих показників зафіксовано

**Динаміка показників вмісту тесту 6-хвилинної ходи та велергометрії у хворих на ІХС у процесі лікування**

Показник	I D (+) (n=30)	I D (-) (n=29)	II D (+) (n=33)	II D (-) (n=32)
Дистанція 6МWT, м Базовий	284,1±15,21	298,7±19,56	316,2±12,31	282,2±14,53
6 місяців	409,1±14,09**	363,3±17,07*	390,7±12,86**	336,1±14,99*
Потужність ВЕМ, Вт Базовий	61,7±3,23	67,3±4,18	62,4±2,93	57,5±3,39
6 місяців	88,7±3,23**	72,3±3,15*	85,7±3,12**	68,3±2,89*
Подвійний добуток, ум.од. Базовий	177,3±7,47	162,2±5,76	187,7±9,12	180,1±8,84
6 місяців	172,3±6,17	158,2±4,12	180,9±8,57	175,9±6,88
Час виконання навантаження, хв Базовий	5,7±0,72	6,7±0,35	6,1±0,12	5,4±0,88
6 місяців	9,8±0,56**	8,1±0,51*	10,4±0,72**	8,2±0,72*

**Примітки:** \* – вірогідність відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно з базовими показниками;

\*\* – вірогідність відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно з базовими та показниками через 3 місяці від початку лікування.

лише після 6 місяців лікування в підгрупах, що отримували додатково до базисного лікування холекальциферол.

Показники ІР – індекс НОМА-ІР статистично значимо знизився у пацієнтів з І і ІІ D(+) груп через 3 місяці від початку терапії. Через півроку від початку лікування НОМА-ІР знизився нижче межі ІР ( $< 2,77$  од.) у пацієнтів з ізольованим перебігом ІХС ( $2,3 \pm 0,18$  од.). У хворих ІІ D(+) групи через 6 місяців від початку лікування НОМА-ІР достовірно знизився порівняно як з базовим показником, так і з рівнем зареєстрованим через 3 місяці від старту лікування ( $4,2 \pm 0,21$  проти  $5,1 \pm 0,27$  од.;  $p < 0,05$ ), проте середній рівень НОМА-ІР залишився в межах наявності ІР. При аналізі показників чутливості периферичних тканин до інсуліну за індексом QUСKІ, встановлена позитивна динаміка його росту у пацієнтів ІІ D(+) групи через 3 місяці від початку терапії ( $p < 0,001$ ). У представників обох D(+) груп через півроку від початку терапії зареєстровано збільшення індексу QUСKІ ( $p < 0,001$ ). Пацієнти з діагностованим МС, мали статистично достовірне зростання індексу QUСKІ порівняно з показниками першого триместру ( $p < 0,01$ ).

Через 3 та 6 місяців від початку терапії в усіх групах спостерігається статистично достовірне зниження рівнів ЗХС, ТГ, збільшення ЛПВЩ ( $p < 0,05$ ) більш динамічно виражене у пацієнтів з ІХС у поєднанні з МС (ІІ D(+) та D(-) підгруп). Достовірної різниці динаміки змін ліпідного профілю у підгруп хворих, яким проводилась корекція гіповітамінозу D на фоні базисної терапії ІХС та підгруп пацієнтів, що отримували стандартне лікування ІХС, не виявлено.

Оцінка динаміки змін толерантності до фізич-

ного навантаження проводилась за допомогою 6МWT та велоергометрії (ВЕМ) (табл. 3).

При об'єктивному аналізі змін толерантності до фізичного навантаження за допомогою тесту 6-хвилинної ходи та ВЕМ, встановлено достовірне збільшення динаміки зростання показників у пацієнтів І та ІІ D(+) підгруп через 6 місяців від початку лікування порівняно з представниками І та ІІ D(-) підгруп ( $p < 0,05$ ).

### Висновки

1. Дефіцит та недостатність вітаміну D мали 91,9% хворих на ІХС, з них 100% пацієнтів з ІХС та МС. Рівень вітаміну D у коморбідних пацієнтів був достовірно нижчим порівняно з пацієнтами з ізольованим перебігом ІХС ( $43,8 \pm 1,82$  проти  $60,1 \pm 2,17$  відповідно) нмоль/л ( $p < 0,001$ ).

2. У коморбідних хворих виявлено більш тісний зворотній кореляційний зв'язок між концентрацією 25(OH)D та компонентами МС – ІМТ, КЦЖ, концентрацією глюкози натще, рівнями ТГ та базального інсуліну, індексом ІР НОМА-ІР, рівнем САТ та достовірний тісний прямий кореляційний зв'язок з показником ЛПВЩ, порівняно з пацієнтами з ізольованим перебігом ІХС.

3. Корекція гіповітамінозу D холекальциферолом впродовж 6 місяців на фоні базисної терапії ІХС сприяло вірогідному зменшенню показників інсулінорезистентності за індексами НОМА-ІР та QUСKІ, вмісту СРБ та цитокінів – фактору некрозу пухлин- $\alpha$  і ІЛ-6. а також зареєстровано достовірне збільшення показників толерантності до фізичного навантаження за тестом 6-хвилинної ходи та велоергометрії, порівняно з хворими, у яких гіповітаміноз D не корегувався ( $p < 0,05$ ).

## Список літератури

1. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with inflammation-linked vascular endothelial dysfunction in middle-aged and older adults / K. L. Jablonski, M. Chonchol, G. L. Pierce [et al.] // *Hypertension*. – 2011. – Vol. 57 (1). – P. 63–69.
2. Amer M. Relation between serum 25-hydroxyvitamin D and C-reactive protein in asymptomatic adults (from the continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2006) / M. Amer, R. Qayyum // *Am. J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 109. – P. 226–230.
3. Cholecalciferol supplementation in hemodialysis patients: Effects on mineral metabolism, inflammation, and cardiac dimension parameters / P.J. Matias, C. Jorge, C.Ferreira, [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2010. – Vol. 5 – P. 905–911.
4. Holick M.F. Vitamin D and health: evolution, biologic functions, and recommended dietary intakes for vitamin D / M. F. Holick // *Clinic Rev. Bone Miner. Metab.* – 2009. – Vol. 7. – P. 2–19.
5. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality / H. Dobnig, S. Pilz, H. Scharnagl [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 168 (12). – P. 1340–1349.
6. Katz A. Quantitative insulin sensitivity check index: A simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans / A. Katz, S.S. Nambi, K. Mather et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 85 – P. 2402–2410.
7. Matthews D.R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man / D.R. Matthews, J.P. Hosker, A.S. Rudenski et al. // *Diabetologia*. – 1985. – Vol. 28. – P. 412–419.
8. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension / J. P. Forman, E. Giovannucci, M. D. Holmes [et al.] // *Hypertension*. – 2007. – Vol. 49 (5.) – P. 1063–1069.
9. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are inversely associated with systemic inflammation in severe obese subjects / A. Bellia, C. Garcovich, M. D'Adamo [et al.] // *Intern. Emerg. Med.* – 2013. – Vol. 8 (1). – P. 33–40.
10. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis / A.G. Pittas, J. Lau, F. B. Hu [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92. – P. 2017–2029.
11. Tsiaras W. G. Factors influencing vitamin D status / W. G. Tsiaras, M. A. Weinstock // *Acta Derm. Venereol.* – 2011. – Vol. 91 (2). – P. 115–124.
12. Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weightloss on cardiovascular disease risk markers / A. Zittermann, S. Frisch, H. K. Berthold, [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2009. – Vol. 89. – P. 1321–1327.
13. Vitamin D, type 2 diabetes and other metabolic outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies / H. Khan, S. Kunutsor, O. H. Franco, et al.] // *Proc. Nutr. Soc.* – 2013. – Vol. 72, № 1. – P. 89–97.
14. Von Hurst P.R. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient-A randomized, placebo-controlled trial / P. R. Von Hurst, W. Stonehouse, J. Coad // *Br. J. Nutr.* – 2010. – Vol. 103. – P. 549–555.
15. Zittermann A. Vitamin D in the prevention and treatment of coronary heart disease / A. Zittermann, R. Koerfer // *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. – 2008. – Vol. 11. – P. 1–6.

Стаття надійшла до редакції: 24.01.2014 р.

**В. Ф. Орловский, М. А. Гордина**

*Сумский государственный университет, медицинский институт, г. Сумы*

## ВЛИЯНИЕ КОРРЕКЦИИ ГИПОВИТАМИНОЗА D НА ТЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

**Цель исследования:** изучить взаимосвязь гиповитаминоза D у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с метаболическим синдромом (МС) со степенью инсулинорезистентности (ИР) и маркерами воспаления и оценить эффективность коррекции препаратом витамина D<sub>3</sub>.

**Материал и методы.** В исследование включено 135 больных ИБС стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса (ФК (средний возраст 64,7±0,97 лет). Пациенты были распределены на две группы в зависимости от наличия МС – с изолированным течением ИБС (I групп, 70 больных) и ИБС в сочетании с МС (II группа, 65 больных). Больные обеих групп получали базисную терапию, которая включала в себя: антикоагулянты, статины,  $\beta$ -блокаторы, ингибиторы АПФ и антиангинальные средства. Обследованные пациенты были разделены на подгруппы: 30 больных с изолированной ИБС (ID (+)) и 33 пациента с ИБС и МС (II D (+)), которые получали в дополнение к базисной терапии холекальциферол 2000 МЕ в сутки в течение 6 месяцев перорально. Исследование параметров, которые изучались проводили при поступлении больных в стационар, через 3 и 6 месяцев от начала лечения.

**Результаты.** Дефицит и недостаточность витамина D имели 91,9% больных ИБС, из них 100% пациентов с ИБС и МС. Уровень витамина D у коморбидных пациентов был достоверно ниже по сравнению с пациентами с изолированным течением ИБС (43,8±1,82 против 60,1±2,17 соответственно)

нмоль/л ( $p < 0,001$ ). У коморбидних больних виявлена більш тесна зворотна кореляційна зв'язь між концентрацією 25 (ОН) D і компонентами МС – ІМТ, КЦЖ, концентрацією глюкози натощак, рівнями тригліцеридів і базального інсуліна, індексом ІР НОМА-ІР, рівнем САД і достовірну тесну пряму кореляційну зв'язь з показателем ЛПВП порівняно з пацієнтами з ізольованим теченням ІБС.

**Висновки.** Корекція гіповітаміноза D холекальциферолом в течение 6 місяців на фоні базисної терапії ІБС сприяла достовірному зменшенню показателів інсулінорезистентності по індексам НОМА-ІР і QUCKI, вмісту СРБ і цитокінів – фактора некрозу опухолей –  $\alpha$  і ІЛ-6. Також зареєстровано достовірне збільшення показателів толерантності до фізичної навантаження по тесту 6-хвилинної ходьби і велоергометрії порівняно з больними, у яких гіповітаміноз D не коректувався ( $p < 0,05$ ).

**Ключові слова:** холекальциферол, ФНО- $\alpha$ , ІЛ-6, СРБ, НОМА-ІР, QUCKI, 25(ОН)D.

*V. F. Orlovsky, M. A. Hordina*

*Sumy State University Medical Institute, Sumy*

## EFFECT OF CORRECTION HYPOVITAMINOSIS D ON THE COURSE OF CORONARY HEART DISEASE WITH METABOLIC SYNDROME

**Objective:** to examine the relationship of hypovitaminosis D in patients with coronary heart disease (CHD) and metabolic syndrome (MS) with the degree of insulin resistance (IR) and markers of inflammation and evaluate the effectiveness of the correction of vitamin D3.

**Material and methods.** The study included 135 patients with CHD and stable angina II–III functional class (FC) (mean age  $64,7 \pm 0,97$  years). Patients were divided into two groups according to the presence of MS – with isolated CHD (I groups, 70 patients) and CHD, MS (II group, 65 patients). Patients in both groups received standard therapy, which included the following: anticoagulants, statins,  $\beta$ -blockers, ACE inhibitors and antianginal agents. Examined patients were divided into subgroups: 30 CHD patients with isolated (ID (+)) and 33 patients with coronary artery disease and MS (IID (+)), which were treated in addition to basic therapy with 2,000 IU of cholecalciferol per day for 6 months orally. Study parameters were obtained at admission of patients to hospital, after 3 and 6 months of starting treatment.

**Results.** Vitamin D deficiency was revealed in 91,9% of patients with ischemic heart disease, of which 100% of subjects were with coronary artery disease and MS. Vitamin D levels in comorbid patients were significantly lower compared with patients with isolated CHD ( $43,8 \pm 1,82$  vs  $60,1 \pm 2,17$  respectively) nmol/l ( $p < 0,001$ ). In comorbid patients revealed a close inverse correlation between the concentration of 25 (ОН) D and MS components – BMI, fasting glucose, triglyceride levels and basal insulin, HOMA-IR index and reliable strong positive correlation with the HDL compared with patients with isolated CHD.

**Conclusion.** Correction of vitamin D deficiency with cholecalciferol for 6 months caused significant decreasing of insulin resistance parameters (HOMA -IR index and QUCKI, CRP) and cytokines – tumor necrosis factor –  $\alpha$  and IL-6. Also, in subjects of group II a significant increase of exercise tolerance test (according to the 6-minute walk test and veloergometry) was determined ( $p < 0,05$ ).

**Keywords:** cholecalciferol, TNF- $\alpha$ , IL-6, CRP, HOMA-IR, QUCKI, 25(OH)D.

*I. M. Fushchey, S. L. Podsevahina, A. I. Palamarchuk, O. V. Tkachenko, O. A. Savchenko*  
*State Institute "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Health of Ukraine"*

## PROBLEM OF CARDIOVASCULAR RISK ASSESSMENT IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Rheumatoid arthritis is characterized by a high frequency of adverse cardiovascular events that cannot be explained only by the presence of classical risk factors.

**The aim** of the study – assessment of cardiovascular risk and fatal cardiovascular events according to the classical cardiovascular risk factors, as well as analysis of additional cardiovascular risk factors in patients with RA.

**Materials and methods.** We examined 56 patients with RA (38 women and 18 men) aged 28–65 years (mean age was  $(48,7 \pm 9,52)$  years). The average duration of disease was  $(9,8 \pm 2,7)$  years). 10-year coronary risk was evaluated by Framingham scale and the 10-year risk of fatal cardiovascular events – by SCORE scale. As additional risk factors, levels of C-reactive protein, tumor necrosis factor alpha, fibrinogen, platelet counts in peripheral blood, the activity of antithrombin III, activated partial thromboplastin time, the level of circulating endothelial cells and endothelial function (with Doppler examination of the brachial artery in the samples with reactive hyperemia and nitroglycerin) were investigated. The control group included 30 healthy people matched for age and sex with the main group.

**Results.** CHD risk and fatal cardiovascular events in RA patients, calculated taking into account only the classic risk factors, are close to their general population rate, which is contrary to clinical studies. Analysis of additional risk factors allowed to reveal in patients with RA the presence of signs of endothelium damage and dysfunction and increased prothrombotic potential, which were directly related to the activity of systemic inflammation.

**Conclusion.** Presence of chronic systemic inflammation, endothelial dysfunction and changes in the haemostatic system affects the development of high cardiovascular risk in RA, and hence, they must be taken into account when evaluating cardiovascular risk.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, cardiovascular risk, hemostasis system, systemic inflammation, endothelial dysfunction.

According to the recent scientific data, the importance of cardiovascular disease as the main cause of death in patients with rheumatoid arthritis (RA) [4] is determined by its ability to accelerate the development of atherosclerosis and give the essential features of its pathogenesis [2, 10]. This is manifested by asymptomatic, in a majority number of cases, nature of the clinical course, severe instability of atheromatous plaques, as well as the acute onset of clinical manifestations. A distinctive feature of cardiovascular disease in RA is a high risk of its development in young people and women, as well as increased mortality rate among subjects with low body mass index (less than  $20 \text{ kg/m}^2$ ) [3].

Reasons for the development and accelerated progression of atherosclerosis in patients with RA has not been fully clarified. It is shown that the pathogenesis of these processes in RA patients is determined not only by the traditional risk factors (dyslipidemia, diabetes mellitus (DM), arterial hypertension (AH), increased body mass index (BMI), reduced physical activity [1, 16]), but by the presence of specific factors, first of all - chronic systemic inflammation of high gradation [2]. Several studies proved that systemic inflammation and im-

paired function of the immune system are among the leading risk factors of cardiovascular disease in RA, and the endothelium is the primary target of the inflammatory mediators action [8, 10].

Endothelial damage in patients with RA is mainly due to the direct action of inflammatory mediators; as a result of this there are many mature cast-off endotheliocytes in peripheral blood appears. Unlike traditional course of atherosclerosis with a primary lesion of the aorta and major arteries in RA noted diffuse damage of the arterial system with distinct functional attributes of arteriosclerosis and microvasculature involvement [6]. Results of a few coronary arteries direct studies in patients with RA suggests that the traditional atherosclerosis pathogenic factors of coronary artery damage in patients with RA cause its development in less than 50%; at the same time, dominates direct proatherogenic actions of inflammatory mediators [13]. Pro-inflammatory cytokines plays the key role in the relationship between systemic inflammation and the development of cardiovascular events. Presence of systemic inflammation in patients with RA and increased levels of proinflammatory cytokines in synovial fluid and in the blood

facilitates vascular wall infiltration by monocytes and atherogenic factors activation [10].

Thus, there is reason to believe that the only classical risk factors evaluation is insufficient to determine cardiovascular risk (CVR) in patients with RA. However, to date there are practically no data on a integrated assessment of classical and other cardiovascular risk factors in RA, which makes interpretation of the results uncertain stratification CVR using conventional techniques in these patients.

**The aim of the study** – assessment of cardiovascular risk and fatal cardiovascular events according to the classical cardiovascular risk factors, as well as analysis of additional cardiovascular risk factors in patients with RA.

### Materials and methods

We examined 56 patients with RA (38 women and 18 men) aged 28–65 years (mean age –  $(48,7 \pm 9,52)$  years). The average duration of the disease was  $(9,8 \pm 2,7)$  years). The diagnosis of RA was set according to the classification criteria of the American College of Rheumatology and the order of MH of Ukraine № 676 of 12.10.2006. Most of the patients were seropositive for rheumatoid factor – 83,44%. The proportion of patients with seronegative variant in the structure of the analyzed patients was – 16,56%. In all patients, along with performing standard clinical and laboratory diagnostics, we conducted clinical assessment of joints damage, an overall assessment of disease activity and functional abilities of the patient, followed by a quantitative assessment of RA activity using composite index DAS 28. As basic therapy Methotrexate at a dose of  $(12,5 \pm 2,5)$  mg/week in combination with folic acid was administered. The study excluded patients who had previously biologically active drugs intake.

All patients were screened with arterial hypertension (AH) and the classic risk factors for cardiovascular disease: smoking, hyper- and dyslipidemia (levels of total cholesterol (TC), high density lipoprotein (HDL), triglycerides (TG) with the calculation of level of low-density lipoprotein (LDL) by W.T. Friedewald et al (1972) and atherogenic coefficient (AC), overweight (defined at a value of body mass index  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>), heredity, diabetes. Diagnosis of arterial hypertension was set on the ground of elevated levels of blood pressure (BP)  $> 140$  and  $90$  mm Hg, obtained three times (during hospitalization or according to medical records).

Using Framingham scale (developed on the basis of population-based The Framingham Heart Study (Wilson PW et al., 1998) for all patients we calculated 10-year coronary risk (the risk of coronary heart disease (CHD). This scale takes into account age, gender, total cholesterol and HDL cholesterol, blood pressure, presence of diabetes, and smoking

status. In addition, we calculated 10-year fatal risk (the risk of death from coronary heart disease, atherosclerosis, cerebral and peripheral arteries) using SCORE table (Systemic Coronary Risk Evaluation) (Conroy RM et al., 2003). This scale takes into account age, gender, total cholesterol, systolic blood pressure and smoking status. The risk of fatal complications according to the SCORE Scale is considered low, if it is  $< 5\%$ , with a high value in the range of from 5 to 10%, and very high if it exceeds 10%. Markers of systemic inflammation, haemostatic parameters, markers of endothelial damage and dysfunction were determined as additional cardiovascular risk factors.

The concentration of C-reactive protein (CRP) was determined by using immunoturbometric diagnostic kit «BioSystems» and multifunction biochemical analyzer «Cobas Fara»; fibrinogen, platelets in the peripheral blood, the activity of antithrombin III, the activated partial thromboplastin time (APTT) were determined using standard methods. Serum cytokine levels were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using a commercial test kits and reagents «Cytokine» (St. Petersburg). Determining of the circulating endothelial cells (CEC) levels in peripheral blood (marker of endothelial damage) was performed by the method of J. Hladovec (1978). Endothelium functional state was assessed using ultrasonic methods for determining of the endothelium dependent vasodilatation (EDVD) of the brachial artery (BA) with mechanical stimulation of blood flow and nitroglycerin (according to the Guidelines for the ultra-sound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilatation of the brachial artery (2002).

The obtained data were processed by means of «Microsoft Excel XP» and Statistika 6.0 («Stat-Soft», USA) programs. To describe the normal distribution of the data sample we used the average value of the characteristic ( $M$ ) and standard error ( $m$ ), the confidence factor ( $p$ ). Difference of the results considered as a significant at  $p$ -level  $< 0,05$ . Relationship between parameters was assessed by means of Spearman rank correlation method.

### Results and discussion

Arterial hypertension was determined in 45% of patients; in all cases increased blood pressure does not exceed the second degree. 38,4% of patients received adequate antihypertensive therapy. According to the literature data, for persons with RA characteristic is the high prevalence of hypertension. It was shown that at approximately 56% of individuals with RA without evidence of cardiovascular disease systolic blood pressure exceeds 140 mmHg. In the study involving 400 patients with RA, the presence of arterial hypertension was found in 70,5% of patients. In patients with RA arterial hypertension

was characterized by high resistance to therapy, and of 60,6% of patients who were on antihypertensive therapy, optimal control of blood pressure (BP) was achieved in only 22% [12].

Obtained screening results of the classic cardiovascular risk factors are represented in Table 1.

Analysis of lipid disorders showed high frequency of detection of reduced levels of HDL cholesterol (61%), at a relatively low (13%) detection rate of hypercholesterolemia. Lipid profile of examined patients and subjects of control group represented in Table 2.

In patients with RA total cholesterol level was significantly lower than those one at the persons of control group and the levels of LDL cholesterol and TG were comparable with those of the healthy individuals. At the same time, in RA patients we determined significant decrease of anti-atherogenic HDL cholesterol that appear is the cause of significantly greater atherogenic coefficient value compared to the same index in the control group.

According to the results of most studies, traditional parameters of lipid profile in patients with CAD, naturally did not differ in the presence of concomitant RA. In this case the data are not always consistent with the current knowledge of the pathogenesis of atherosclerosis, and sometimes contradict them. Thus, in most studies there was no significant disorder of lipid profile (total cholesterol content, TG, LDL and HDL) in patients with RA even on the basis of pronounced atheroscle-

rosis, with increased concentration of small LDL particles and reduced concentration of small HDL particles, which were in direct correlation with the severity of the disease, inflammation activity and blood levels of CRP [4]. Such a pro-atherogenic lipoprotein phenotype characterized by systemic inflammation and is a natural component of the acute phase response, which significantly increases cardiovascular risk regardless of the level of total cholesterol and LDL-C [11].

Mean BMI was (23,4±4,6) kg/m<sup>2</sup>: a majority (54%) of patients had normal weight (BMI (18,5–24,9) kg/m<sup>2</sup>), 21% of patients - deficit (BMI < 18,5 kg/m<sup>2</sup>), 25% of patients – the excess weight (BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>), including 5% – obesity (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>). 10-year coronary risk by Framingham scale in patients with RA was 4,0% (from 3,0 to 7,5), which was significantly lower than the risk for the population of comparable age and sex without RA, calculated on the basis of data of The Framingham Heart Study – 5,0 (3,0 to 11,0)%, *p* < 0,05. 10-year risk of fatal cardiovascular events by SCORE scale in studied patients was 1,0 (1,0 to 2,0)%, which can be considered as low-risk. However, 10-year fatal risk ≥ 5% (5 to 7%) was reported only in 5 patients [1].

In this connection, only classical risk factors assessing leads to the conclusion that in patients with RA risk of CHD, as well as the risk of fatal cardiovascular events is low, and at least comparable with population one. This is clearly contrary to the above

Table 1

**The frequency of classical cardiovascular risk factors revealing in examined patients (%)**

Risk factor	Frequency, %
Smoking	11
Hypercholesterolemia (TC ≥ 5,0 mmol/l)	13
Low level of HDL cholesterol (< 1 mmol/l for men and < 1,2 mmol/l for women)	61
High level of LDL cholesterol (≥ 3,0 mmol/l)	22
Hypertriglyceridemia (triglycerides level ≥ 1,7 mmol/l)	13
Overweight (BMI ≥ 25 kg/m <sup>2</sup> )	23
Family history of early cardio-vascular disease development	24
Diabetes mellitus	1

Table 2

**Lipid profile in patients with RA and in the control group**

Parameter	RA	Control
TC, mmol/l	4,03±0,45*	4,87±0,92
LDL cholesterol, mmol/l	2,47±0,83	2,71±0,89
HDL cholesterol, mmol/l	0,99±0,29*	1,22±0,36
TG, mmol/l	1,19±0,40	1,18±0,84
Atherogenic coefficient	3,27±1,21*	2,77±0,98

Note: \* – significance of parameters differences comparing with control at *p* < 0,05–0,001

Additional cardiovascular risk factors in a group of patients with RA

Parameter	Control	RA
CRP, mg/l	4,2±0,27	11,67±1,52*
TNF- $\alpha$ , pg/ml	22,4±3,18	35,7±2,67*
Fibrinogen, gr/l	3,27±1,8	7,2±2,4*
Platelets, 109/l	245,8±37,2	351,2±26,4
Activity of antithrombin III, %	87,8±8,4	90,6±13,3
Activated partial thromboplastin time, sec	35,1±1,7	27,1±1,5*
BA EDVD, %	14,72±0,78	12,26±0,56
BA ENDVD, %	20,21±2,34	25,86±0,92*
CEC, 104/L	4,0 [3,5; 7,5]	5,0 [3,0; 8,0]*

Note: \* – significance of parameters differences comparing with control at  $p < 0,05 - 0,001$

data concerning the increased incidence of adverse cardiovascular events in patients with RA. In this connection analysis of additional cardiovascular risk factors is particularly important (Table 3).

CRP level  $>10$  mg/l, which is considered in recent years as one of the major cardiovascular risk factor, was revealed in 64% of patients; such fact is quite natural in view of the inflammatory nature of RA. In patients with rheumatoid arthritis TNF- $\alpha$  levels were significantly greater ( $p < 0,001$ ) in comparison with the control. Self importance of inflammation as an independent mechanism of atherogenesis is shown in a study in which a CRP level of less than 1, 1 to 3 and more than 3 mg/l was an indicator of low, moderate and high cardiovascular risk. Analysis of frequency of myocardial infarction, stroke, coronary vascularization or cardiac death in 27939 healthy women found that the value of CRP increases linearly in the range from 1,0 to 7,6, starting from the lowest levels of CRP content of 0,5 mg/l to 20 mg/l and above [14]. And the presence of high gradation chronic systemic inflammation in patients with RA determines increased cardiovascular mortality, even after effective control of pro-atherogenic factors such as dyslipidemia, hypertension, smoking, diabetes [9].

Fibrinogen levels in patients with RA are also quite expectedly higher than in the control group ( $p < 0,001$ ). There was high and medium levels of platelets; thrombocytosis (platelet count of more than  $320 \cdot 109/l$ ) was observed in 54% of patients. Antithrombin III activity in RA was comparable to the activity of this factor in the control group ( $p > 0,05$ ). Activated partial thromboplastin time, on the contrary, in subjects with RA was significantly lower ( $p < 0,001$ ). The presence of the relationship between activity of systemic inflammation and changes in the haemostatic system shows significant correlation between levels of CRP and TNF- $\alpha$  with fibrinogen level ( $r=0,49$  and  $r=0,52$  at  $p < 0,001$ ), platelet count ( $r=0,26$  and  $r=0,36$ ,  $p < 0,05$ ), activated partial thromboplastin time

( $r=0,35$  and  $r=0,42$ ,  $p < 0,01$ ), and the erythrocyte sedimentation rate with fibrinogen levels ( $r=0,594$ ,  $p < 0,001$ ), and activated partial thromboplastin time ( $r=0,46$ ,  $p < 0,001$ ).

Thus, in patients with RA, together with increased levels of acute-phase parameters reflecting the activity of systemic inflammation, there is an increasing of thrombogenic potential which is manifested with high levels of fibrinogen and platelets with simultaneous activated partial thromboplastin time decreasing. These changes may contribute to an increased risk of thrombosis and related adverse cardiovascular events.

There was no significant differences in EDVD level between studied groups, but the proportion of patients with reduced BA EDVD ( $<10\%$ ) was more greater in the group of RA than in the control group (47 and 18%, accordingly,  $p < 0,01$ ). Contrariwise, BA ENDVD was significantly greater in patients with RA. We suppose that the increased reactivity of the vascular wall in response to nitroglycerin in patients with RA may be the indirect evidence of deficiency of endogenous nitric oxide. Investigation of immune-inflammation activity influence on endothelial vasomotor function revealed a significant inverse correlation between BA ENDVD and TNF- $\alpha$  ( $r = -0,46$ ,  $p < 0,01$ ) and CRP ( $r = -0,48$ ,  $p < 0,05$ ).

In the group of patients with RA we revealed significantly greater level of CEC – endothelium damage marker. CEC level in RA patients significantly correlated with erythrocyte sedimentation rate ( $r=0,32$ ,  $p < 0,05$ ).

So, in patients with RA signs of endothelial damage (CEC) and its dysfunction were determined (reduced BA EDVD was revealed in 47% of patients and BA ENDVD exceeds not only the BA EDVD, but the corresponding levels of BA EDVD in healthy individuals).

According to the literature data, arterial wall stiffness increasing is one of the independent factors of cardiovascular mortality, especially in



patients with RA [15]. These changes are associated with high activity of systemic inflammation: proinflammatory cytokines levels increasing in the blood [5]. The key role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis and coronary heart disease in RA also confirmed by a significant reduction of cardiovascular and all-cause mortality rates in patients with severe RA treated with antibodies to TNF- $\alpha$ . Despite the fact that TNF- $\alpha$  blockers did not provide traditional atherogenesis factors influence (blood levels of total cholesterol and LDL), they have contributed to the normalization of endothelial function, to the impairment of vascular wall elasticity and insulin sensitivity; also they reduced the intima-media thickness of the carotid arteries [7].

## Conclusions

1. CHD risk and fatal cardiovascular events in RA patients, calculated taking into account only the classic risk factors, are close to their general population rate, which is contrary to clinical studies.

2. Analysis of additional risk factors allowed to reveal in patients with RA the presence of signs of endothelium damage and dysfunction and increased prothrombogenic potential, which were directly related to the activity of systemic inflammation.

3. Presence of chronic systemic inflammation, endothelial dysfunction and changes in the haemostatic system affects the development of high cardiovascular risk in RA, and hence, they must be taken into account when evaluating cardiovascular risk.

## References

1. Березин А. Е. Ревматоидный артрит и сердечно-сосудистый риск / А. Е. Березин // Украинский ревматологический журнал. – 2013. – № 52 (2) – С. 23–29.
2. Коваленко В. Н. Особенности патогенеза и клинического течения атеросклероза у больных с системными воспалительными заболеваниями [Электронный ресурс] / В. Н. Коваленко, Т. В. Талаева, Е. А. Гармиш, В. В. Братусь // УКРКАРДИО украинский кардиологический портал. – 09.2011. – Режим доступа до портала: <http://www.ukrcardio.org/journal.php/page/4>.
3. Bjornadal L. Impact of parenteral history on patient's cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis / L. Bjornadal, L. Brandt, L. Klareskog, J. Askling // Ann. Rheum. Dis. – 2006. – Vol. 65. – P. 741–745.
4. Chung C. P. Lipoprotein subclasses determined by nuclear magnetic resonance spectroscopy and coronary atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis / C. P. Chung, A. Oeser, P. Raggi, T. Sokka // J. Rheumatol. – 2010. – Vol. 37. – P. 633–1638.
5. Del Rincon I. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: what to look for in studies using carotid ultrasound / I. Del Rincon // J. Rheumatol. – 2010. – Vol. 37. – P. 890–893.
6. Foster W. Inflammation and microvascular and macrovascular endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis: Effect of treatment/ W. Foster, D. Carruthers, G.Y.H. Lip, A.D. Blann // J. Rheumatol. – 2010. – Vol. 37. – P. 711–716.
7. Jacobsson L.T. Treatment with TNF blockers and mortality risk in patients with rheumatoid arthritis/ L.T. Jacobsson, C. Turesson, J.A. Nilsson [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2007. – Vol. 66. – P. 670–675.
8. Kaplan J.M. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis / J. M. Kaplan // Curr. Opin. Rheumatol. – 2006. – Vol. 18. – P. 289–297.
9. Maradit-Kremers H. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study / H. Maradit-Kremers, C.S. Crowson, P.J. Nicola [et al.] // Arthritis Rheum. – 2005. – Vol. 52. – P. 402–411.
10. Nagata-Sakurai M. Inflammation and bone resorption as independent factors of accelerated arterial wall thickening in patients with rheumatoid arthritis / M. Nagata-Sakurai, M. Inaba, H. Goto et al. // Arthritis Rheum. – 2003. – Vol. 48. – P. 3061–3067.
11. Nesto R.W. Beyond low-density lipoprotein: addressing the atherogenic lipid triad in type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome / R. W. Nesto // Am. J. Cardiovasc. Drugs. – 2005. – Vol. 5. – P. 379–387.
12. Panoulas V.F. Hypertension in rheumatoid arthritis / V. F. Panoulas, G. S. Metsios, A. V. Pace [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2008. – Vol. 47. – P. 1286–1298.
13. Recio-Mayoral A. Chronic inflammation and coronary microvascular dysfunction in patients without risk factors for coronary artery disease/ A. Recio-Mayoral, J. C. Mason, J. C. Kaski [et al.] // Eur. Heart J. – 2009. – Vol. 30. – P. 1837–1843.
14. Ridker P.M. C-reactive protein: eighty years from discovery to emergence as a major risk marker for cardiovascular disease/ P.M. Ridker // Clin. Chem. – 2009. – Vol. 55. – P. 209–215.
15. Rizzo M. Atherogenic lipoprotein phenotype and LDL size and subclasses in drug-naive patients with early rheumatoid arthritis / M. Rizzo, G. A. Spinass, M. Cesur [et al.] // Atherosclerosis. – 2009. – P. 207; P. 502–506.
16. Van Doornum S. Atorvastatin reduces arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis / S.van Doornum, G. McColl, I. P. Wicks // Ann. Rheum. Dis. – 2004. – Vol. 63. – P. 1571–1575.

Стаття надійшла до редакції 21.01.2014 р.

*І. М. Фуштей, С. Л. Подсевахіна, А. І. Паламарчук, О. В. Ткаченко*  
ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

## ПРОБЛЕМА ОЦІНКИ КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ У ХВОРИХ РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ

Системні запальні захворювання характеризуються високою частотою несприятливих серцево-судинних подій, що не може бути пояснено тільки наявністю класичних факторів ризику.

**Мета дослідження** – оцінка серцево-судинного ризику і фатальних серцево-судинних подій за класичними факторами ризику, а також аналіз додаткових факторів серцево-судинного ризику у пацієнтів з РА.

**Матеріал і методи.** Обстежено 56 пацієнтів з ревматоїдним артритом (38 жінки і 18 чоловіків) віком 28–65 років (середній вік -  $(48,7 \pm 9,52)$  року). Середня тривалість захворювання склала  $(9,8 \pm 2,7)$  року). Оцінювали 10-річний коронарний ризик за Фрамінгемською шкалою і 10-річний ризик фатальних серцево-судинних подій за шкалою SCORE. З додаткових факторів ризику досліджували рівень С-реактивного протеїну, фактор некрозу пухлин альфа, фібриногену, тромбоцитів у периферичній крові, активність антитромбіну III, активований частковий тромбопластиновий час, рівень циркулюючих ендотеліальних клітин і функціональний стан ендотелію (при доплерографічному дослідженні плечової артерії у пробах з реактивною гіперемією і нітроглицерином). Групу контролю склали 30 практично здорових осіб, порівнянних за віком і статтю з основною групою.

**Результати.** Кардіоваскулярний ризик у пацієнтів з ревматоїдним артритом, оцінюваний за класичними чинниками ризику, не перевищував середньопопуляційний рівень. Результати аналізу додаткових факторів ризику вказують на наявність у пацієнтів з ревматоїдним артритом ознак ушкодження, дисфункції ендотелію та підвищеного протромбогенного потенціалу, безпосередньо пов'язаних з активністю системного запалення.

**Висновки.** Наявність хронічного системного запалення, дисфункція ендотелію та зміни у системі гемостазу впливають на розвиток високого кардіоваскулярного ризику при ревматоїдному артриті і їх доцільно враховувати при його оцінці.

**Ключові слова:** ревматоїдний артрит, кардіоваскулярний ризик, система гемостазу, системне запалення, ендотеліальна дисфункція.

*И. М. Фуштей, С. Л. Подсевахина, А. И. Паламарчук, О. В. Ткаченко*

*ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»*

## ПРОБЛЕМА ОЦЕНКИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Ревматоидный артрит (РА) характеризуется высокой частотой неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, что не может быть объяснено только наличием классических факторов риска.

**Цель исследования** – оценка сердечно-сосудистого риска и фатальных сердечно-сосудистых событий по классическим факторам риска, а также анализ дополнительных факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов с РА.

**Материал и методы.** Обследовано 56 пациентов с РА (38 женщины и 18 мужчин) в возрасте 28–65 лет (средний возраст –  $(48,7 \pm 9,52)$  года). Средняя продолжительность заболевания составила  $(9,8 \pm 2,7)$  года). Оценивали 10-летний коронарный риск по Фрамингемской шкале и 10-летний риск фатальных сердечно-сосудистых событий по шкале SCORE. Из дополнительных факторов риска исследовали уровень С-реактивного протеина, фактор некроза опухолей альфа, фибриногена, тромбоцитов в периферической крови, активность антитромбина III, активированное частичное тромбопластиновое время, уровень циркулирующих эндотелиальных клеток и функциональное состояние эндотелия (при доплерографическом исследовании плечевой артерии в пробах с реактивной гиперемией и нитроглицерином). Группу контроля составили 30 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу с основной группой.

**Результаты.** Кардиоваскулярный риск у пациентов с ревматоидным артритом, оцениваемый по классическим факторам риска, не превышал среднепопуляционный уровень. Результаты анализа дополнительных факторов риска указывают на наличие у пациентов с ревматоидным артритом признаков повреждения, дисфункции эндотелия и повышенного протромбогенного потенциала, непосредственно связанных с активностью системного воспаления.

**Выводы.** Наличие хронического системного воспаления, дисфункция эндотелия и изменения в системе гемостаза влияют на развитие высокого кардиоваскулярного риска при ревматоидном артрите и их необходимо учитывать при его оценке.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, кардиоваскулярный риск, система гемостаза, системное воспаление, эндотелиальная дисфункция

О. Є. Алипова, О. І. Токаренко

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

## ВПЛИВ ВІДНОВЛЮВАЛЬНОГО ЛІКУВАННЯ НА СТАН ЦЕНТРАЛЬНОЇ ТА ВНУТРІШНЬОСЕРЦЕВОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ З РІЗНИМИ ВАРІАНТАМИ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

**Метою дослідження** є порівняльна оцінка впливу «сухих» вуглекислих ванн (СВВ) і загальної низькочастотної магнітотерапії (ЗНМТ) на показники центральної гемодинаміки (ЦГ) і морфо-функціонального стану лівого шлуночка (ЛШ) у хворих похилого віку з ізольованою систолічною (ІСАГ) і систоло-діастолічною (СДАГ) артеріальною гіпертензією.

**Матеріали й методи.** В умовах клінічного санаторію обстежено 360 хворих (середній вік 65,8±6,2 років) зі СДАГ й ІСАГ 1 і 2 ст. Пацієнтів розділили на групи: А – контроль (n=30) – плацебо-імітація фізіопроцедур; В (n=50) – застосування СВВ; З (n=50) – ЗНМТ; Д (n=50) – комбінація СВВ і ЗНМТ.

Проведений аналіз показників ЦГ і морфо-функціонального стану ЛШ із використанням ехокардіографії в М-, В-, та D- режимах протягом 21-денного реабілітаційного курсу та через 3 і 6 місяців.

**Результати.** Моноваріантне використання як СВВ, так і ЗНМТ, у хворих зі СДАГ виявляло порівнянний позитивний коригуючий ефект з достовірним (p<0,05) поліпшенням показників ударного об'єму, загального периферичного судинного опору; ехокардіографічних параметрів систолічної і діастолічної дисфункції ЛШ зі збільшенням фракції викиду, відношення Е/А; зменшенням часу децелерації DT, індексу маси міокарда ЛШ й досягненням в 2/3 хворих цільового рівня АТ. У хворих ІСАГ достовірні позитивні зміни вищевказаних показників досягнуті тільки у групі Д при комбінованому застосуванні СВВ і ЗНМТ.

**Висновки.** У літніх пацієнтів з ІСАГ спостерігаються більш виражені, у порівнянні зі СДАГ, патологічні зміни параметрів ЦГ й серцевого ремоделювання, що вимагає інтенсифікації реабілітаційних інтервенцій.

**Ключові слова:** ізольована систолічна та систоло-діастолічна артеріальна гіпертензія, похилий вік, реабілітація, центральна гемодинаміка, морфо-функціональний стан лівого шлуночка, «сухі» вуглекислі ванни, загальна низькочастотна магнітотерапія.

Артеріальна гіпертензія (АГ) сьогодні є найбільш розповсюдженим неінфекційним вікзалежним захворюванням у розвинених країнах світу [1, 2, 3]. За даними епідеміологічних досліджень, поширеність АГ в осіб літнього віку досягає 75% із превалюванням особливого клініко-патогенетичного варіанту – ізольованої систолічної АГ (ІСАГ) (величина систолічного артеріального тиску (САТ)>140 мм рт. ст. і діастолічного – ДАТ<90 мм рт. ст.), над систоло-діастолічною АГ (СДАГ) [2, 4].

Для геронтологічного контингенту хворих з АГ характерним є патологічне кардіоваскулярне ремоделювання із розвитком гіпертрофії, діастолічної, а потім й систолічної дисфункції лівого шлуночка (ЛШ) та підвищення жорсткості артеріальних судин [2, 3, 4, 5, 6].

Сьогодні у геріатричній кардіології та фізіотерапії активно вивчаються антигіпертензивна та кардіопротективна дія не тільки фармакологічних [1, 3, 4], але й немедикаментозних засобів, зокрема, природних і преформованих лікуваль-

них фізичних факторів (ЛФФ) [7–10].

Так, у дослідженні Ключко В. В. [9] доведений коригуючий вплив застосування низькочастотної магнітотерапії на структурно-геометричні параметри серцево-судинного ремоделювання у літніх хворих з ІСАГ.

У роботі Ястребова А. П. та співавт. [10] обґрунтовано ваготонічний та позитивний геронтопротективний ефект «сухих» вуглекислих ванн (СВВ) на центральну й периферичну гемодинаміку, морфо-функціональний стан ЛШ у хворих АГ і ІХС похилого віку.

У той же час, незважаючи на значну кількість досліджень [7–10], порівняльної оцінки впливу СВВ та загальної низькочастотної магнітотерапії (ЗНМТ) на параметри центральної (ЦГ) й внутрішньосерцевої гемодинаміки в залежності від варіанту АГ не проводилось.

**Мета роботи.** Порівняльна оцінка впливу СВВ та ЗНМТ на параметри ЦГ та морфо-функціонального стану ЛШ серця у хворих похилого віку з різними варіантами АГ: ІСАГ та СДАГ.

### Матеріали та методи

В умовах клінічного санаторію обстежено 360 хворих (196 чоловіків і 164 жінки) похилого віку (від 60 до 75 років – за критеріями ВООЗ, 2012): 180 осіб з ІСАГ та 180 – зі СДАГ. Середній вік склав  $65,8 \pm 6,2$  років. Наявність ІСАГ, СДАГ та ступінь підвищення АГ (АГ 1 і 2 ст.) верифіковано за рекомендаціями ESH/ESC 2013 [3] та Української Асоціації кардіологів [1], при виключенні симптоматичних (вторинних) варіантів АГ.

Залежно від застосованого ЛФФ, кожену групу хворих з ІСАГ й СДАГ поділено на додаткові групи, порівняні за гендерно-віковими й клінічними критеріями та характером медикаментозної терапії: А – контроль ( $n=30$ ) – медикаментозна терапія із плацебо-імітацією фізіопроцедур; В ( $n=50$ ) – застосування СВВ; С ( $n=50$ ) – ЗНМТ; D ( $n=50$ ) – комбінація СВВ і ЗНМТ.

Вихідна клініко-демографічна характеристика хворих представлена у таблиці 1. З даних таблиці 1 випливає, що групи ІСАГ та СДАГ за більшістю показників суттєво не відрізнялись.

У обох групах переважали чоловіки, що склали відповідно 54,4% та 53,3%. Виявлені фактори ризику АГ: ожиріння – в 15,0% хворих групи СДАГ і в 16,6% – ІСАГ. Палили: у групі СДАГ – 38,8%; ІСАГ – 37,2% осіб.

Тривалість АГ у групах істотно не відрізнялась ( $p > 0,1$ ). Вихідний рівень офісного САТ був без достовірних міжгрупових відмінностей. Величина ПАТ, склала у групі ІСАГ більше 80 мм рт. ст., що є самостійним предиктором ризику ускладнень АГ, непрямим показником жорсткості аорти [2, 3, 4].

У більшості хворих переважав 2 ступінь підвищення АТ. Близько 1/3 хворих кожної групи відзначали кризовий перебіг АГ.

Хворі усіх груп на фоні модифікації способу

життя одержували базисний стандартний реабілітаційний комплекс медикаментозного [1, 3] і санаторно-курортного [7] лікування АГ: гіполіпідемічну дієту, лікувальну фізичну культуру; фармакологічну терапію, диференційовану, в залежності від ступеня АГ та характеру коморбідної патології – інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту або блокатори рецепторів ангіотензину II, дигідропіридинові антагоністи кальцію III покоління та тіазидові діуретики – у вигляді моно- чи комбінованої терапії; за потребою – ацетилсаліцилова кислота; статини.

Проводили динамічне комплексне клініко-інструментальне дослідження до й після 21-денного курсу відновлювального лікування.

Здійснювали вимір офісного АТ з оцінкою САТ, ДАТ й ПАТ, мм рт. ст.

Оцінювали параметри ЦГ та морфофункціонального стану ЛШ за допомогою ехокардіографії у М-, В- та D- режимах (апарат Esaote «MyLab» (Italy), датчик 3,5 МГц) за рекомендаціями Європейської та Американської асоціацій кардіологів [9–12].

Визначали та розраховували за загальноприйнятими формулами [11, 12] показники: кінцево-діастолічний (КДР) і кінцево-систоличний розміри (КСР) ЛШ; розмір лівого передсердя (ДЛП) у діастолу; ЧСС; хвилинний об'єм кровообігу (ХОК); загальний периферичний судинний опір (ЗПСО); кінцево-діастолічний (КДО) і кінцево-систоличний об'єми (КСО) ЛШ; ударний об'єм (УО) ЛШ; фракцію викиду (ФВ) ЛШ; ступінь скорочення передньо-заднього розміру ЛШ ( $\Delta S$ ); швидкість циркулярного скорочення волокон міокарда ( $V_{cf}$ ); товщину задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ) й міжшлуночкової перетинки у діастолу (ТМШП); відносну товщину стінок (ВТС); індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ). Досліджували трансмітральний діастолічний кровоток

Таблиця 1

Вихідна характеристика хворих клінічних груп ІСАГ та СДАГ

Показник	Група СДАГ (n=180)	Група ІСАГ (n=180)
Чоловіки абс. (%)	98 (54,4)	96 (53,3)
Жінки абс. (%)	88 (45,6)	84 (45,7)
Ожиріння абс. (%)	27 (15,0)	30 (16,6)
Паління абс. (%)	70 (38,8)	67 (37,2)
АГ 1 ст. абс. (%)	55 (30,6)	46 (25,6)
АГ 2 ст. абс. (%)	125 (69,4)	134 (74,4)
Кризовий перебіг АГ абс. (%)	59 (32,8)	68 (37,5)
Супутня патологія абс. (%)	136 (75,6)	134 (74,4)
Вік, роки	$66,6 \pm 5,3$	$68,6 \pm 7,8$
Тривалість АГ, роки	$11,9 \pm 4,5$	$13,5 \pm 3,9$
САТ, мм рт. ст.	$161,8 \pm 2,6$	$163,6 \pm 3,9$
ДАТ, мм рт. ст.	$105,5 \pm 3,1$	$76,7 \pm 4,03$
ПАТ, мм рт. ст.	$56,3 \pm 2,4$	$86,9 \pm 3,8$

(ТМК) [13] з оцінкою часу ізвольомічної релаксації (IVRT) ЛШ та уповільнення швидкості раннього діастолічного потоку (DT); пікових швидкостей раннього (E) й пізнього (A) наповнення ЛШ, їх співвідношення (E/A).

СВВ здійснювали у спеціальному пристрої за параметрами: концентрація вуглекислого газу – 12,8 об. %; швидкість подачі – 15 л/хв, температура газової суміші – 28°C, 10 процедур по 15 хв через добу.

ЗНМТ проводили за методикою загальної дії (апарат «DIMAR D2000», Чехія; магнітотерапевтичний аплікатор – матрац): імпульсне магнітне поле низької (72 Гц) частоти; інтенсивність 3 мТл; 10 процедур по 25 хв., через добу.

Для оцінки віддалених результатів дії СВВ та ЗНМТ на ЦГ та структурно-функціональний стан ЛШ, 60 хворим основних груп зі СДАГ та 60 – з ІСАГ було проведено 2 додаткових курси СВВ та ЗНМТ з інтервалом 3 місяці.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням t-критерію Стьюдента. Статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

### Результати та обговорення

Аналіз гемодинамічних та кардіоморфометричних параметрів на вихідному рівні показав, що у хворих ІСАГ величини ЗПСО, та ІММЛШ вірогідно ( $p < 0,05$ ) перевищували, а параметри ЧСС, ХОК, ФВ, E/A були суттєво нижчими за аналогічні показники хворих зі СДАГ (рис. 1).

В обох групах: СДАГ та ІСАГ початково спостерігалась тенденція до зниження УО та ХОК щодо вікової норми [11], що склало відповідно ( $4,98 \pm 0,07$  та  $4,72 \pm 0,12$  л/хв) й ( $69,4 \pm 3,1$  та  $65,7 \pm 2,5$  мл), як слідство переваги гіпокінетичного варіанту кровообігу при АГ у похилому віці [8].

Динаміку показників ЦГ й морфофункціонального стану ЛШ у хворих зі СДАГ на тлі курсового лікування СВВ та ЗНМТ представлено у таблиці 2.

З даних таблиці 2 видно, що моноваріантне застосування СВВ (група В) у хворих зі СДАГ сприяло достовірному покращенню параметрів ЦГ.

Так, вірогідно (на 16,6%;  $p < 0,001$ ) знижувалась ЧСС за рахунок ваготропної дії даного ЛФФ [10]. Досягнуто суттєвого (на 26,7%;  $p < 0,001$ ) регресу ЗПСО. Паралельно відбувалася корекція УО та ХОК із вірогідним ( $p < 0,05$ ) зростанням даних показників відповідно на 6,8% і 7,2%.

Спостерігалось також достовірне ( $p < 0,05$ ) зменшення КСР ЛШ (на 7,5%), КДР ЛШ (на 8,4%), КСО і КДО ЛШ (на 9,1% та 6,3% відповідно) та вірогідне збільшення показників скоротливої здатності міокарда ЛШ:  $\Delta S$  (на 7,8%) і  $V_{cf}$  (на 8,2%), підвищення ФВ (на 8,1%;  $p < 0,05$ ), що свідчило про істотне покращення систолічної функції (СФ) ЛШ. Паралельно спостерігались вірогідні позитивні зміни щодо параметрів ТМК ЛШ із вірогідним ( $p < 0,05$ ) підвищенням E/A (на 15,6%); зменшенням показників DT (на 11,6%) та IVRT (на 9,8%), що доводить покращення діастолічної функції (ДФ) ЛШ на тлі окремого курсового використання СВВ.

У той же час, кардіоморфометричні показники ЛШ: ТМШП, ТЗЗЛШ, ІММЛШ, ВТС, ДЛП на протязі короткочасного 21-денного курсу ВЛ істотно не змінились ( $p > 0,05$ ). Аналогічні позитивні тенденції щодо змін ЦГ та структурно-функціонального стану ЛШ змін були відмічені і у групі С при моноваріантному застосуванні ЗНМТ. Однак, вплив ЗНМТ на параметри ЦГ був менш істотним, у зіставленні з групою В (СВВ). Так, зростання УО та ХОК відбулося на 4,5% та 4,7%, зменшення ЗПСО – на 8,9% ( $p < 0,05$ ).

Спостерігалось практично паритетне щодо групи В зменшення КСР ЛШ (на 6,7%), КДР ЛШ (на 7,2%), КСО і КДО ЛШ (на 8,8% та 8,6% відповідно) й вірогідне зростання  $\Delta S$  (на 9,5%) і  $V_{cf}$  (на 7,6%). Підвищення ФВ на 6,6% ( $p < 0,05$ ) свідчило про істотне покращення СФ ЛШ.

Однак, зміни показників ЛШ: ТМШП, ТЗЗЛШ, ІММЛШ, ВТС, ДЛП, як і у групі В, після 21-денного курсового лікування ЗНМТ спостерігались на рівні позитивної тенденції, не добігаючи статистично значущого рівня ( $p > 0,05$ ). Динаміка параметрів ТМК із збільшенням E/A (на 8,7%), зменшенням IVRT та DT відповідно на

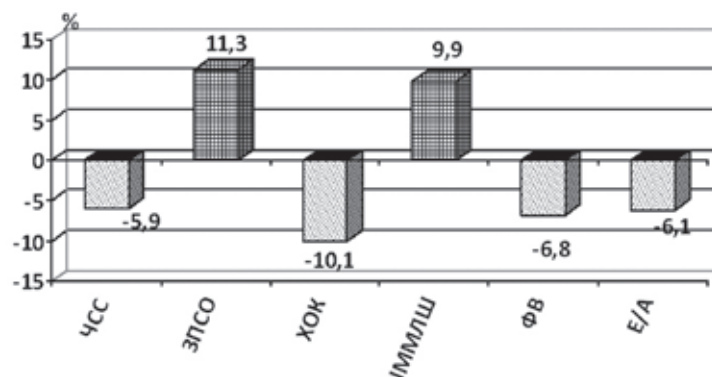


Рис.1. Вихідні гемодинамічні та кардіоморфометричні параметри у хворих з ІСАГ, порівняно зі СДАГ

Показники центральної гемодинаміки і структурно-функціонального стану лівого шлуночка у хворих із систоло-діастолічною артеріальною гіпертензією на тлі відновлювального лікування СВВ та ЗНМТ (M±m)

Показник, одиниця ви- мірювання	Контроль (n=30)		СВВ (n=50)		ЗНМТ (n=50)	
	До лікув.	Після лікув.	До лікув.	Після лікув.	До лікув.	Після лікув.
ЧСС, уд/хв	80,2±3,4	76,2±3,7*	79,5±3,6	64,5±2,9**	77,3±3,4	73,1±1,8**
УО, мл	69,4±3,1	70,3±1,4	71,3±1,8	76,1±3,8**	68,8±1,5	71,9±2,8*
ХОК, л/хв	4,98±0,07	5,05±0,09	5,01±0,09	5,37±0,06*	4,79±0,09	5,01±0,04*
ЗПСО, дин·с·см <sup>-5</sup>	1988±210	1955±193	2113±211*	1548±223*	2056±134	1872±156*
ДЛП, мм	36,3±0,4	35,8±0,5	37,9±0,5	36,3±0,6	38,5±0,5	38,0±0,6
КСР ЛШ, мм	36,1±0,7	35,6±0,4	34,1±0,7	31,5±0,8*	36,7±0,5	34,2±0,8*
КДР ЛШ, мм	50,8±0,4	49,9±0,7	52,3±0,4	47,4±0,6*	49,6±0,4	46,0±0,6*
КСО ЛШ, мл	41,5±2,8	40,9±3,1	39,8±1,8	36,1±2,5*	43,1±3,2	40,8±1,5*
КДО ЛШ, мл	128,9±1,3	127,7±1,4	124,8±1,2	116,2±0,9*	123,1±1,4	112,5±1,6*
ФВ, %	60,41±1,04	64,52±1,01*	60,23±1,03	65,12±1,03**	61,31±0,66	64,45±0,71*
ΔS, %	33,3±0,4	33,8±0,5	32,9±0,2	34,2±0,6*	31,1±0,6	34,1±0,3*
Vcf, 1/с	1,20±0,03	1,21±0,02	1,15±0,02*	1,05±0,02*	1,18±0,02	1,27±0,03**
ТМШП, мм	11,21±0,11	11,00±0,21	12,15±0,21	11,94±0,33	11,23±0,14	11,07±0,21
ТЗСЛШ, мм	13,25±0,15	13,05±0,22	12,38±0,22	12,15±0,33	13,02±0,13	12,82±0,22
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	146,2±3,4	144,2±2,6	142,04±5,7	140,05±3,4	146,1±4,2	143,9±6,4
ВТС, ум. од.	0,48±0,02	0,47±0,03	0,46±0,02	0,51±0,02	0,50±0,02	0,49±0,03
IVRT, мс	108,5±4,1	106,8±2,9	115,5±4,5	104,3±4,1**	114,7±5,1	105,7±4,1**
Е/А, ум. од.	0,87±0,02	0,89±0,03	0,96±0,02	1,11±0,03#	1,03±0,03	1,10±0,02**
DT, мс	196,1±5,3	194,7±4,6	205,8±4,8	181,9±5,2*	208,2±4,7	191,1±5,4*

Примітки: \* – вірогідність різниці стосовно вихідного рівня,  $p < 0,05$ ;

# – вірогідність різниці стосовно контролю,  $p < 0,05$

7,8% та 8,2% обґрунтовує позитивний вірогідний ( $p < 0,05$ ) вплив ЗНМТ на ДФ ЛШ. У контрольній групі А вірогідних ( $p < 0,05$ ) змін щодо досліджуваних показників вдалося досягти лише щодо ЧСС (зниження на 11,8%); та ФВ (зростання на 6,8%).

При лікуванні як СВВ, так і ЗНМТ достовірно знижувався САТ, ДАТ і ПАТ на 22,9%, 15,8%, 19,1% і на 20,6%, 11,7%, 15,8% й 9,1%, 8,6% та 10,1% відповідно. У 39 (78,0%) хворих групи А та у 37 (74,0%) групи В досягнуто цільового рівня АТ проти 28 (56,0%) у групі контролю.

Таким чином, монотерапія СВВ та ЗНМТ у хворих похилого віку зі СДАГ продемонструвало високу антигіпертензивну ефективність та співставлений позитивний вплив на параметри ЦГ та морфо-функціональний стан ЛШ. Враховуючи ефективність монотерапії і відсутність суттєвої клінічної переваги на користь СВВ або ЗНМТ, додаткового вивчення комбінованого впливу даних ЛФФ при СДАГ не проводили.

Динаміку показників ЦГ і структурно-функціонального стану ЛШ в групі хворих

з ІСАГ на тлі курсового застосування СВВ та ЗНМТ представлено у таблиці 3. Як видно з таблиці 3, монотерапія СВВ у групі В хворих з ІСАГ призвело до вірогідного ( $p < 0,05$ ) покращення лише окремих параметрів ЦГ та структурно-функціональних характеристик ЛШ, а саме: зниження ЧСС (на 10,9%), ЗПСО (на 9,5%) та зростання ХОК (на 8,5%).

Паралельно спостерігалась позитивна тенденція щодо зменшення ДЛП (на 2,5%) та інших порожнин серця, без досягнення вірогідного рівня ( $p > 0,05$ ).

У групі В відзначено також вірогідне збільшення індексу Е/А на 7,7% та зменшення часу ізовольомічної релаксації IVRT на 9,3%, що свідчило на користь покращення ДФ ЛШ на тлі застосування СВВ.

У хворих з ІСАГ (група С) встановлено аналогічну позитивну тенденцію динаміки структурно-функціонального стану ЛШ із вірогідним зменшенням розмірів ДЛП (9,4%;  $p < 0,05$ ) на тлі дії ЗНМТ. Однак, регрес КСР (на 2,5%); КДР (на 2,3%), КСО (на 2,1%); КДО (на 1,4%); ТМШП

(на 1,5%), ТЗСЛШ (на 2,1%) не набув статистично значущих змін (у всіх випадках  $p > 0,05$ ).

Виявлено достовірне ( $p < 0,05$ ) зростання ФВ ЛШ (на 6,8%) та підвищення Е/А (на 5,5%), як аргументація покращення СФ та ДФ ЛШ під впливом ЗНМТ, без вірогідних змін у групі контролю ( $p > 0,05$ ).

Однак, цільових рівнів АТ вдалося досягти лише у 16 (32,0%), 20 (40,0%) та 19 (38,0%) хворих у групах А, В, С співвідносно, що свідчило про недостатню антигіпертензивну ефективність окремого використання СВВ та ЗНМТ у пацієнтів з ІСАГ й необхідність інтенсифікації реабілітаційних заходів із комбінуванням та додатко-

Таблиця 3

**Показники центральної гемодинаміки і структурно-функціонального стану лівого шлуночка у хворих з ізольованою систолічною артеріальною гіпертензією на тлі відновлювального лікування СВВ та ЗНМТ ( $M \pm m$ )**

Показник, одиниця вимірювання	Контроль (n=30)		СВВ (n=50)		ЗНМТ (n=50)		СВВ+ЗНМТ (n=50)	
	До лікув.	Після лікув.	До лікув.	Після лікув.	До лікув.	Після лікув.	До лікув.	Після лікув.
ЧСС, уд/хв	76,1±2,9	75,6±1,7	74,8±3,6	63,9±2,9**	75,6±3,9	69,2±1,7**	76,1±3,5	65,5±2,6*
УО, мл	66,7±2,5	68,3±1,4	69,5±4,1	71,0±3,4*	66,3±2,9	69,5±3,8*	71,4±3,3	76,0±2,1**
ХОК, л/хв	4,72±0,12	4,78±0,09	4,68±0,09	5,08±0,11**	4,93±0,09	5,01±0,04	4,80±0,08	5,24±0,07**
ЗПСО, дин·с·см-5	2243±311	2209±404	2196±328*	1986±167**	2119±174	2030±198**	2289±219	1903±113**
ДЛП, мм	37,2±0,6	37,6±0,5	37,2±0,8	34,1±0,6**	38,2±0,4	36,6±0,5	36,9±0,7	35,3±0,5*
КСР ЛШ, мм	38,4±0,9	37,8±0,6	37,1±0,4	36,3±0,7	37,2±0,6	36,1±0,8	38,2±0,5	34,8±0,8**
КДР ЛШ, мм	51,6±0,5	49,9±0,8	52,0±0,7	49,5±0,4*	49,8±0,3	48,6±0,7	52,0±0,5	46,3±0,8**
КСО ЛШ, мл	41,5±2,8	40,9±3,1	39,8±1,8	38,6±2,5	43,1±3,2	42,2±1,5	40,3±4,5	36,7±2,2**
КДО ЛШ, мл	131,7±2,3	129,5±1,8	126,6±2,1	121,8±1,2*	126,7±2,5	124,9±1,9	129,3±1,8	120,1±2,2**
ФВ, %	57,8±1,01	58,7±1,04	57,51±1,02	58,02±0,79	59,20±0,8	63,24±0,71*	58,85±0,68	64,28±0,59*
ΔS, %	31,5±0,3	32,0±0,6	31,3±0,5	32,6±0,6	30,8±0,7	31,2±0,4	31,4±0,4	34,2±0,7**
Vcf, 1/с	1,18±0,02	1,19±0,04	1,12±0,03	1,14±0,01	1,15±0,02	1,18±0,04	1,18±0,05	1,27±0,02**
ТМШП, мм	12,03±0,11	11,87±0,13	12,38±0,18	12,19±0,32	13,01±0,24	12,81±0,30	12,35±0,19	11,84±0,29*
ТЗСЛШ, мм	12,91±0,22	12,72±0,31	13,01±0,34	12,81±0,23	12,71±0,32	12,44±0,19	12,68±0,31*	12,35±0,27
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	156,1±3,6	153,9±4,2	148,14±4,9	145,9±2,8	150,5±3,7	147,3±5,3	153,0±4,8	150,7±2,7
ВТС, ум. од.	0,56±0,01	0,55±0,02	0,48±0,03	0,47±0,02	0,50±0,03	0,49±0,02	0,52±0,03	0,50±0,02
IVRT, мс	113,5±1,5	111,8±2,9	116,5±4,1	113,4±2,9	114,8±4,3	112,7±3,3	117,5±3,8	111,0±4,5*
Е/А, ум.од.	0,82±0,02	0,83±0,01	0,85±0,01	0,90±0,02**	0,90±0,03	0,95±0,02*	0,94±0,03*	1,10±0,03**
DT, мс	221,3±6,5	218,6±6,6	217,2±6,2	214,8±4,7	216,2±3,8	212,0±3,9	218,3±6,2	185,4±5,8**

Примітки: \* – вірогідність різниці стосовно вихідного рівня,  $p < 0,05$ ;

\*\* – вірогідність різниці стосовно контролю,  $p < 0,05$

вим призначенням ЛФФ [7] з метою досягнення покращення гемодинамічних ефектів та реабілітаційного прогнозу [8].

Найбільш суттєві зміни щодо досліджуваних параметрів ЦГ та структурно-функціонального стану ЛШ спостерігались у групі D хворих з ІСАГ, при комбінованому використанні СВВ та ЗНМТ. Так, досягнуто вірогідного ( $p < 0,05$ ) зниження ЧСС (на 14,3%;  $p < 0,001$ ); ЗПСО (на 16,8%;  $p < 0,001$ ); на тлі зростання УО та ХОЖ (на 6,4% і 9,2%;  $p < 0,05$  відповідно).

Спостерігалось системне поліпшення кардіоморфометричних показників щодо вихідного рівня із вірогідним ( $p < 0,05$ ) зменшенням ДЛП (на 8,9%); КСР (на 8,7%); КДР (на 10,9%); КСО (на 8,9%); КДО (на 7,1%).

Відбувалась позитивна тенденція до зменшення величин ТМШП, ТЗСЛШ, ВТС та ІММЛШ, (склали відповідно 2,5%; 2,6%; 3,1% та 1,5%), не добігаючи рівня вірогідного рівня значущості ( $p > 0,05$ ).

Паралельно спостерігалось збільшення індексу Е/А (на 21,9%;  $p < 0,001$ ); зменшення DT (на 14,1%;  $p < 0,05$ ) і IVRT (на 5,5%;  $p < 0,05$ ); без вірогідних змін у групі контролю ( $p > 0,1$ ), що демонструвало покращення ДФ ЛШ на тлі комбінованого застосування СВВ та ЗНМТ. У 42 (84,0%) хворих ІСАГ групи D досягнуто цільового рівня АТ, як показник високої антигіпертензивної ефективності комбінованої методики ЗНМТ та СВВ.

Сьогодні ефективність різних антигіпертензивних програм оцінюють за динамікою поразки органів-мішеней, як предикторів оцінки прогнозу АГ (так звані сурогатні кінцеві точки), а саме, ГЛШ [2, 3]. Так, згідно Фремінгемського дослідження, при регресі ГЛШ смертність від серцево-судинних захворювань зменшується на 25% [6].

Виходячи з цього, нами проведено повторне визначення ІММЛШ, як інтегративного показника ремоделювання ЛШ (ГЛШ) через 3 та 6 місяців після санаторного етапу лікування у хворих з

ІСАГ та СДАГ (рис. 2, 3).

На рисунку 2 наочно відображено майже паритетний регрес ІММЛШ на тлі моноваріантного застосування СВВ та ЗНМТ у хворих похилого віку зі СДАГ за результатами 3- та 6-місячного спостереження.

На рисунку 3 наочно відображено більш вагомий регрес ІММЛШ на тлі комбінації СВВ та ЗНМТ у хворих похилого віку з ІСАГ у порівнянні з моноваріантним використанням даних ЛФФ за результатами 3- та 6-місячного спостереження.

Отримані дані демонструють можливості застосування ЛФФ щодо зворотнього ремоделювання ЛШ у хворих похилого віку з різними варіантами АГ [5].

### Висновки

1. У хворих літнього віку ІСАГ спостерігаються більш вагомні, стосовно СДАГ, патологічні зміни ЦГ та серцевого ремоделювання із розвитком гіпертрофії та діастолічної дисфункції ЛШ, що потребує інтенсифікації реабілітаційних інтервенцій.

2. Курсове моноваріантне застосування як СВВ, так і ЗНМТ у хворих зі СДАГ виявляє співставлений позитивний односпрямований коригуючий вплив на динаміку параметрів ЦГ й морфо-функціонального стану ЛШ, із досягненням цільового рівня АТ у 70% випадків.

3. Комбіноване використання СВВ і ЗНМТ у хворих з ІСАГ сприяє поліпшенню параметрів ЦГ та морфо-функціонального стану ЛШ; має більш високу, щодо моноваріантного застосування, антигіпертензивну та кардіопротективну ефективність із досягненням у 2/3 осіб цільового рівня АТ.

4. Додаткове застосування СВВ та ЗНМТ у моноваріантному режимі при СДАГ та комбінованому – при ІСАГ через 3 та 6 місяців сприяє зворотньому ремоделюванню ЛШ, регресу ГЛШ із вірогідним зниженням ІММЛШ.

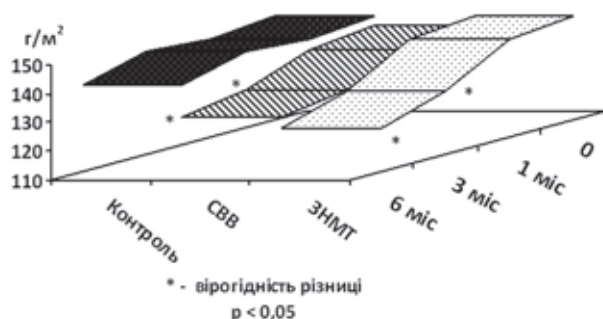


Рис. 2. Динаміка змін ІММЛШ на тлі лікування СВВ та ЗНМТ у хворих похилого віку зі СДАГ

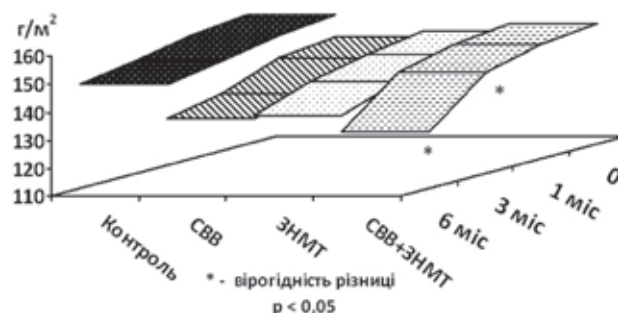


Рис. 3. Динаміка змін ІММЛШ на тлі лікування СВВ та ЗНМТ у хворих похилого віку з ІСАГ



## Список літератури

1. Наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://moz.gov.ua>.
2. Stokes G.S. Management of hypertension in the elderly patient / G.S. Stokes // *Clinical Interventions in Aging*. – 2009. – Vol. 9. – P. 379–390.
3. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // *J. of Hypertension*. – 2013. – Vol. 31, № 7. – P. 1281–1357.
4. Моисеев С. В. АРГУС Артериальная гипертония у лиц старших возрастных групп / С. В. Моисеев, Ж. Д. Кобалава. – М.:ООО «Мед. Инф. Агентство». – 2002. – 446 с.
5. Артериальная гипертония в ремоделировании левого желудочка у больных пожилого возраста / И. А. Бакулина, Э. Г. Муталова, Л. Н. Хусаинова [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2009. – № 3. – С. 40–45.
6. Третьяков С. В. Структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у лиц пожилого и старческого возраста / С. В. Третьяков, Л. А. Шпагина // *Клиническая геронтология*. – 2006. – № 10. – С. 23–28.
7. Стандарти (клінічні протоколи) санаторно-курортного лікування / За загальною ред. М. В. Лободи, К. Д. Бабова, Т. А. Золотарьової [та ін.]. – К.: «КІМ», 2008. – 416 с.
8. Сучасні технології відновлювального лікування хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію / К. Д. Бабов, В. О. Поберська, О. А. Гоженко [та ін.] // *Артериальная гипертензия*. – 2011. – № 1(15). – С. 57–72.
9. Ключко В. В. Ефективність застосування озонотерапії у відновлювальному лікуванні осіб похилого віку, хворих на гіпертонічну хворобу з ізольованою систолічною артеріальною гіпертензією: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Одеса, 2010. – 21 с.
10. Использование «сухих» углекислых ванн с целью замедления темпов старения у пациентов разных возрастных групп / А. П. Ястребов, В. Н. Мещанинов, В. А. Сырнев [и др.] // *Клиническая геронтология*. – 1998. – № 3. – С. 62.
11. Left ventricular mass: allometric scaling, normative values, effect of obesity and prognostic performance / J.A. Chirinos, P. Segers, M.L. De Buyzere [et al.] // *Hypertension*. – 2010. – Vol. 56. – P. 91–98.
12. Recommendations for chamber quantification / R.M. Lang, M. Bierig, R.B. Devereux [et al.] // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2006. – Vol. 7. – P. 79–108.
13. 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. – P. 165–193.

Стаття надійшла до редакції: 19.01.2014р.

*Е. Е. Алыпва, А. И. Токаренко*

*ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»*

## ВЛИЯНИЕ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ НА СОСТОЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ И ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

**Целью** исследования явилась сравнительная оценка влияния «сухих» углекислых ванн (СУВ) и общей низкочастотной магнитотерапии (ОНМТ) на показатели центральной гемодинамики (ЦГ) и морфо-функционального состояния левого желудочка (ЛЖ) у больных систолической (ИСАГ) и систоло-диастолической (СДАГ) артериальной гипертонией.

**Материалы и методы.** В условиях клинического санатория обследовано 360 больных (средний возраст  $65,8 \pm 6,2$  лет) с СДАГ и ИСАГ 1 и 2 ст. Пациентов разделили на группы: А – контроль ( $n=30$ ) – плацебо-имитация физиопроцедур; В ( $n=50$ ) – применение СУВ; С ( $n=50$ ) – ОНМТ; D ( $n=50$ ) – комбинация СУВ и ЗНМТ.

Проведен анализ показателей ЦГ и морфо-функционального состояния ЛЖ с использованием эхокардиографии в М-, В-, and D-режимах в течение 21-дневного реабилитационного курса, через 3 и 6 месяцев.

**Результаты.** Моновариантное использование как СВВ, так и ОНМТ у больных СДАГ оказывало сопоставимый положительный корригирующий эффект с достоверным ( $p < 0,05$ ) улучшением показателей ударного объема сердца, общего периферического сосудистого сопротивления; эхокардиографических параметров систолической и диастолической дисфункции ЛЖ с увеличением фракции выброса, отношения Е/А; уменьшением времени децелерации DT, индекса массы миокарда ЛЖ и достижением у 2/3 больных целевого уровня АД. У больных ИСАГ достоверные положительные изменения вышеуказанных показателей достигнуты только в группе D при комбинированном применении СУВ и ОНМТ.

**Выводы.** У пожилых пациентов с ИСАГ наблюдаются более выраженные, в сравнении с СДАГ, патологические изменения параметров центральной гемодинамики и ремоделирования сердца, что требует интенсификации реабилитационных интервенций.

**Ключевые слова:** изолированная систолическая и систоло-диастолическая артериальная гипертензия, пожилой возраст, реабилитация, центральная гемодинамика, морфо-функциональное состояние левого желудочка, «сухие» углекислые ванны, общая низкочастотная магнитотерапия.

*O. E. Alypova, O. I. Tokarenko*

*State Institution "Zaporizhia Medical Academy of Post-Graduate Education Ministry of Health of Ukraine"*

## CENTRAL AND INTRACARDIAC HEMODYNAMICS AGAINST REHABILITATION COURSE IN ELDERLY PATIENTS WITH DIFFERENT VARIANTS OF THE ARTERIAL HYPERTENSION

**The aim** of research is a comparative estimation of "dry" carbonic baths (DCB) and general low-frequency magnetotherapy (GLMT) influence on central hemodynamics (CH) and left ventricular (LV) morpho-functional status parameters in elderly patients with isolated systolic (ISAH) and systolic-diastolic (SDAH) arterial hypertension.

**Material and methods.** In clinical sanatorium 360 patients (average 65,8±6,2 years) with SDAH and ISAH (Grade 1 and 2) have been examined. Patients have been divided into groups: A is control (n=30) drug therapy with placebo-physiotherapy; B (n=50) is DCB; C (n=50) is GLMT; D (n=50) is a combined of DCB and GLMT administration. Analysis of CH and LV morpho-functional status parameters by echocardiography at M-, B-, and D-mode during 21-day rehabilitation course, after 3 and 6 months has been carried out.

**Results.** DCB and GLMT monovariant administration in SDAH gives comparable corrective effects with the accurate ( $p<0,05$ ) improving of cardiac output; total peripheral resistance and systolic and diastolic LV function echocardiographic measurements: increasing of ejection fraction, E/A ratio; reduction of decel time, LV mass Index with advances in 2/3 patients of a target blood pressure level.

In ISAH patients positive correction of given parameters has been reached only in D group of combined DCB and GLMT administration.

**Conclusion.** In elderly patients with ISAH more significant, rather SDAH, CH and cardiac remodeling pathological patterns are observed that needs more intensive rehabilitation interventions.

**Keywords:** isolated systolic and systolic-diastolic arterial hypertension, elderly age, central hemodynamics, left ventricular morpho-functional status, "dry" carbonic baths, general low-frequency magnetotherapy.

*D. A. Lashkul*  
Zaporizhzhya State Medical University

## RELATIONSHIP OF GALECTIN-3 TO RENAL FUNCTION IN PATIENTS WITH ISCHEMIC CHRONIC HEART FAILURE

**The aim** of the study was to identify the presence of correlation between the level of galectin-3 and renal function in patients with ischemic heart failure who are hospitalized.

**Materials and methods.** We examined 82 patients with chronic heart failure (69 men, 13 women, mean age  $58,9 \pm 9,3$  years). In 38 patients with left ventricular systolic dysfunction and 44 with preserved left ventricular ejection fraction have tested for galectin-3, cystatin C, NT-proBNP enzyme immunoassay.

**Results.** Revealed that the decrease left ventricular ejection fraction is associated with elevated levels of galectin-3 ( $p=0,03$ ), which correlates with an increase markers of renal dysfunction and decreased filtration capacity of the kidneys. Multivariate analysis revealed that galectin-3 is positively correlated with NT-proBNP, Cystatin C and creatinine, negatively with glomerular filtration rate ( $R^2=0,19$ ,  $p=0,02$ ).

**Conclusion.** Thus, in patients with ischemic chronic heart failure revealed a strong correlation between the concentration of galectin-3 and manifestations of renal dysfunction.

**Keywords:** galectin-3, renal dysfunction, chronic heart failure.

Heart failure (HF) remains one of the most prevalent and challenging medical conditions. Despite advances in treatment, morbidity and mortality remain high; 80% of men and 70% of women aged 65 years or older will die within 8 years after the initial diagnosis. Heart failure is also one of the most costly medical conditions [1]. Approximately 1–2% of the adult population in developed countries has HF, with the prevalence rising to  $\geq 10\%$  among persons 70 years of age or older [2]. At least half of patients with HF have a low EF (i.e. HF-REF). Coronary artery disease (CAD) is the cause of approximately two-thirds of cases of systolic HF [3].

The incidence of HF and chronic kidney disease (CKD) has been steadily increasing and will further increase due to ageing of the general population and better treatment of acute cardiac and renal diseases. Heart failure and CKD frequently co-exist, which can be related to common risk factors, e.g. hypertension, diabetes, and atherosclerosis, but also to common pathogenic mechanisms, such as the activation of the sympathetic nervous system, rennin-angiotensin system, inflammation, and oxidative stress. Evidence also suggests that cardiac dysfunction may cause renal dysfunction, and vice versa [4]. Early identification of patients who have renal dysfunction and cardiovascular risk may help to ensure that these patients receive aggressive treatment. The early identification of renal dysfunction in patients with CVD can be possible using cardiac biomarkers.

Identification of new reliable markers for diagnosis, analysis, prognosis of mortality and prevention of hospitalization is still necessary. Galectin-3

(GAL-3) is a soluble  $\beta$ -galactoside-binding protein secreted by activated macrophages. Its main action is to bind to and activate the fibroblasts that form collagen and scar tissue, leading to progressive cardiac fibrosis. Numerous experimental studies have shown the important role of galectin-3 in cardiac remodeling due to fibrosis, independent of the fibrosis etiology. Galectin-3 is significantly increased in chronic heart failure (acute or non-acute onset), independent of etiology. Some clinical studies have confirmed the predictive value of galectin-3 in all-cause mortality in patients with heart failure [5]. At the same time, it remains unclear about the relationship level of galectin-3 and renal function in heart failure.

The aim of the study was to identify the presence of correlation between the level of galectin-3 and renal function in patients with ischemic heart failure who are hospitalized.

### Materials and methods

In study included 82 patients with congestive heart failure who received inpatient treatment in municipal institution “Regional Medical Center of heart disease”, Zaporizhzhya Regional Council. The study was performed in accordance with the standards of GCP (Good Clinical Practice) and the principles of the Helsinki Declaration. The Ethics Committee approved the study protocol. Prior to enrollment, all participants were obtained written informed consent. CHF diagnosed and evaluated according Recommendations for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (2012)

Association of Cardiologists of Ukraine and the Ukrainian Association of heart failure [6]. The estimated glomerular filtration rate (eGFR) as an indicator of renal function, was estimated from serum creatinine using a formula that accounts for the influence of age on creatinine production, which has been validated in patients with HF, and was described in detail elsewhere (MDRD) [7]. According NFK K/DOQI (2002), renal dysfunction, defined as a slight decrease in GFR of 60 to 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Moderate decrease in GFR of 30 to 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> and hard to decrease from 15 to 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> for 3 months or more with or without evidence of kidney damage meet the definition of chronic kidney disease [8]. All echocardiographic studies were performed in the supine position using VIVID 3 PRO EXPERT with a 1,7–5 MHz transducer (General Electric, USA) by an experienced investigator. Comprehensive echocardiographic examination consisted of conventional 2-dimensional, Doppler, and color flow imaging, and TDI. The recorded echocardiographic data were evaluated and assessed based on the recommendations of the American Society of Echocardiography/European Association Echocardiography [9]. For 2-dimensional measurements, the LVEF was calculated in apical 4-chamber and apical 2-chamber views at end-diastole and at end-systole by modified Simpson's rule. Patients with LV ejection fraction >45% and those with [less, double equals] 45% were defined as HFpEF and HFrEF, respectively. LVMI was calculated by Devereux's formula, RVPs (right ventricular pressure systolic). In pulsed-wave Doppler echocardiography, the left ventricular inflow velocity pattern, which consists

of early diastolic velocity (E) and late diastolic velocity (A), was recorded while the sample volume was placed at the tip of anterior and posterior mitral leaflets. TDI of the mitral annulus velocity was obtained from the apical 4-chamber view, while a 5- to 10-mm sample volume was placed at the lateral mitral annulus. The diastolic phase of the mitral annulus velocity consists of the early diastolic phase (e') and the late diastolic phase (a') as the left ventricular inflow velocity pattern in pulsed-wave Doppler echocardiography. Here, e' was expressed as E/e' by calculating the ratio of E to e'.

### Biomarker Measurements

Blood samples were collected via venipuncture, centrifuged, and then frozen at 70°C until the assays were performed. GAL-3 was analyzed in the plasma with an enzyme-linked immunosorbent assay (Bender MedSystems, Vienna, Austria). N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) was analyzed in plasma by an enzyme-linked immunosorbent assay (Biomedica Slovakia s.r.o., Bratislava, Slovakia), cystatin C was analyzed in the plasma with an enzyme-linked immunosorbent assay (BioVendor, Brno, Czech Republic). Calibration of the assay was performed according to the manufacturer's recommendations and values were normalized to a standard curve.

### Statistical Analysis

Descriptive statistics are presented as mean±standard deviation for continuous variables and as percentages for categorical variables, or as

Table 1

Baseline demographic and clinical characteristics of the study population

	HFrEF (n=38)	HFpEF (n=44)	P value
Age, y	61,4±9,2	56,7±8,9	0,02
Male, n (%)	30 (79)	39 (89)	$\chi^2=1,43$ ; 0,23
Prior MI, n (%)	33 (87)	34 (77)	$\chi^2=1,25$ ; 0,26
Hypertension, n (%)	32 (84)	38 (86)	$\chi^2=0,08$ ; 0,78
Diabetes mellitus, n (%)	8 (21)	7 (16)	$\chi^2=0,36$ ; 0,55
Smoker, n (%)	10 (26)	12 (28)	$\chi^2=0,01$ ; 0,92
BMI, kg/m <sup>2</sup>	29,9±5,3	30,8±4,6	0,48
NYHA functional class, n (%)			
I-II	6 (16%)	21 (48%)	$\chi^2=9,42$ ; 0,002
III-IV	32 (84%)	23 (52%)	
LVEF, %, mean (SD)	34,4±7,6	56±7,4	<0,0001
eGFR, ml/min/1.73m <sup>2</sup>	72,9±14,7	83.1±18.7	0,009
NT-proBNP, pg/ml, Me[IQR]	698 [318;1074]	153 [42;432]	0,002
GAL-3, ng/ml, Me[IQR]	12 [9;16]	10 [9;13.5]	0,03
Cystatin C, ng/ml, Me[IQR]	1306 [1113;1750]	1087 [925;1397]	0,14

medians with interquartile ranges (IQR) when variables were non-normally distributed. Differences in categorical variables between groups were evaluated with the  $\chi^2$  test. Differences between mean values for continuous variables were evaluated with the Student t test or the Mann-Whitney U test. Correlations of GAL-3 with comorbidities and biomarkers were assessed by Spearman rank correlation, with partial correlations used for controlling of potential confounding variables. Backward linear regression was used for the selection of candidate variables, as it permits all the potential predictors to be considered and it allows for the possibility of a set of variables being evaluated for predictive capability together, even if the individual variables might not be the most predictive. A 2-sided  $p < 0,05$  was accepted as statistically significant.

## Results

The baseline clinical characteristics of 82 participants are displayed by EF values in table 1. Among the patients were 69 men and 13 women. The mean age of patients was  $58,9 \pm 9,3$  years. Myocardial infarction history was in 67 (81,7%) patients. Arterial hypertension was in 70 (85,4%). Diabetes mellitus was in 15 (18,3%) patients. History of smoking was in 22 (26,8%) patients. Depending on the functional class by NYHA of the patients was as follows: I-II FC – 27 (32,9%), III-IV FC – 55 (67,1%) patients.

NT-proBNP (Fig.1) and Gal-3 (Fig. 2) concentrations were higher in HFrEF compared with HFpEF ( $p=0,009$  and  $p=0,03$ , respectively). Median NT-proBNP level in HFrEF 698 (IQR 318; 1014)

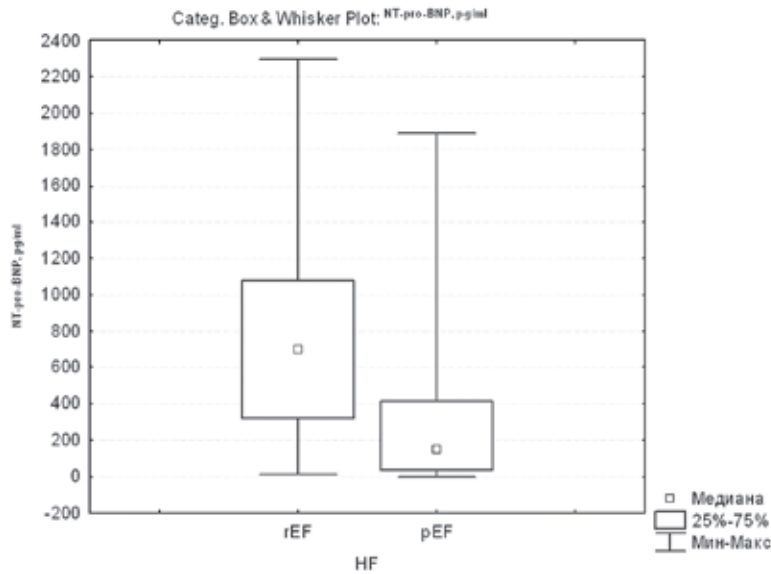


Figure 1. Serum NT-proBNP levels in patients with HF. Shown are box plots with median and interquartile ranges

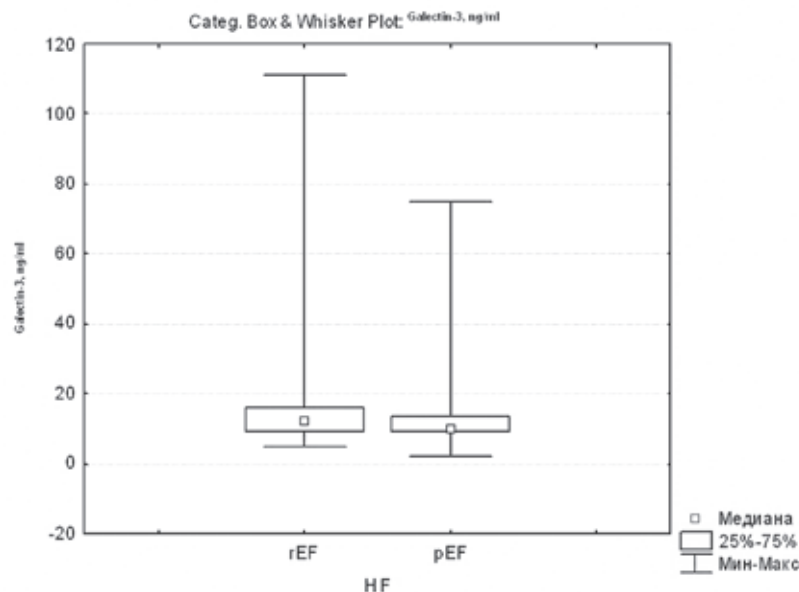


Figure 2. Serum Galectin-3 levels in patients with HF. Shown are box plots with median and interquartile ranges

pg/ml versus 153 (42; 432) pg/ml in HFpEF and median Gal-3 level in HFrEF of 12,0 ng/ml (interquartile range: 9,0 to 16,0 ng/ml) versus 10,0 ng/ml (interquartile range: 9,0 to 13,5 ng/ml) in HFpEF.

In HFrEF compared with HFpEF were trends to higher potassium ( $4,56 \pm 0,42$  vs  $4,49 \pm 0,39$  mmol/l,  $p=0,47$ ), urea ( $7,03 \pm 1,06$  vs  $5,99 \pm 1,55$  mmol/l,  $p=0,23$ ) and cystatin C ( $1306$  [1113; 1750] vs  $1087$  [925; 1397] ng/ml,  $p=0,14$ ). At the same time, in HFrEF patients lower eGFR ( $72,9 \pm 14,7$  vs  $83,1 \pm 18,7$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>,  $p=0,009$ ) and EF ( $34,4 \pm 7,6$  vs  $56 \pm 7,4\%$ ,  $p < 0,0001$ ).

There was a strong positive correlation between Gal-3 and NT-proBNP ( $r=0,65$ ,  $p=0,002$ ) in HFpEF patients (Fig. 3). During analysis of relationship between renal function and other markers revealed, that in HFrEF group concentration of cystatin C associated with age ( $r=0,37$ ;  $p=0,02$ ), NT-proBNP ( $r=0,47$ ;  $p=0,004$ ), eGFR ( $r=-0,39$ ;  $p=0,04$ ), LVMI ( $r=0,43$ ;  $p=0,03$ ), revealed very strong negative relationship between urea vs eGFR ( $r=-0,93$ ;  $p=0,0008$ ), eGFR vs age ( $r=-0,51$ ;  $p=0,001$ ) and positive relationship between urea with LVMI ( $r=0,81$ ;  $p=0,02$ ), RVPs ( $r=0,76$ ;  $p=0,04$ ). In HFpEF group only for cystatin C revealed correlation with age ( $r=0,34$ ;  $p=0,02$ ), eGFR ( $r=-0,37$ ;  $p=0,01$ ), LVMI ( $r=0,39$ ;  $p=0,01$ ), RVPs ( $r=0,63$ ;  $p=0,004$ ).

In multivariable analyses, Gal-3 was positively associated with creatinine, NT-proBNP, cystatine

C, and negatively associated with eGFR (0,48; 0,69; 0,32; -0,20, respectively). The R<sup>2</sup> value of this model was 0,19,  $p=0,02$ .

### Conclusion

1. In our study Gal-3 and NT-proBNP concentrations were higher in HFrEF compared with HFpEF.

2. Our study confirms the association between galectin-3 levels and patients' age, NT-proBNP and renal dysfunction. The only weak to moderate relationship between cystatin C, eGFR, NT-proBNP and LVMI, but not with GAL-3, indicates that galectin-3 reflects other pathways in the pathobiology of heart disease.

3. Multivariable analysis showed statistically significant model of association between GAL-3 and creatinine, NT-proBNP, cystatine C and eGFR.

Higher circulating Gal-3 concentrations are associated with increased risk for new-onset HF and all-cause mortality in the community. Animal data suggest that Gal-3 is a mediator of fibrosis, and directly targeting the Gal-3 pathway may represent a future preventive treatment strategy. Future potential clinical uses of Gal-3 measurement might include the identification of asymptomatic subjects with early evidence of cardiac fibrosis, in whom targeted therapies may be useful to delay the onset of HF.

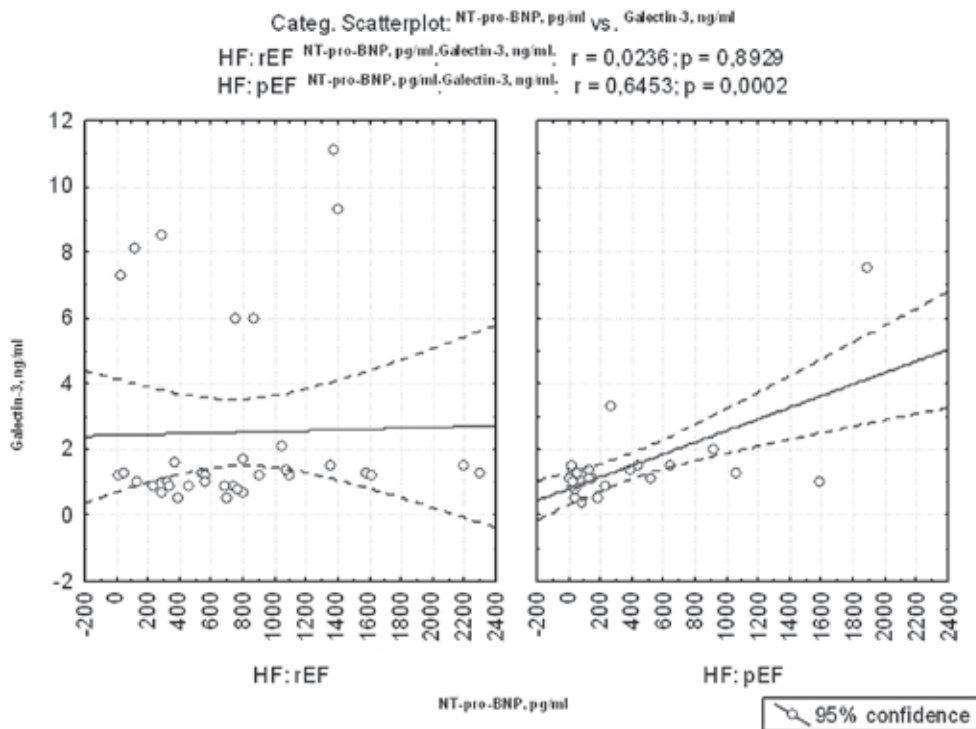


Figure 3. Relationship between NT-proBNP and Galectin-3 in patients with HFrEF and HFpEF

## References

1. McMurray J.J.V. ESC guidelines for the diagnosis 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 of the ESC / McMurray J.J.V., Adamopoulos S., Anker S.D. [et al.] // European Heart Journal, 2012. – Vol. 33. – p. 1787–1847
2. Mosterd A. Clinical epidemiology of heart failure / Mosterd A, Hoes AW. // Heart, 2007. – Vol. 93. – p. 1137–1146.
3. Ackerman M.J. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA) / Ackerman MJ, Priori SG, Willem S. [et al.] // Heart Rhythm, 2011. – Vol.8. – p. 1308–1339
4. Metra M. The role of the kidney in heart failure / Metra M., Cotter G., Gheorghiu M. [et al.] // European Heart Journal, 2012. – Vol. 33. – p. 2135–2143
5. Hrynchyshyn N. Galectin-3: a new biomarker for the diagnosis, analysis and prognosis of acute and chronic heart failure / Hrynchyshyn N., Jourdain P., Desnos M. [et al.] // Arch Cardiovasc Dis., 2013. – Oct; 106 (10). – p. 541–546
6. Воронков Л. Г. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2012) / Воронков Л. Г., Амосова К. М., Баррій А. Е. [та ін.] // Серцева недостатність, 2012. – № 3. – с. 60–96
7. Smilde T. D. Drawbacks and prognostic value of formulas estimating renal function in patients with chronic heart failure and systolic dysfunction / Smilde TD, Van Veldhuisen DJ, Navis G. [et al.] // Circulation, 2006. – Vol. 114. – p. 1572–1580
8. National Kidney Foundation KD: Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification / Am. J. Kidney Dis. – 2002 – Vol. 39 (Suppl 1). – S1–S266
9. Lang R. M. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology / Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. [et al.] // J Am Soc Echocardiogr. 2005. – Vol.18. – p. 1440–1463. doi: 10.1016 / j.echo.2005.10.005

Стаття надійшла до редакції 17.01.2014 р.

*Д. А. Лашкул*

*Запорізький державний медичний університет*

## ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ ГАЛЕКТИНОМ-3 ТА НИРКОВОЮ ФУНКЦІЄЮ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ ІШЕМІЧНОГО ҐЕНЕЗУ

**Метою дослідження** було визначити наявність взаємозв'язку між рівнем галектина-3 і нирковою функцією у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю ішемічного ґенезу.

**Матеріал і методи.** Обстежено 82 пацієнта з хронічною серцевою недостатністю (69 чоловіки, 13 жінок, середній вік  $58,9 \pm 9,3$  року). У 38 пацієнтів із систолічною дисфункцією лівого шлуночка і у 44 зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка вивчали вміст галектина-3, цистатина С, NT-proBNP методом імуноферментного аналізу.

**Результати.** Виявлено, що зниження фракції викиду ЛШ асоціюється з підвищенням рівня галектина-3 ( $p=0,03$ ), яке корелює з підвищенням маркерів ниркової дисфункції і зниженням фільтраційної спроможності нирок. Багатофакторний аналіз показав, що галектин-3 позитивно корелює з NT-proBNP, цистатином С, креатиніном і негативно зі швидкістю клубочкової фільтрації ( $R^2=0,19$ ,  $p=0,02$ ).

**Висновки.** Таким чином, у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю ішемічного ґенезу виявлено тісний взаємозв'язок між концентрацією галектина-3 та проявами ниркової дисфункції.

**Ключові слова:** галектин-3, ниркова дисфункція, хронічна серцева недостатність.

*Д. А. Лашкул*

*Запорожский государственный медицинский университет*

## ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ГАЛЕКТИНОМ-3 И ПОЧЕЧНОЙ ФУНКЦИЕЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

**Целью исследования** было определить наличие взаимосвязи между уровнем галектина-3 и почечной функцией у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза.

**Матеріал і методи.** Обстежено 82 пацієнта з хронічною серцевою недостатністю (69 чоловіки, 13 жінок, середній вік  $58,9 \pm 9,3$  років). У 38 пацієнтів з систолічною дисфункцією лівого шлуночка і у 44 з збереженою фракцією викиду лівого шлуночка вивчали вміст галектина-3, цистатину С, NT-proBNP методом імуноферментного аналізу.

**Результати.** Виявлено, що зниження фракції викиду ЛЖ асоціюється з підвищенням рівня галектина-3 ( $p=0,03$ ), яке корелює з підвищенням маркерів ниркової дисфункції і зниженням фільтраційної здатності нирок. Багатофакторний аналіз показав, що галектин-3 позитивно корелює з NT-proBNP, цистатином С, креатиніном і негативно зі швидкістю клубочкової фільтрації ( $R^2=0,19$ ,  $p=0,02$ ).

**Висновки.** Таким чином, у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу виявлена тісна взаємозв'язок між концентрацією галектина-3 і проявами ниркової дисфункції.

**Ключові слова:** галектин-3, ниркова дисфункція, хронічна серцева недостатність.



*Н. С. Михайловська*

*Запорізький державний медичний університет*

## СТАН ВНУТРІШНЬОСЕРЦЕВОЇ ГЕМОДИНАМІКИ ТА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНА ПЕРЕБУДОВА СЕРЦЯ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО Q-ІНФАРКТУ МІОКАРДА, АСОЦІЙОВАНОГО З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

**Мета дослідження:** вивчити стан внутрішньосерцевої гемодинаміки та особливості структурно-функціональної перебудови серця після перенесеного Q-інфаркту міокарда, асоційованого з метаболічним синдромом.

**Матеріали та методи:** обстежено 190 хворих на Q-інфаркт міокарда з метаболічним синдромом у віці від 40 до 85 років (середній вік  $62,5 \pm 0,90$  років) в гострому періоді захворювання: 158 – з метаболічним синдромом та 32 – без метаболічного синдрому. Контрольну групу склали 22 практично здорових особи з нормальними показниками вуглеводного обміну, що співставлялися за віком та статтю. Двовимірну ехокардіоскопію та імпульсно-хвильову доплерографію проводили за допомогою ультразвукового сканера «Sonoline G50» фірми «Siemens» (Німеччина) за загальноприйнятою методикою.

**Результати дослідження:** до особливостей структурно-функціональної перебудови серця в гострому періоді Q-інфаркту міокарда у хворих метаболічним синдромом, відносяться: вірогідно більший ступінь міокардального стресу, дилатації лівого шлуночка, лівого передсердя та правого шлуночка на тлі збільшення індексу сферичності, погіршення систолічної та скоротливої функції лівого шлуночка та лівого передсердя, діастолічної дисфункції лівого та правого шлуночків. У хворих на Q-інфаркт міокарда з метаболічним синдромом, спостерігається більший ступінь діастолічної дисфункції лівого шлуночка за рахунок переважання маси міокарда, внутрішньоміокардальної напруги та індексу жорсткості міокарда, що проявляється збільшенням кількості хворих з псевдонормальним та рестриктивним типом трансмітрального кровотоку.

**Висновок:** метаболічний синдром чинить істотний вплив на структурно-функціональну перебудову серця після перенесеного інфаркту міокарда, що підтверджується наявністю кореляційних зв'язків компонентів метаболічного синдрому з параметрами кардіогемодинаміки.

**Ключові слова:** Q-інфаркт міокарда, метаболічний синдром, внутрішньосерцева гемодинаміка, ремоделювання.

Післяінфарктне ремоделювання є асиметричним процесом і пов'язане з розширенням зони некрозу та наступними змінами інтактного міокарда [1, 2, 3, 4, 5]. Результатами цієї перебудови є дилатація порожнини, потоншення стінок, гіпертрофія неуражених ділянок міокарда, міокардальний фіброз, зміна геометрії ЛШ від еліптичного до сферичного (кулястого), що спричиняє порушення систолічної та діастолічної функцій серця, передую розвитку серцевої недостатності [3, 4]. Механізми ремоделювання, його детермінанти та гемодинамічні ефекти активно вивчаються [1, 2, 3, 4].

На сьогодні процес ремоделювання ЛШ розглядається як збірне поняття, що поєднує патологічні зміни, які відбуваються як на рівні окремих клітин, інтерстиціального простору міокарда, так і всієї камери ЛШ у цілому [2]. Причинами, що призводять до прогресуючого ушкодження цитоархітектоники міокарда й судин,

надлишкового нагромадження позаклітинного матриксу, незбалансованої гіпертрофії міокарда й судинної стінки, вважають активацію неспецифічних факторів росту ( $\beta$ -трансформуючий та інсуліноподібний фактори росту), нейрогуморальних чинників (вазопресин, ангіотензин II, альдостерон, катехоламіни, цитокіни, ендотелін та інші), порушення продукції вазодепресорних субстанцій (простациклін, оксид азоту/ендотеліальний релаксуючий фактор, кініні) тощо [1, 2, 3, 4, 5].

На характер ремоделювання впливають супутні захворювання, насамперед метаболічний синдром, оскільки його компоненти викликають субклінічне ураження серця ще до початку інфаркту міокарда [5, 6, 7, 8, 9]. Серед патогенетичних чинників ремоделювання серця при метаболічному синдромі велику увагу приділяють імунозапальній та цитокіновій активації, ендотеліальній дисфункції, збільшенню концентрації

інгібітора тканинного активатора плазміногену, зміні концентрації інсуліноподібного фактора росту та ін. Вищевказані нейрогуморальні зміни призводять до ішемії інтактного міокарда, більшого погіршення систолічної функції лівого шлуночка під час гострої фази інфаркту міокарда [7, 8, 9].

Характер структурно-функціональної перебудови серця в процесі післяінфарктного ремоделювання у хворих з метаболічним синдромом, взаємозв'язок показників кардіогемодинаміки з його компонентами на сьогодні вивчені недостатньо.

**Мета дослідження:** вивчити стан внутрішньо-серцевої гемодинаміки та особливості структуро-функціональної перебудови серця після перенесеного Q-інфаркту міокарда, асоційованого з метаболічним синдромом.

### Матеріали та методи

Обстежено 190 хворих на Q-інфаркт міокарда з метаболічним синдромом у віці від 40 до 85 років (середній вік  $62,5 \pm 0,90$  років) в гострому періоді захворювання: 158 – з метаболічним синдромом та 32 – без метаболічного синдрому. Контрольну групу склали 22 практично здорових особи з нормальними показниками вуглеводного обміну, що співставлялися за віком та статтю.

Діагноз гострий Q-ІМ встановлювали відповідно до рекомендацій ВООЗ та Європейського товариства кардіологів (2003) [10]. Метаболічний синдром було діагностовано за критеріями Міжнародної федерації з діабету (International Diabetes Federation, 2005) за принципом «1 основний + 2 додаткових критерії» [11, 12]. Наявність та ступінь ожиріння встановлювали на підставі розрахунку індексу маси тіла (ІМТ) відповідно до критеріїв ВООЗ (1997) [11, 12]. Центральний (андроїдний) тип ожиріння визначали за окружністю талії: для чоловіків-європейців  $\geq 94$  см; для жінок-європейок  $\geq 80$  см (International Diabetes Federation, 2005) [11, 12]. Цукровий діабет 2 типу діагностували відповідно до рекомендацій Американської асоціації по веденню цукрового діабету (2010) [13]. Діагноз артеріальної гіпертензії встановлювали за рекомендаціями Європейського товариства кардіологів та Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії [14].

У роботі дотримано принципів біоетики: основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), GCP (1996 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2000 рр.) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. Всі обстежені особи власноруч і добровільно підписали інформовану зго-

ду на участь у дослідженні згідно з протоколом, затвердженим Комісією з питань біоетики Запорізького державного медичного університету.

Хворі отримували традиційну базисну терапію згідно з наказом МОЗ України № 436 от 03.07.2006 «Протокол надання медичної допомоги хворим з гострим коронарним синдромом з елевацією ST (інфарктом міокарда з зубцем Q)». Усім хворим на Q-інфаркт міокарда при надходженні до стаціонару проводили комплексне обстеження згідно із загальноприйнятими стандартами.

Двовимірну ехокардіоскопію та імпульсно-хвильову доплерографію проводили за допомогою ультразвукового сканера «Sonoline G50» фірми «Siemens» (Німеччина) за загальноприйнятою методикою [15, 16, 17]. Обов'язковими умовами проведення дослідження були: синусовий ритм, відсутність мітрального стенозу, вираженої мітральної та аортальної регургітації, ЧСС не вище за 100 ударів за хвилину.

Визначали кінцево-сistolічний (КСР, см) та кінцево-діастолічний розмір (КДР, см) лівого шлуночка (ЛШ), розмір лівого передсердя в систолу (ЛПС, см) та діастолу (ЛПД, см), кінцево-діастолічний розмір правого шлуночка (КСР ПШ, см), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШПС, ТМШПД, см) та задньої стінки (ТЗСЛШС, ТЗСЛШД, см) лівого шлуночка в систолу та діастолу [15]. Після візуалізації порожнини серця у чотирьохкамерній апікальній позиції здійснювали вимір поздовжнього та поперечного розміру порожнини лівого шлуночка у діастолу (см). На підставі отриманих даних розраховували наступні показники кардіогемодинаміки: кінцево-діастолічний (КДО, мл) та кінцево-сistolічний об'єм (КСО, мл) планіметричним методом Сімпсона, ударний об'єм (УО, мл), ударний індекс (УІ, мл/м<sup>2</sup>), хвилиний об'єм крові (ХОК, л/хв.), серцевий індекс (СІ, л/хв/м<sup>2</sup>), фракцію вигнання або викиду (ФВ, %), масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ, г), фракцію спорожнення лівого передсердя (ФС ЛП, %), ступінь систолічного потовщення задньої стінки лівого шлуночка (%ЗСЛШ) та міжшлуночкової перетинки (%МШП), ступінь укорочення передньо-заднього розміру лівого шлуночка (%ПЗР), індекс сферичності (ІС, ум. од.), індекс локальної скоротливої здатності (ІЛСЗ) ЛШ, відносну товщину лівого шлуночка (ВТС ЛШ, од.) згідно з рекомендаціями Американського ехокардіографічного товариства [17].

Враховуючи індивідуальні конституційні особливості пацієнтів використовували індексовані до площини поверхні тіла величини: індекс маси міокарда (ІММ ЛШ), кінцево-діастолічний та кінцево-сistolічний індекси (КДІ ЛШ, КСІ ЛШ). Кінцево-сistolічний тиск у порожнині лівого шлуночка (мм рт. ст.) визначали за М. В. Костильовим (1993); кінцево-сistolічний індекс

скоротливості міокарда (ICM, мм рт. ст./мл) за K. Sagawa (1981); кінцево-діастолічний тиск лівого шлуночка (КДТ, мм рт. ст.) за формулою T. V. Stork et al. (1989); індекс жорсткості міокарда ЛШ (ІЖМ, %) за Є. І. Чазовим (1992); внутрішньоміокардіальне напруження (ВМН) (дін/см<sup>2</sup>) розраховували за С. Rackley (1988) [16]. Для оцінки діастолічної функції ЛШ у всіх хворих вивчався трансмітральний кровотік методом імпульсної доплер-ехокардіографії з апікальної позиції за стандартною методикою [17].

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою параметричних і непараметричних методів згідно сучасних вимог з використанням пакета програм «Statistica» (Version 6.0, Stat Soft Ins, США, № ліцензії AXXR712D833214FAN5). Нормальність розподілу визначали за допомогою тесту Шапро-Уїлка; для порівняння показників, які характеризуються нормальним розподілом, застосовували непарний t критерій Стьюдента; для порівняння параметрів з ненормальним розподілом – критерій Манна-Уїтні. Для аналізу спрямованості та сили зв'язку між визначеними показниками використовували метод кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнтів кореляції (r) Пірсона та Спірмена. Данні наведені у вигляді: середнє значення ± похибка середньої (M±m). Різниця вважалася вірогідною при p<0,05.

### Результати дослідження та їх обговорення

Особливості внутрішньосерцевої гемодинаміки та післяінфарктного ремоделювання у хворих на Q-ІМ з МС наведені в таблиці 1.

Спостерігалось збільшення розміру ЛПД, ЛПс, КДР, КСР, КДО, КСО, КДІ, КСІ ЛШ та КДР ПШ у хворих на Q-ІМ. Порівняно зі здоровими розмір ЛПД більший у хворих без МС на 29,95% (p<0,001), у пацієнтів з МС на 41,47% (p<0,001), ЛПс – у хворих без МС на 17,17% (p<0,001), у пацієнтів з МС на 21,99% (p<0,001). Разом з тим, розмір ЛПс та ЛПд більший у хворих з МС у порівнянні з аналогічним показниками в групі без МС (p<0,05).

КДР правого шлуночка значно більший у хворих на Q-ІМ з МС: на 13,81% (p<0,001) порівняно з групою контролю та на 12,73% (p<0,05) порівняно з пацієнтами без МС. КДР ЛШ у хворих без МС переважає цей показник у здорових на 39,84% (p<0,001), КДО ЛШ на 38,05% (p<0,001), КДІ ЛШ на 28,17% (p<0,001); у хворих з МС КДР ЛШ більший, ніж у здорових на 44,98% (p<0,001), КДО ЛШ на 51,96% (p<0,001), КДІ ЛШ на 44,52% (p<0,001). Хворі на Q-ІМ з МС значно переважали за означеними показниками хворих без МС: КДР ЛШ на 3,67% (p>0,05), КДО ЛШ на 10,07% (p<0,05), КДІ ЛШ на 12,75% (p<0,05).

КСР ЛШ у хворих без МС більший за такий

у здорових на 22,78% (p<0,001), КСО ЛШ на 72,55% (p<0,001), КСІ ЛШ на 66,37% (p<0,001). У хворих з метаболічним синдромом КСР ЛШ переважає такий показник у здорових на 30,38% (p<0,001), КСО ЛШ у 2 рази (p<0,001), КСІ ЛШ на 95,22% (p<0,001). При цьому у хворих з МС КСІ ЛШ був більшим на 17,34% (p<0,05) порівняно з хворими без МС.

Порівняно зі здоровими, товщина стінок ЛШ в систолу та діастолу була більшою у хворих на Q-ІМ: без МС – ТМШПс на 29,52%, ТМШПд на 62,5%, ТЗСЛШс на 28,07%, ТЗСЛШд на 37,97%, ТМШП/ТЗСЛШ на 16,3%; у хворих на ІМ з МС – ТМШПс на 37,14%, ТМШПд на 65,27%, ТЗСЛШс на 28,95%, ТЗСЛШд на 45,57%. ТМШП/ТЗСЛШ на 15,22%.

Спостерігалось збільшення ММ ЛШ: у хворих з МС у 2,06 рази (p<0,001), без МС у 1,9 рази (p<0,001); ІММ ЛШ: у хворих з МС у 2,04 рази (p<0,001), без МС у 1,94 рази (p<0,001). Разом з тим, ММ ЛШ у хворих з МС більша на 8,48% (p<0,05), ІММ ЛШ на 5,04% (p>0,05) при порівнянні з аналогічним показником у хворих без МС. ВТС ЛШ мала тенденцію до збільшення у хворих на Q-ІМ з МС та у хворих без МС.

Процес післяінфарктного ремоделювання супроводжувався значним збільшенням внутрішньоміокардіального напруження – у хворих на Q-ІМ без МС у 1,67 рази, у хворих з МС у 2,32 рази (p<0,001). Найбільший показник ВМН в гострому періоді ІМ спостерігався у хворих з МС (p<0,001).

Індекс сферичності був вірогідно більшим у хворих на ІМ з МС на 42,85% (p<0,001) порівняно зі здоровими та на 20,0% (p<0,05) порівняно з пацієнтами без МС.

Отримані данні свідчать, що при гострому Q-ІМ спостерігається дилатація камер серця у хворих за наявності та без метаболічного синдрому. Співставлення структурно-геометричних показників виявило більший ступінь дилатації лівого шлуночка в систолу та діастолу, правого шлуночка, лівого передсердя, зростання індексу маси міокарда, внутрішньоміокардіальної напруги та індексу сферичності в процесі післяінфарктного ремоделювання у хворих з метаболічним синдромом.

Стосовно систолічної функції лівого шлуночка, порівняно зі здоровими, в групі хворих без МС ФВ ЛШ менша на 9,17% (p<0,001), у хворих з МС: УО на 9,95% (p<0,05), ХОК на 9,51% (p<0,05), ФВ ЛШ на 18,81% (p<0,001), що свідчило про розвиток систолічної дисфункції в гострий період інфаркту міокарда. Відмічено вірогідно менший УО на 8,1% (p<0,05), ХОК на 9,5% (p<0,05) та ФВ ЛШ на 10,6% (p<0,01) в групі хворих з МС порівняно з хворими без проявів МС.

Скоротлива функція лівого передсердя також значно зменшується в гострий період інфаркту

**Структурно-функціональні параметри у хворих на гострий Q-ІМ  
залежно від наявності метаболічного синдрому (M±m)**

Показники, од. виміру	Контрольна група (n=22)	Q-ІМ без МС (n=32)	Q-ІМ з МС (n=158)
1	2	3	4
ЛПД, см	2,17±0,07	2,82±0,05***	3,11±0,03***•
ЛПс, см	3,32±0,11	3,89±0,04***	4,10±0,001***•
КДР ЛПШ, см	2,1±0,08	2,12±0,05	2,39±0,03***•
КДР ЛПШ, см	3,89±0,16	5,44±0,08***	5,64±0,05***
КДО ЛПШ, мл	108,2±5,42	149,37±5,49***	164,42±3,69***•
КДІ ЛПШ, мл/м <sup>2</sup>	58,28±2,05	74,70±1,97***	84,23±1,68***•
КСР ЛПШ, см	3,16±0,08	3,88±0,104***	4,12±0,06***
КСО ЛПШ, мл	40,4±2,52	69,71±4,71***	80,85±2,71***
КСІ ЛПШ, мл/м <sup>2</sup>	22,18±1,14	36,90±2,32***	43,30±1,34***•
ТМШПс, см	1,05±0,02	1,36±0,03***	1,44±0,02***
ТМШПд, см	0,72±0,02	1,17±0,02***	1,19±0,02***
ТЗСЛШс, см	1,14±0,04	1,46±0,03***	1,47±0,02***
ТЗСЛШд, см	0,79±0,03	1,09±0,02***	1,14±0,01***
ТМШП/ТЗСЛШ	0,92±0,05	1,07±0,02**	1,06±0,01***
ММ ЛПШ, г	160,22±10,62	304,76±8,73***	330,61±6,38***•
ІММ ЛПШ, г/м <sup>2</sup>	83,72±3,25	162,69±4,36***	170,95±2,80***
ВТС ЛПШ, у.о.	0,40±0,02	0,42±0,01	0,43±0,01***
ВМН, дін/см <sup>2</sup>	135,65±7,66	276,73±8,15***	314,29±4,76***•
ІС, ум. од.	0,42±0,005	0,50±0,007*	0,60±0,001***•
УО, мл	80,63±1,99	79,01±1,74	72,61±1,12***•
УІ, мл/м <sup>2</sup>	38,39±0,94	38,71±1,05	37,11±0,59
ХОК, л/хв	5,68±0,20	5,64±0,19	5,14±0,07**•
СІ, л/хв/м <sup>2</sup>	2,92±0,13	2,96±0,06	2,80±0,05
ФВ ЛПШ, %	62,33±1,09	56,60±1,42***	50,60±0,67***•
ФС ЛПШ, %	33,94±2,1	28,08±1,03**	24,33±0,48***•
% МШП	49,22±4,11	26,85±2,79***	21,69±1,39***
% ЗСЛШ	45,89±6,22	35,05±2,63	30,04±1,41***
% ПЗС	32,13±1,58	30,04±0,93	27,24±0,49**•
ІЛСЗ, ум.од.	1,09±0,01	1,19±0,01*	1,42±0,04***•
КСТ ЛПШ, мм рт. ст.	144,53±3,77	151,11±1,89	159,47±1,05***•
ІСМ, мм рт. ст./мл	3,92±0,28	2,63±0,13***	2,52±0,08***
V сист. Ао, м/с	1,13±0,03	1,1±0,03	1,01±0,01***
ІАо, м <sup>2</sup>	23,03±0,74	20,92±0,74	18,92±0,33**•
V сист. а.р., м/с	0,82±0,04	0,72±0,02*	0,71±0,01*
І а.р., м <sup>2</sup>	15,9±0,44	14,5±0,51*	13,3±0,22**•
КДТ ЛПШ, мм рт.ст.	8,62±0,41	16,90±0,74***	18,45±0,50***
ІЖМ, мм рт. ст./мл	0,088±0,008	0,12±0,005	0,14±0,004***•
СТЛА, мм рт.ст.	20,43±1,37	29,88±1,07*	35,34±0,74**
ТЗЛК, мм рт. ст	6,49±1,67	8,96±0,57***	10,56±0,35***•

**Примітки:** \*, \*\*, \*\*\* – вірогідність розбіжностей порівняно зі здоровими ( $p<0,05$ ,  $p<0,01$  та  $p<0,001$ );

•, ••, ••• – вірогідність розбіжностей порівняно з хворими без МС ( $p<0,05$ ,  $p<0,01$  та  $p<0,001$ )

міокарда, про що свідчило зменшення ФС ЛП: в групі хворих без МС на 17,27% ( $p < 0,05$ ), з МС – на 28,31% ( $p < 0,001$ ). Разом з тим, цей показник вірогідно менший у хворих з МС, ніж у пацієнтів без МС на 13,35% ( $p < 0,05$ ).

Показники, що характеризують скоротливу здатність міокарда, були вірогідно меншими, ніж у групі здорових: у хворих без МС – % МШП у 1,85 рази ( $p < 0,001$ ), % ЗСЛШ на 23,62% ( $p < 0,001$ ); у хворих з МС – % МШП у 2,26 рази ( $p < 0,001$ ), % ЗСЛШ на 34,54% ( $p < 0,001$ ), % ПЗС на 15,21% ( $p < 0,001$ ). При цьому ІЛСЗ у хворих без МС був на 9,17% ( $p < 0,05$ ), у хворих з МС на 30,28% ( $p < 0,001$ ) більшим, ніж в контрольній групі. Разом з цим, у хворих на МС деякі показники вірогідно відрізнялись від аналогічних у хворих без МС: % ПЗС на 9,32% ( $p < 0,05$ ) менший, ІЛСЗ на 19,33% ( $p < 0,001$ ) більший, що свідчить про більш виразне порушення скоротливої здатності міокарда ЛШ.

КСТ у хворих з МС був більшим на 10,85% у порівнянні зі здоровими та на 6,02% порівняно з хворими без МС ( $p < 0,001$ ). Кінцево-сistolічний індекс скоротливості міокарда зменшився у хворих з МС на 35,7% ( $p < 0,001$ ) та у пацієнтів без МС на 32,65% ( $p < 0,001$ ) порівняно зі здоровими.

Отже, отримані дані вказують на порушення скоротливої здатності міокарда ЛШ та зниження його насосної функції в гострому періоді Q-ІМ, що максимально проявляється у хворих з МС.

В гострому періоді Q-ІМ у хворих з МС також спостерігалось вірогідне зниження показників аортального кровотоку (табл. 2): порівняно зі здоровими – інтегральної швидкості на 17,84% ( $p < 0,01$ ), максимальної швидкості на 10,62% ( $p < 0,001$ ); порівняно з пацієнтами без МС – інтегральної швидкості на 9,56% ( $p > 0,05$ ) та максимальної швидкості аортального потоку на 8,18% ( $p < 0,05$ ), що підтверджує більш виразне зниження пропульсивної здібності ЛШ у хворих з МС.

Виявлено вірогідне зниження показників пульмонального кровотоку: у хворих на Q-ІМ без МС – інтегральної швидкості на 8,8% ( $p < 0,05$ ), максимальної швидкості на 12,19% ( $p < 0,05$ ); у хворих на Q-ІМ з МС – інтегральної швидкості на 16,35% ( $p < 0,05$ ), максимальної швидкості на 13,41% ( $p < 0,05$ ) порівняно з аналогічними показниками практично здорових осіб. У хворих з МС спостерігалось вірогідне зниження інтегральної швидкості потоку в легеневій артерії на 8,28% ( $p < 0,05$ ) порівняно з аналогічним показником у хворих без МС. Отримані дані вказують на більший ступінь систолічної дисфункції правого шлуночка у хворих з МС.

Таким чином, у хворих на ГІМ спостерігається дилатація лівих та правих камер серця, вірогідне зменшення насосної функції лівого шлуночка (ФВ, УО, УІ, ХОК, СІ, Vсист.Ао, ІАо), лівого передсердя (ФС ЛП), правого шлуночка (Vсист.а.р., І а.р.).

Порівняно зі здоровими, КДТ ЛШ вірогідно вищий у пацієнтів без МС у 1,96 разів ( $p < 0,001$ ) і хворих з МС у 2,14 разів ( $p < 0,001$ ) (табл. 1). При цьому зростає співвідношення КДТ/КДО ЛШ (індекс жорсткості міокарда): у хворих без МС (на 36,36%,  $p < 0,05$ ), з МС (на 59,09%,  $p < 0,001$ ). Жорсткість міокарда значно вища у хворих з МС на 16,67% ( $p < 0,05$ ) порівняно з хворими без МС.

Діастолічна дисфункція лівого шлуночка спричинює посткапілярну гіпертензію малого кола, про що свідчить збільшення середнього тиску в легеневій артерії в обох групах хворих: в групі без МС на 46,26% ( $p < 0,05$ ), у пацієнтів з МС – на 48,51% ( $p < 0,01$ ). ТЗЛК у хворих на Q-ІМ вище, ніж у здорових: без МС на 38,06% ( $p < 0,001$ ), з МС на 62,71% ( $p < 0,001$ ). При цьому у хворих з МС ТЗЛК переважає цей показник у хворих без МС на 17,86% ( $p < 0,05$ ).

В гострому періоді ІМ у хворих без МС при дослідженні мітрального кровотоку (табл. 2) виявлено вірогідне зниження VE на 25,64%, ІЕ на 38,81%, % VE на 23,54%, % ІЕ на 29,85% ( $p < 0,001$ ) та суттєве збільшення VA на 20,0%, ІА на 44,91%, % VA на 34,61%, % ІА на 60,61% ( $p < 0,001$ ), а також IVRT на 39,52%, АТ на 39,28%, DT на 11,28% ( $p < 0,001$ ), у порівнянні з аналогічними показниками у здорових осіб, що свідчить про редукцію раннього наповнення та суттєве збільшення вкладу систоли ЛП в діастолічне наповнення ЛШ.

Зменшення вкладу раннього наповнення та збільшення ролі систоли лівого передсердя супроводжувалось суттєвим зменшенням співвідношення максимальних на 44,03% ( $p < 0,001$ ), інтегральних швидкостей на 50,94% ( $p < 0,001$ ) раннього наповнення та систоли передсердя. Все вищенаведене свідчить про формування діастолічної дисфункції 1 типу («порушення релаксації») у хворих на ІМ без МС.

Аналіз мітрального потоку у хворих на МС виявив вірогідне зниження VE на 29,49%, ІЕ на 29,07%, % VE на 24,59%, % ІЕ на 23,88% ( $p < 0,001$ ) та суттєве збільшення VA на 18,18%, ІА на 31,86%, % VA на 36,17%, % ІА на 48,48% ( $p < 0,001$ ), а також АТ на 39,12%, DT на 10,36%, IVRT на 34,11% ( $p < 0,001$ ) порівняно з аналогічними показниками у практично здорових осіб, що вказує на збільшення ролі систоли лівого передсердя та зниження ролі раннього наповнення, котре супроводжувалось вірогідним зниженням співвідношення інтегральних на 39,62% та максимальних на 39,34% швидкостей раннього та пізнього наповнення ( $p < 0,001$ ). У хворих на МС виявлено суттєве збільшення ІЕ/ІА  $v_m$  на 23,08% у порівнянні з аналогічними показниками у пацієнтів без МС ( $p < 0,05$ ).

Результати проведеного індивідуального аналізу показників трансмітрального кровотоку наведені в таблиці 3.

У хворих на Q-ІМ з МС гіпертрофічний тип

діастолічної дисфункції зустрічався на 20,53% ( $p < 0,05$ ) рідше, псевдонормальний на 16,69% ( $p < 0,05$ ) та рестриктивний на 10,17% ( $p < 0,05$ ) частіше, ніж у хворих без МС, що свідчить про більший ступінь діастолічної дисфункції ЛШ у хворих з МС.

Отже, зміни параметрів діастолічної функції ЛШ у хворих на ІМ без МС та з МС мали в основному однакове спрямування. Але вираженість цих змін у групах, що порівнювалися, була різною. Більший ступінь діастолічної дисфункції ЛШ у хворих на ІМ з МС обумовлений вірогідним переважаючим маси міокарда, внутрішньоміокардіальної напруги та індексу жорсткості міокарда

(співвідношення КДТ/КДО) у хворих з МС.

Аналіз трикуспідального кровотоку у хворих на Q-ІМ без МС виявив вірогідне зниження VE на 14,29% ( $p < 0,05$ ), % VE на 13,68% ( $p < 0,001$ ), % ІЕ на 17,61% ( $p < 0,05$ ) та суттєве збільшення VA на 19,44% ( $p < 0,01$ ), ІА на 60,96% ( $p < 0,001$ ), % VA на 18,51% ( $p < 0,001$ ), % ІА на 32,18% ( $p < 0,05$ ) при одночасному зменшенні співвідношення VE/VA на 24,11% ( $p < 0,01$ ) порівнянно з аналогічними показниками у практично здорових осіб.

У хворих з МС виявлена аналогічна закономірність: вірогідне зниження VE на 20,41% ( $p < 0,001$ ), % VE на 17,63% ( $p < 0,001$ ), % ІЕ на 16,86% ( $p < 0,001$ ) та суттєве збільшення VA на

Таблиця 2

Показники діастолічної функції у хворих на Q-ІМ залежно від наявності метаболічного синдрому

Показники, од. виміру	Контрольна група (n=22)	Q-ІМ без МС (n=32)	Q-ІМ з МС (n=158)
VE vm, м/с	0,78±0,04	0,58±0,03***	0,55±0,01***
VA vm, м/с	0,55±0,03	0,66±0,02***	0,65±0,01***
VE/VA vm, од.	1,59±0,09	0,89±0,05***	0,96±0,04***
% VE vm, од.	59,52±1,66	45,51±1,19***	44,88±0,75***
% VA vm, од.	40,48±1,65	54,49±1,19***	55,12±0,75***
ІЕ vm, м <sup>2</sup>	10,33±0,44	6,78±0,33***	7,61±0,39***
ІА vm, м <sup>2</sup>	5,21±0,22	7,55±0,29***	6,87±0,18***
ІЕ/ІА vm, од.	2,11±0,11	1,04±0,07***	1,28±0,06***
% ІЕ vm, од.	0,67±0,01	0,47±0,02***	0,51±0,01***
% ІА vm, од.	0,33±0,01	0,53±0,02***	0,49±0,01***
IVRT, мс	80,95±2,36	112,94±2,50***	108,56±1,49***
АТ vm, мс	52,73±2,42	73,45±1,63***	73,36±1,50***
DT vm, мс	179,27±5,79	199,45±5,87***	197,84±3,16***
VE vt, м/с	0,49±0,02	0,42±0,02*	0,39±0,01***
VA vt, м/с	0,36±0,01	0,43±0,02**	0,44±0,01***
VE/VA vt, од.	1,41±0,08	1,07±0,06**	0,95±0,02***
% VE vt, од.	57,47±1,57	49,61±1,27***	47,34±0,53***
% VA vt, од.	42,52±1,58	50,39±1,26***	52,66±0,53***
ІЕ vt, м <sup>2</sup>	7,22±0,29	7,78±0,44	7,35±0,21
ІА vt, м <sup>2</sup>	3,97±0,28	6,39±0,24***	6,37±0,19***
ІЕ/ІА vt, од.	1,90±0,09	1,44±0,13	1,28±0,04***
% ІЕ vt, од.	64,64±1,45	53,26±2,03*	53,74±0,66***
% ІА vt, од.	35,36±1,45	46,74±2,03*	46,26±0,66***

Примітки: \*, \*\*, \*\*\* – вірогідність розбіжностей порівняно зі здоровими ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  та  $p < 0,001$ );

•, ••, ••• – вірогідність розбіжностей порівняно з хворими без МС ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  та  $p < 0,001$ )

Таблиця 3

Розподіл хворих за типом діастолічної дисфункції ЛШ

Тип діастолічної дисфункції	Q-ІМ без МС (n=32)	Q-ІМ з МС (n=158)
Гіпертрофічний	25 (78,12%)	81 (51,26%)*
Псевдонормальний	6 (18,75%)	56 (35,44%)*
Рестриктивний	1 (3,12%)	21 (13,29%)*

Примітка: \* – вірогідність розбіжностей між групами хворих ( $p < 0,05$ )

23,85% ( $p < 0,001$ ), ІА на 60,45% ( $p < 0,001$ ), % VA на 23,85% ( $p < 0,001$ ), % ІА на 30,83% ( $p < 0,001$ ), при одночасному зменшенні співвідношення VE/VA на 32,62% ( $p < 0,001$ ), ІЕ/ІА на 32,63% ( $p < 0,001$ ) у порівнянні з аналогічними показниками у практично здорових осіб.

Отримані дані вказують на наявність діастолічної дисфункції ПШ в гострому періоді ІМ, в розвитку якої відіграє роль як зниження вкладу раннього наповнення, так і збільшення вкладу систоли ПШ.

Співвідношення інтегральних швидкостей раннього наповнення та систоли лівого передсердя у хворих на ІМ без МС на 32,63% ( $p < 0,05$ ) перевищувало аналогічний показник у пацієнтів з МС, що свідчить про більший ступінь діастолічної дисфункції ПШ в гострому періоді Q-ІМ у хворих з МС.

Отже, у хворих на ІМ з МС має місце діастолічна дисфункція як лівого, так і правого шлуночків, механізмом якої є зменшення вкладу раннього наповнення та одночасне збільшення ролі систоли передсердь.

Процеси післяінфарктного ремоделювання асоціюються з компонентами МС, що підтверджувалось такими кореляційними зв'язками: між ЛПС та ІМТ ( $r = +0,32$ ;  $p < 0,05$ ), КДО ЛШ та рівнем глюкози ( $r = +0,36$ ;  $p < 0,05$ ), ВМН та ДАТ ( $r = +0,36$ ;  $p < 0,001$ ), ФВ ЛШ та ОТ/ОС ( $r = -0,32$ ;

$p < 0,05$ ); індексом жорсткості міокарда та рівнем інсуліну ( $r = +0,33$ ;  $p < 0,05$ ).

## Висновки

1. До особливостей структурно-функціональної перебудови серця в гострому періоді Q-інфаркту міокарда у хворих метаболічним синдромом, відносяться: вірогідно більший ступінь міокардіального стресу, дилатації лівого шлуночка, лівого передсердя та правого шлуночка на тлі збільшення індексу сферичності, погіршення систолічної та скоротливої функції лівого шлуночка та лівого передсердя, діастолічної дисфункції лівого та правого шлуночків.

2. У хворих на Q-інфаркт міокарда з метаболічним синдромом, спостерігається більший ступінь діастолічної дисфункції лівого шлуночка за рахунок переважання маси міокарда, внутрішньоміокардіальної напруги та індексу жорсткості міокарда, що проявляється збільшенням кількості хворих з псевдонормальним та рестриктивним типом трансмітрального кровотоку.

3. Метаболічний синдром чинить істотний вплив на структурно-функціональну перебудову серця після перенесеного інфаркту міокарда, що підтверджується наявністю кореляційних зв'язків компонентів метаболічного синдрому з параметрами кардіогемодинаміки.

## Список літератури

1. Нечесова Т. А. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки / Т. А. Нечесова, И. Ю. Коробко, Н. И. Кузнецова // Мед. новости. – 2008. – № 11. – С. 7–13.
2. Sun Y. Myocardial repair/remodelling following infarction: roles of local factors / Y. Sun // *Cardiovasc. Res.* – 2009. – Vol. 81. – P. 482–190.
3. Бобров В. О. Постінфарктне ремоделювання лівого шлуночка: ретроспективна оцінка довгострокової протиішемічної терапії / В. О. Бобров, М. М. Долженко, С. В. Поташев // Запорозж. мед. журн. – 2003. – № 6, т. 1. – С. 55–58.
4. Внутрисердечная гемодинамика, ремоделирование левого желудочка сердца и суточный профиль артериального давления у больных с острым инфарктом миокарда и артериальной гипертензией / Следзевская И. К., Бабий Л. Н., Строганова Н. П. [др.] // Укр. кардіол. журн. – 2004. – № 4. – С. 55–58.
5. Шкала Л. В. Сочетание ишемической болезни сердца и сахарного диабета второго типа / Л. В. Шкала, Е. В. Соница // Укр. журн. екстремальної медицини імені Г. О. Можаява. – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 82–85.
6. Diabetic cardiomyopathy in uncomplicated type 2 diabetes is associated with the metabolic syndrome and systemic inflammation / M. Diamant, H. J. Lamb, J. W. Smit [et al.] // *Diabetologia.* – 2005. – Vol. 48, № 8. – P. 1669–1670.
7. Ушаков А. В. Апоптоз кардиомиоцитов в патогенезе острого инфаркта миокарда и постинфарктного ремоделирования сердца у больных сахарным диабетом / А. В. Ушаков, М. В. Рассел, А. Б. Борисов // Междунар. мед. журн. – 2006. – № 1. – С. 6–10.
8. Dorn G. W. Apoptotic and non-apoptotic programmed cardiomyocyte death in ventricular remodelling / G. W. Dorn // *Cardiovasc. Res.* – 2009. – Vol. 81. – P. 465–473.
9. Tsutsui H. Mitochondrial oxidative stress and dysfunction in myocardial remodelling / Tsutsui H., Kinugawa S., Matsushima S. // *Cardiovasc. Res.* – 2009. – Vol. 81. – P. 449–456.
10. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation : The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology / Werf F., Ardissino D., Betriu A. [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2003. – Vol. 24. – P. 28–66.
11. Мітченко О. І. Від імені Робочої групи з метаболічного синдрому, преддіабету і серцево-судинних захворювань Української асоціації кардіологів і Української асоціації ендокринологів / О. І. Мітченко // Укр. мед. часопис. – 2007. – № 2 (58). – III/IV. – С. 4–13.
12. Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету і серцево-судинних захворювань : рекомендації Укр. асоціації кардіологів та Укр. асоціації ендокринологів. – К., 2008. – 29 с.
13. Обновленные рекомендации Американской ассоциации диабета по ведению сахарного диабета // Практична ангіологія. – 2010. – № 2. – С. 5–11.
14. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 25. –

- Р. 1105–1187.
15. Шиллер Н. Клиническая эхокардиография / Н. Шиллер, М. А. Осипов. – 2-е изд. – М. : Практика, 2005. – 344 с.
16. Митьков В. М. Практическое руководство по УЗД. Эхокардиография / В. Митьков, М. Рыбакова, М. Алехин. – М. : Видар, 2008. – 512 с.
17. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography / Sherif F. Nagueh, Christopher P. Appleton, Thierry C. Gillebert [et al.] // J. of the American Society of Echocardiography. – 2009. – Vol. 22, № 2. – P. 107–133.

Стаття надійшла до редакції: 26.01.2014 р.

**Н. С. Михайловская**

*Запорожский государственный медицинский университет*

## СОСТОЯНИЕ ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ПЕРЕСТРОЙКА СЕРДЦА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО Q-ИНФАРКТА МИОКАРДА, АССОЦИИРОВАННОГО С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

**Цель исследования:** изучить состояние внутрисердечной гемодинамики и особенности структурно-функциональной перестройки сердца после перенесенного Q-инфаркта миокарда, ассоциированного с метаболическим синдромом.

**Материалы и методы:** обследовано 190 больных Q-инфарктом миокарда с метаболическим синдромом в возрасте от 40 до 85 лет (средний воз-раст  $62,5 \pm 0,90$  лет) в остром периоде заболевания: 158 – с метаболическим синдромом и 32 – без метаболического синдрома. Контрольную группу составили 22 практически здоровых лица с нормальными показателями углеводного обмена, сопоставимых по полу и возрасту. Двумерную эхокардиоскопию и импульсно-волновую доплерографию проводили с помощью ультразвукового сканера «Sonoline G50» фирмы «Siemens» (Германия) по общепринятой методике.

**Результаты исследования:** к особенностям структурно-функциональной перестройки сердца в остром периоде Q-инфаркта миокарда у больных метаболическим синдромом, относятся: достоверно большая степень миокардиального стресса, дилатация левого желудочка, левого предсердия и правого желудочка на фоне увеличения индекса сферичности, ухудшение систолической и сократительной функции левого желудочка и левого предсердия, диастолической дисфункции левого и правого желудочков. У больных Q-инфарктом миокарда с метаболическим синдромом, наблюдается большая степень диастолической дисфункции левого желудочка за счет преобладания массы миокарда, внутримиокардиального напряжения и индекса жесткости миокарда, проявляющееся увеличением числа больных с псевдонормальным и рестриктивным типами трансмитрального кровотока.

**Вывод:** метаболический синдром оказывает существенное влияние на структурно-функциональную перестройку сердца после перенесенного инфаркта миокарда, что подтверждается наличием корреляционных связей компонентов метаболического синдрома с параметрами кардиогемодинамики.

**Ключевые слова:** Q-инфаркт миокарда, метаболический синдром, внутрисердечная гемодинамика, ремоделирование.

**N. S. Mikhailovskaya**

*Zaporozhye State Medical University*

## CONDITION OF INTRAHEART HEMODYNAMIC AND STRUCTURAL-FUNCTIONAL HEART'S RESTRUCTURING AFTER Q-MYOCARDIAL INFARCTION, ASSOCIATED WITH METABOLIC SYNDROME

**Objective:** to study the intracardiac hemodynamics and features of the structural and functional reorganization of the heart after Q-myocardial infarction associated with metabolic syndrome.

**Materials and Methods:** 190 patients with Q-myocardial infarction with metabolic syndrome at the age of 40 to 85 years in the acute stage of the disease were examined (mean age  $62,5 \pm 0,90$  years): 158 – with metabolic syndrome and 32 – without metabolic syndrome. The control group consisted of 22 healthy subjects with normal glucose metabolism, matched by sex and age. Two-dimensional echocardiography and pulsed – wave Doppler was performed using ultrasound scanner «Sonoline G50» company «Siemens» (Germany) by the standard technique.



**Results:** to the peculiarities of structural and functional reorganization of the heart in the acute period of Q-myocardial infarction in patients with metabolic syndrome include: significantly greater degree of myocardial stress, dilatation of the left ventricle, left atrium and right ventricle, with increased sphericity index, deterioration of systolic and contractile function of the left ventricle and left atrium, diastolic dysfunction of the left and right ventricles. In patients with Q-myocardial infarction with metabolic syndrome, there is a greater degree of left ventricular diastolic dysfunction due to prevalence of myocardial mass, intramyocardial tension and myocardial stiffness index, manifested increasing number of patients with pseudonormal and restrictive types of transmitral flow.

**Conclusion:** The metabolic syndrome has a significant influence on the structural and functional changes of the heart after myocardial infarction, which is confirmed by correlations of components of metabolic syndrome with parameters of cardiac hemodynamics.

**Keywords:** Q-myocardial infarction, metabolic syndrome, intracardiac hemodynamic, remodeling.

А. В. Молодан, И. М. Фуштей, В. А. Иващук

ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

## ФУНКЦИЯ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

**Цель исследования:** изучить особенности функции миокарда левого желудочка у пациентов ИБС с умеренной дилатацией левого желудочка не осложненной инфарктом миокарда.

**Материал и методы:** Обследовано 95 больных ИБС с умеренной дилатацией левого желудочка и сердечной недостаточностью и 35 здоровых лиц. 32 (91,4%) мужчин и 3 (8,6%) женщины, средний возраст  $37 \pm 9,4$  (группа сравнения). Проанализированы изображения ЛЖ согласно 18-сегментной модели как серошкальных, так и в режиме MSI и TDI.

**Результаты и их обсуждение.** Наибольшее снижение продольного Стрейна обнаружено в базальных отделах. Показатели времени систолической деформации желудочка оказались наиболее сниженным в сегментах с низкими значениями деформации миокарда. На уровне верхушки у пациентов ИБС с умеренной дилатацией ЛЖ, не осложненной инфарктом миокарда, деформация миокарда страдает в меньшей степени. При этом активность верхушки, как и в норме, остается в 2 раза выше, чем у основания левого желудочка. А время систолической деформации в циркулярном направлении повышается на уровне верхушки ЛЖ.

При сегментарном анализе левого желудочка отмечено, что у пациентов ИБС с умеренной дилатацией ЛЖ не осложненной инфарктом миокарда в продольном направлении при снижении среднего стрейнрейта происходит изменение направления деформации как минимум в 3-х и более сегментах. Это говорит о нарушении синхронизации работы левого желудочка в продольном направлении. Аналогичные изменения наблюдались и в циркулярном направлении в базальных отделах. В области верхушки циркулярная деформация снижалась незначительно.

Таким образом, в ишемизированных сегментах деформация наступает в более позднее время. Ротация базальных сегментов в норме осуществляется против часовой стрелки, а верхушка движется в противоположном направлении. Значения ротации у пациентов с ИБС оказались не снижены, а стандартное отклонение по времени не превышает 20 м / с.

**Выводы.** Деформация миокарда левого желудочка в продольном направлении у больных ИБС с умеренной дилатацией левого желудочка, неосложненной инфарктом миокарда снижалась во всех ишемизированных сегментах.

**Ключевые слова:** ИБС, дилатация левого желудочка, ультразвуковая диагностика.

Для определения тактики лечения больного ИБС очень важна диагностика миокардиальной гибернации. Вместе с тем, выявление участков гибернации сопряжено с определенными трудностями, так как это состояние следует дифференцировать с рубцовым поражением (1, 2, 5). Правильная оценка этих состояний не только залог успеха в понимании результатов лечения больных, но и выход на более высокий уровень представлений о возможностях, хирургической и терапевтической помощи большей части больных ИБС (3, 4).

**Целью исследования:** изучить особенности функции миокарда левого желудочка у пациентов ИБС с умеренной дилатацией левого желудочка не осложненной инфарктом миокарда.

### Материал и методы

Обследовано 95 больных ИБС с умеренной дилатацией левого желудочка и сердечной недостаточностью и 35 здоровых лиц. 32 (91,4%)

мужчин и 3 (8,6%) женщины, средний возраст  $37 \pm 9,4$  (группа сравнения). Проанализированы изображения ЛЖ в соответствии с 18-сегментной моделью как серошкальные, так и в режиме MSI и TDI.

К критериям включения в исследование у больных ИБС с умеренной дилатацией ЛЖ наличие стенокардии напряжения, (КДР  $\geq 5,8$  см) с систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ  $< 45\%$  по данным двумерной эхокардиографии с использованием «метода дисков»).

В исследовании было проведено изучение деформации миокарда левого желудочка у пациентов ИБС с умеренной дилатацией ЛЖ и 3–4 ФК стенокардии и сердечной недостаточностью II–III функционального класса NYHA. Изучены показатели продольной деформации (стрейн), времени систолической деформации (стрейн рейт), циркулярная деформация и ротация в базальных отделах и на уровне верхушки левого желудочка. Общая характеристика больных представлена в таблице 1.

Ультразвуковое обследование проводилось на аппарате AGYLE фирмы Контрон Франция. Исследование основано на анализе динамического серошкального изображения с применением технологии отслеживания акустических маркеров (speckle tracking) (патентованная система Myocardial Strain Imaging).

### Результаты и обсуждение

По результатам исследования у 70 пациентов ИБС 3–4 ФК стенокардии выявлено снижение сегментарной ФВ. При сопоставлении с данными коронарографии – снижение ФВ отмечается в ишемизированных сегментах таблица 2.

Причем выявлено, что нарушение продольного и циркулярного стрейнов в базальных отделах более выражено у пациентов с наличием участков гибернирующего миокарда.

По данным представленным в таблице 2 продольный стрейн максимально снижен в базально-перегородочном сегменте до  $-9,1 \pm 3,2$ , в базально-боковом  $-11,2 \pm 3,8$ , а стрейн рейт – в апикально-боковом до  $0,66 \pm 0,23$ . Таким образом, деформация миокарда левого желудочка в продольном направлении у больных ИБС снижалась во всех ишемизированных сегментах. Наибольшее снижение продольного стрейна выявлено в базальных отделах. Показатели времени систолической деформации желудочка оказались наиболее снижены в сегментах с низкими

значениями деформации миокарда (рис. 1)

Анализируя показатели таблицы 4 можно отметить, что существенное снижение деформации миокарда выявлено в базальных отделах. На уровне верхушки у пациентов ИБС с умеренной дилатацией деформация миокарда страдает в меньшей степени. При этом активность верхушки как и в норме остается в 2 раза выше, чем у основания левого желудочка (рис. 2). А время систолической деформации в циркулярном направлении повышается на уровне верхушки ЛЖ.

При сегментарном анализе левого желудочка отмечено, что у пациентов ИБС с умеренной дилатацией ЛЖ в продольном направлении при снижении среднего стрейн рейта происходит изменение направления деформации как минимум в 3-х и более сегментах.

Это говорит о нарушении синхронизации работы левого желудочка в продольном направлении. Аналогичные изменения наблюдались и в циркулярном направлении в базальных отделах. В области верхушки циркулярная деформация снижалась незначительно. Степень синхронизации верхушечных сегментов оказалась выше, чем в основании.

У 25 больных показатели продольной, циркулярной деформации на всех уровнях были сохранены (табл. 5). При анализе сегментарной продольной деформации левого желудочка отмечено снижение показателей только в отдельных сегментах. В этих же сегментах выявлено сниже-

Таблица 1

Общая характеристика больных с ИБС с умеренной дилатацией левого желудочка и сердечной недостаточностью

Показатели		Группа (n=95)
Пол	Муж.	74 (77,9%)
	Жен.	21 (22,1%)
Возраст, лет		$66,5 \pm 4,6$
Длительность ИБС, лет		$6,0 \pm 2,5$
Стенокардия, средний ФК		$3,0 \pm 0,5$
Нарушения проводимости		21 (22,1%)
Нарушения ритма		21 (22,1%)
ИМ в анамнезе		40 (42,1%)
ХСН (NYHA)	I ФК	0 (0%)
	II ФК	18 (18,9%)
	III ФК	77 (81,1%)
	IV ФК	0 (0%)
ХСН, средний ФК		$2,0 \pm 0,5$
Длительность ХСН, лет		$5,1 \pm 1,2$
Артериальная гипертензия		59 (62,1%)
Ожирение		12 (12,6%)
Сахарный диабет		10 (10,5%)
ОНМК в анамнезе		2 (2,1%)
Курение		21 (22,1%)

Таблиця 2

**Сегментарная фракция выброса, у пациентов ИБС с умеренной дилатацией ЛЖ не осложненной инфарктом миокарда % (M±m)**

Сегмент	У пациентов ИБС % (n=70)	Норма (n=35)	P
Базальный перегородочный	38,5±3,3%	55,5±3,8%	<0,001
Средний перегородочный	43,4±2,3%	58,6±2,6%	<0,001
Апикальный перегородочный	48,8±2,1%	59,5±3,2%	<0,001
Апикальный боковой	52,4±6,3%	54,6±5,1%	нет
Средний боковой	52,6±5,0%	59,5±3,0%	нет
Базальный боковой	41,3±1,8%	58,7±3,8%	<0,001

Таблиця 3

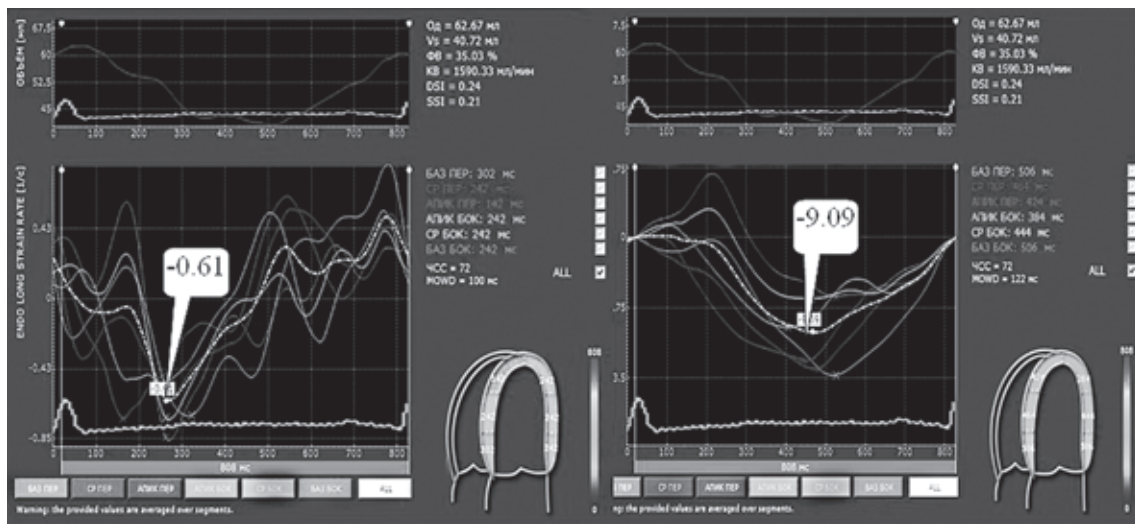
**Продольный стрейн и стрейн рейт у пациентов ИБС с умеренной дилатацией ЛЖ (M±m)**

Сегмент	У пациентов ИБС с умеренной дилатацией ЛЖ (n=70)	
	Стрейн, %	Стрейн рейт, 1/с
Базальный перегородочный	-9,1±3,2	0,64±0,52
Средний перегородочный	-11,1±4,6	0,85±0,31
Апикальный перегородочный	-11,3±3,9	0,83±0,39
Базальный боковой	-11,2±3,8	0,79±0,32
Средний боковой	-11,6±4,9	0,57±0,26
Апикальный боковой	-10,0±5,2	0,66±0,23

Таблиця 4

**Циркулярный стрейн, стрейн рейт у здоровых лиц и пациентов ИБС с умеренной дилатацией ЛЖ не осложненной инфарктом миокарда (M±m)**

Показатели	Норма (n=35)	Пациенты с ИБС (n=70)	P
Циркулярный стрейн в базальных отделах, %	-14,8±2,2	-6,12±1,76	<0,001
Циркулярный стрейн в области верхушки, %	-27,5±2,0	-12,5±2,6	<0,001
Циркулярный стрейн рейт, 1/с	-1,78±0,18	-0,47±0,16	<0,001
Ротация базальных сегментов, °	4,37±0,46	1,89±0,18	<0,001



A

B

Рис. 1. А продольный стейн рейт и В стрейн больного ИБС

ние и времени систолической деформации.

На рисунке 3 видно, что во время систолы до достижения максимальной скорости деформации 0.61 в четырех сегментах из шести скорость деформации резко снижается в тот момент, когда идет максимальный процесс деформирования сегментов.

Средний продольных стрейн реит оказался в пределах нижней границы нормы. В этой группе пациентов все сегменты в продольном и циркулярном направлениях двигались в одном направлении.

По данным, представленным на рисунке 4 можно отметить, что четко прослеживается разница между временем максимальной деформации межжелудочковой перегородки и сегментов задней стенки левого желудочка. В норме этот показатель составляет 40 м/сек. У пациентов ИБС эта разница достоверно увеличивается от 50 до 160 м/сек. Таким образом, в ишемизированных сегментах деформация наступает в более позднее время. Это приводит к тому, что основная часть левого желудочка переходит в диастолу, а сегменты с нарушенным кровообращением еще продолжают сокращаться в продольном направлении.

Анализируя данные на рисунке 5 можно отметить, что средние показатели циркулярной

деформации в базальных сегментах у пациента в пределах нормы – 19,36%.

Несмотря на это, стандартное отклонение по времени наступления максимума циркулярной деформации составляет более 50 м/сек.

На графике хорошо видно, что увеличение времени циркулярной деформации происходит в сегментах с меньшими значениями стрейна.

Как видно из рисунка 6 в области верхушки время наступления максимального стрейна по всем сегментам 362,33 м/сек а разница во времени не превышает 40 м/сек. Таким образом, можно отметить, что несмотря на нормальные значения средних показателей продольной и циркулярной деформации на уровне базальных сегментов у пациентов ИБС наблюдается увеличение времени стандартного отклонения более 50 м/сек за счет ишемизированных сегментов. В то время как в области верхушки стандартное отклонение не превышает 40 м/сек.

Ротация базальных сегментов (рис. 7) в норме осуществляется против часовой стрелке а верхушка движется в противоположенном направлении. Значения ротации у пациентов ИБС оказались не снижены, а стандартное отклонение по времени деформации в области верхушки не превышали 20 м/сек. При сегментарном анализе базальных отделов можно отметить, что при нор-

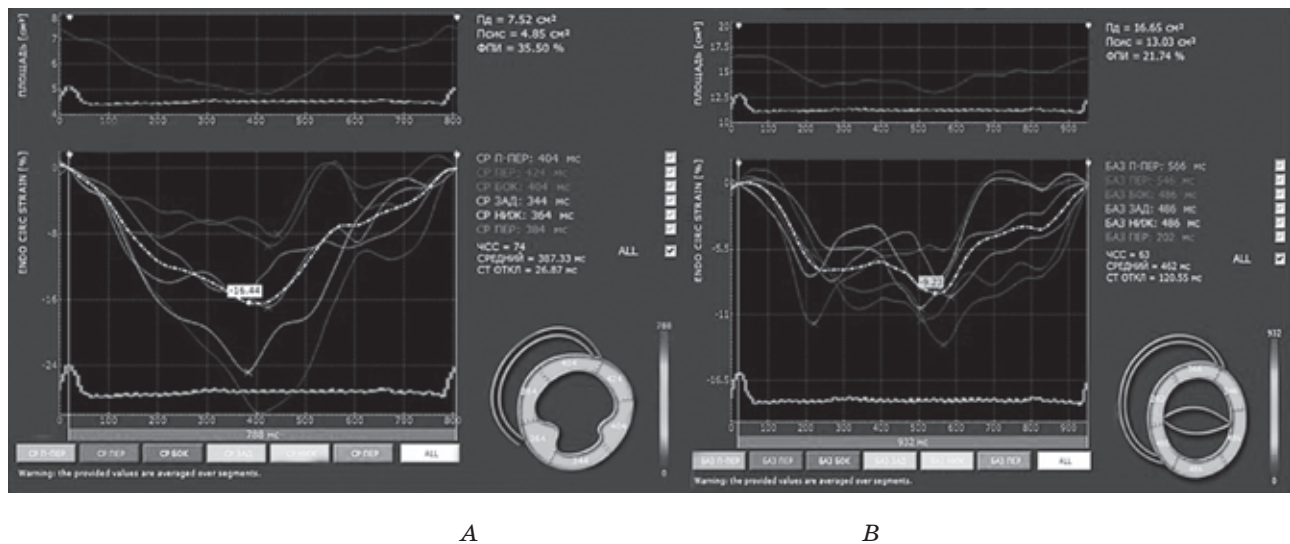


Рис. 2. Циркулярная деформация левого желудочка в области верхушки А и в базальных сегментах В у больного ИБС.

Таблица 5

Циркулярный стрейн, стрейн реит у здоровых лиц и пациентов ИБС с умеренной дилатацией ЛЖ не осложненной инфарктом миокарда (M±m)

Показатели	Норма (n=35)	Пациенты с ИБС (n=25)	P
Продольный глобальный стрейн (%) 4-камерное сечение	-16,4±4,0	-15,9±4,0	Нет
Циркулярный стрейн в базальных отделах, %.	-14,8±3,2	-13,12±2,76	Нет
Циркулярный стрейн в области верхушки, %.	-27,5±6,0	-26,5±3,76	Нет
Циркулярный стрейн реит, 1/с	-1,78±0,58	-1,67±0,76	Нет
Ротация базальных сегментов, °	4,37±1,46	4,89±0,68	Нет

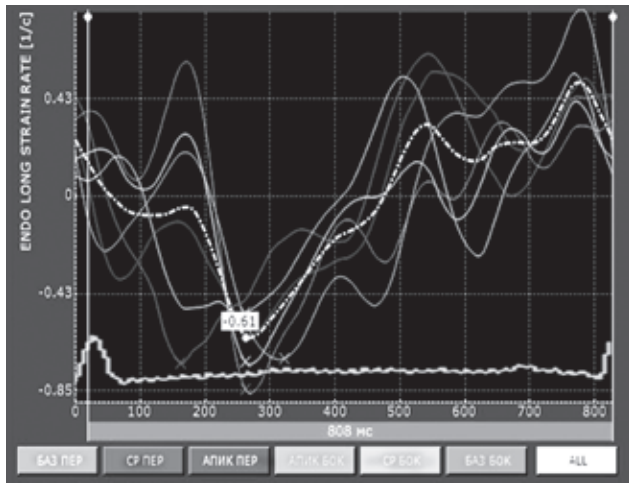


Рис. 3. Продольний стрейн рейт

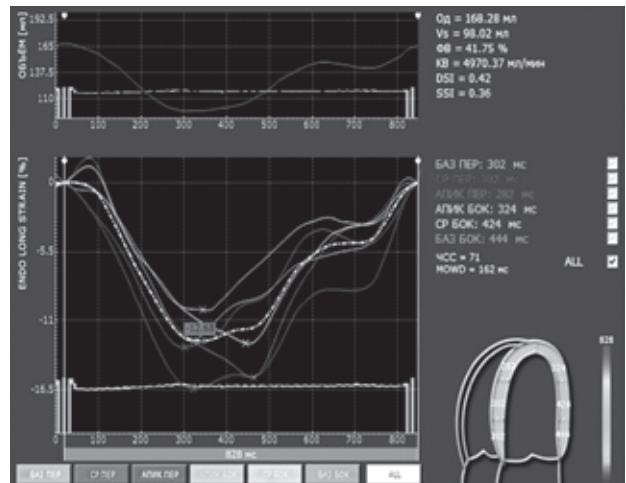


Рис. 4. Продольная деформация левого желудочка больного ИБС

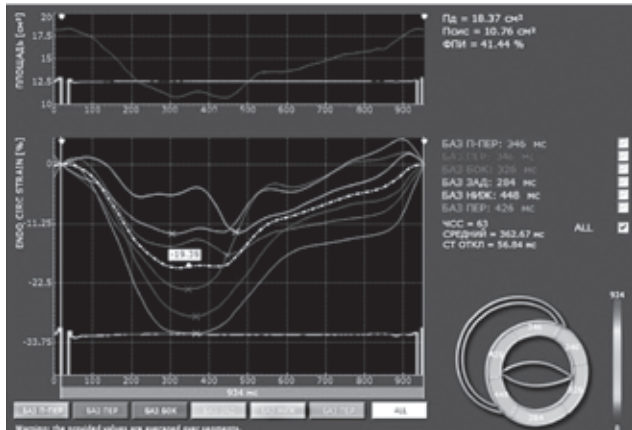


Рис. 5. Циркулярная деформация левого желудочка в базальных отделах

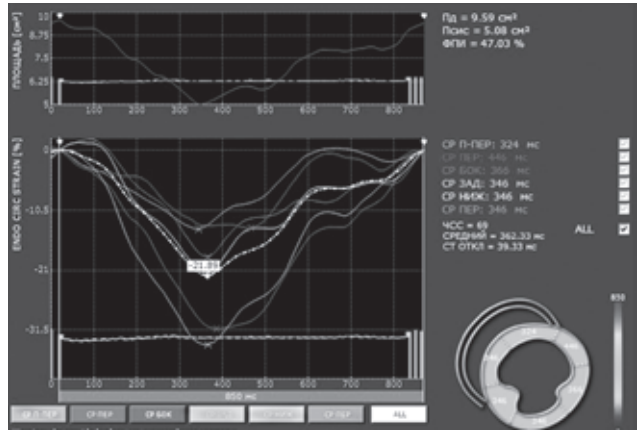
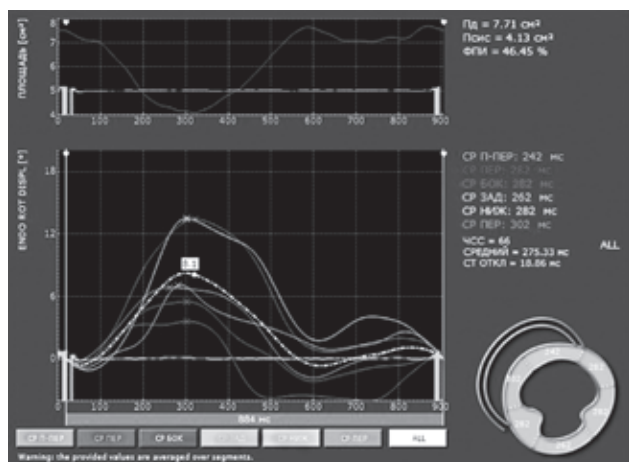
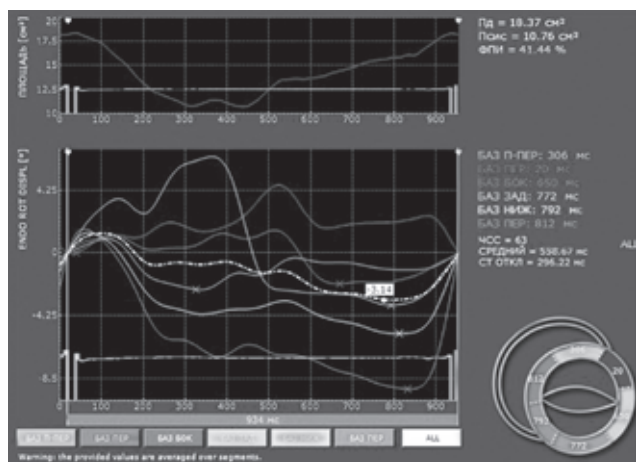


Рис. 6. Циркулярная деформация левого желудочка в области верхушки



A



B

Рис. 7. А ротация сегментов в области верхушки и В ротация в базальных отделах

мальных средних значениях ротации четко прослеживается нарушение направления ротации в 3-х сегментах и резкое увеличение стандартного отклонения. Нужно отметить, что показатели твиста левого желудочка в таком случае были в пределах нормы.

Таким образом, деформация миокарда левого желудочка в продольном направлении у больных ИБС с умеренной дилатацией левого желудочка не осложненной инфарктом миокарда снижалась во всех ишемизированных сегментах. Наибольшее снижение продольного стрейна выявлено в базальных отделах. Показатели времени систолической деформации желудочка оказались наиболее снижены в сегментах с низкими значениями деформации миокарда. На уровне верхушки у пациентов ИБС с умеренной дилатацией ЛЖ не осложненной инфарктом миокарда деформация миокарда страдает в меньшей степени. При этом активность верхушки как и в норме остается в 2 раза выше, чем у основания левого желудочка. А время систолической деформации в циркулярном направлении повышается на уровне верхушки ЛЖ.

При сегментарном анализе левого желудочка отмечено у пациентов ИБС с умеренной дилатацией ЛЖ не осложненной инфарктом миокарда в продольном направлении при снижении среднего стрейн рейта происходит изменение направления деформации как минимум в 3-х и более сегментах. Это говорит о нарушении синхронизации работы левого желудочка в продольном направлении. Аналогичные изменения наблюдались и в циркулярном направлении в базальных отделах. В области верхушки циркулярная деформация снижалась незначительно. Степень синхронизации верхушечных сегментов оказалась выше, чем в основании. По данным, полученным в исследовании можно отметить, что четко прослеживается разница между временем максимальной деформации межжелудочковой перегородки и сегментов задней стенки левого желудочка. У пациентов ИБС с умеренной дилатацией ЛЖ не осложненной инфарктом миокарда эта разница достоверно увеличивается от 50 до 160 м/сек. Таким образом, в ишемизированных

сегментах деформация наступает в более позднее время. Увеличение времени циркулярной деформации происходит в сегментах с меньшими значениями стрейна. Таким образом, можно отметить, что несмотря на нормальные значения средних показателей продольной и циркулярной деформации на уровне базальных сегментов у пациентов ИБС наблюдается увеличение времени стандартного отклонения более 50 м/сек за счет ишемизированных сегментов.

Ротация базальных сегментов в норме осуществляется против часовой стрелки а верхушка движется в противоположном направлении. Значения ротации у пациентов ИБС оказались не снижены, а стандартное отклонение по времени не превышает 20 м/сек. Нужно отметить, что показатели твиста левого желудочка в таком случае будут в пределах нормы.

### Выводы

1. Деформация миокарда левого желудочка в продольном направлении у больных ИБС снижалась максимально в базально-перегородочном сегменте до  $-9,1 \pm 3,2\%$ , в базально-боковом  $-11,2 \pm 3,8\%$ , а стрейн рейт – в апикально-боковом до  $0,66 \pm 0,23$  1/s.

2. При сегментарном анализе левого желудочка у пациентов ИБС снижаются показатели среднего стрейн рейта до  $0,64 \pm 0,52$  1/s и происходит изменение направления деформации в 3-х и более сегментах что говорит о нарушении синхронизации работы левого желудочка в продольном направлении.

3. Снижение среднего продольного стрейн рейта до  $0,79 \pm 0,32$  1/s и увеличение его стандартного отклонения до 120 м/сек и более при нормальных значениях деформации левого желудочка ( $15,9 \pm 4,0$ ) говорит об ишемических изменениях в миокарде.

4. Изменения циркулярного стрейна до  $-6,12 \pm 1,76\%$  и стрейн рейта до  $-0,47 \pm 0,16$  у больных ИБС в первую очередь выявляются в базальных отделах левого желудочка. В области верхушки показатели стрейна так-же снижаются до  $-12,5 \pm 2,6\%$  а стрейн рейта до  $0,74 \pm 2,6$ .

### Список литературы

1. Векторний аналіз деформації міокарда: новий шлях у кардіології/ Мирошник М. // Українсько- французький вісник 2009; 1:3–6.
2. Новый подход к оценке систолической и диастолической функции левого желудочка у больных с ишемической болезнью сердца/ В. А Сандриков, Т. Ю. Кулагина, А. А. Варданян, А. В. Гаврилов, И. В. Архипов, // Ультразвуковая и функциональная диагностика 2007; 1:44–53.
3. Assessment of coronary flow reserve by adenosine transthoracic echocardiography: Validation with intracoronary Doppler/ Hildick-Smith D.J.R., Maryan R., Shapiro L.M. // J Am Soc Echocardiogr 2002; 15:984–990.
4. Transesophageal versus intracoronary Doppler measurement for calculation of coronary flow reserve /Zehetgruber M., Porenta G., Mundigler G. et al. // Cardiovasc Res 1997; 36:21–27.
5. Dalen H, Thorstensen A, Aase SA et al. Segmental and global longitudinal strain and strain rate based on echocardiography of 1266 healthy individuals: the HUNT study in Norway. Eur J Echocardiogr. 2010 Mar; 11(2): 176–83.

Стаття надійшла до редакції: 22.12.2013 р.

**О. В. Молодан, І. М. Фуштей, В. О. Іващук**

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

## ФУНКЦІЯ МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

**Мета дослідження:** вивчити особливості функції міокарда лівого шлуночка у пацієнтів ІХС з помірною дилатацією лівого шлуночка не ускладненою інфарктом міокарда.

**Матеріал і методи:** Обстежено 95 хворих на ІХС з помірною дилатацією лівого шлуночка і серцевою недостатністю і 35 здорових осіб. 32 (91,4%) чоловіків і 3 (8,6%) жінки, середній вік  $37 \pm 9,4$  (група порівняння). Проаналізовано зображення ЛШ відповідно до 18-сегментної моделі як сірошкальних, так і в режимі MSI і TDI.

**Результати та їх обговорення.** Найбільше зниження поздовжнього стрейна виявлено в базальних відділах. Показники часу систолічної деформації шлуночка виявилися найбільш зниженими в сегментах з низькими значеннями деформації міокарда. На рівні верхівки у пацієнтів ІХС з помірною дилатацією ЛШ, не ускладненою інфарктом міокарда, деформація міокарда страждає в меншій мірі. При цьому активність верхівки як і у нормі залишається в 2 рази вище, ніж у основи лівого шлуночка. А час систолічної деформації в циркулярному напрямку підвищується на рівні верхівки ЛШ.

При сегментарному аналізі лівого шлуночка відзначено, що у пацієнтів ІХС з помірною дилатацією ЛШ не ускладненою інфарктом міокарда в поздовжньому напрямі при зниженні середнього стрейнрейта відбувається зміна напрямку деформації як мінімум в 3-х і більше сегментах. Це говорить про порушення синхронізації роботи лівого шлуночка в поздовжньому напрямку. Аналогічні зміни спостерігалися і в циркулярному напрямку в базальних відділах. В області верхівки циркулярна деформація знижувалася незначно. Ступінь синхронізації верхівкових сегментів виявилася вище, ніж в основі. У пацієнтів ІХС з помірною дилатацією ЛШ не ускладненою інфарктом міокарда ця різниця достовірно збільшується від 50 до 160 м/сек. Таким чином, в ішемізованих сегментах деформація настає в більш пізній час. Ротація базальних сегментів в нормі здійснюється проти годинникової стрілки а верхівка рухається в протилежному напрямку. Значення ротації у пацієнтів ІХС виявилися не знижені, а стандартне відхилення за часом не перевищує 20 м/сек.

**Висновки.** У дослідженні виявлено, що деформація міокарда лівого шлуночка в поздовжньому напрямку у хворих на ІХС з помірною дилатацією лівого шлуночка не ускладненою інфарктом міокарда знижувалася у всіх ішемізованих сегментах.

**Ключові слова:** ІХС, дилатація лівого шлуночка, ультразвукова діагностика.

**A. V. Molodan, I. M. Fushtey, V. A. Ivashchuk**

State Institute «Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Health of Ukraine»

## DFUNCTION OF A MYOCARDIUM OF THE LEFT VENTRICLE AT PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

**The aim of research:** to study features of function of a myocardium of the left ventricle at patients of CHD with a moderate dilatation of the left ventricle (LV) not complicated by a myocardial infarction.

**Materials and methods.** 95 sick CHD with a moderate dilatation of the left ventricle both warm insufficiency and 35 healthy faces are surveyed. 32 (91,4%) men and 3 (8,6%) women, middle age  $37 \pm 9,4$  (group of comparison). LV images according to 18-segment model as greyscale and in the MSI and TDI mode are analysed.

**Results.** The greatest decrease longitudinal strayn is revealed in basal departments. Indicators of time of systolic deformation of a ventricle were is greatest are lowered in segments with low values of deformation of a myocardium. At the level of a top at patients of CHD from moderate dilatatsiy LV not complicated by a myocardial infarction deformation of a myocardium suffers to a lesser extent. Thus activity of a top as well as in norm remains twice higher, than at the basis of the left ventricle. And time of systolic deformation in the circular direction raises at the level of LV top.

In the segmentary analysis of the left ventricle it is noted at patients of CHD to moderate dilatatsiy



LV not complicated change of the direction of deformation at least in the 3rd and more segments happens a myocardial infarction in the longitudinal direction at decrease in an average strain. It speaks about violation of synchronization of work of the left ventricle in the longitudinal direction. Similar changes were observed and in the circular direction in basal departments. In the field of a top circular deformation decreased slightly. Extent of synchronization of top segments was higher, than in the basis. At patients of CHD from moderate dilatation LV not complicated by a myocardial infarction this difference authentically increases from 50 to 160 m/s. Thus, in ischemic segments deformation comes in later time. Rotation of basal segments in norm is carried out counterclockwise and the top moves in the antiput direction. Values of rotation at patients of CHD weren't reduced, and the standard deviation on time doesn't exceed 20 m/s.

**Conclusions.** In research it is revealed that deformation of a myocardium of the left ventricle in the longitudinal direction at sick CHD with moderate dilatation of the left ventricle not complicated by a myocardial infarction decreased in all ischemic segments.

**Keywords:** coronary heart disease, dilatation of the left ventricle, ultrasound diagnosis.

**Б. М. Голдовський, Є. В. Сідь**

*ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»*

## БАЗАЛЬНА ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ХВОРИХ З ПЕРСИСТУЮЧОЮ ФОРМОЮ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ НА ФОНІ ІХС В ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

Фібриляція передсердь (ФП) – одне з найбільш частих порушень серцевого ритму в клінічній практиці, яке призводить до інвалідності. У теперішній час великий інтерес викликають дослідження з вивчення вегетативного тону у хворих з ФП і уточнення патогенетичного механізму розвитку пароксизмів за допомогою аналізу варіабельності серцевого ритму. Аналіз показників ВРС дозволяє зробити більш точний вибір препарату і підібрати його дозу більш оптимально.

**Метою дослідження** було оцінити показники варіабельності серцевого ритму у пацієнтів з персистуючою формою фібриляції передсердь на фоні ішемічної хвороби серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою.

**Матеріал і методи.** Результати дослідження ґрунтуються на даних комплексного обстеження 99 хворих на ІХС в поєднанні з гіпертонічною хворобою (ГХ), з них 68 – у поєднанні з персистуючою формою ФП, а також за 31 практично здоровою особою обстежених амбулаторно.

**Результати та їх обговорення.** У хворих на ІХС у поєднанні з ГХ була виявлена активація симпатичного відділу вегетативної нервової системи (збільшення індексу  $LF/HF=3,0\pm 0,3$ , при нормі 1,5–2), не зважаючи на більш високий індекс  $LF/HF (3,5\pm 0,3)$  у хворих на ІХС в поєднанні з гіпертонічною хворобою та персистуючою формою фібриляції передсердь достовірної відмінності критерієм Манна-Уїтні не виявлено ( $p>0,05$ ). Підвищений артеріальний тиск у обстежених хворих може бути наслідком активації симпато-адреналової системи, а виявлений дисбаланс вегетативної нервової системи - детермінуючим чинником у розвитку аритмій.

**Висновки.** У хворих на ІХС в поєднанні з ГХ спостерігається значуще зниження загальної варіабельності серцевого ритму в порівнянні зі здоровими особами. Фібриляція передсердь знижує потужність регуляторних систем організму хворих. Виявлена активація симпато-адреналової системи потребує медикаментозної корекції. Враховуючи зниження потужності регуляторних систем, коректна трактовка спектральних компонентів потребує подальшого вивчення

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, варіабельність серцевого ритму, ішемічна хвороба серця, фібриляція передсердь.

Фібриляція передсердь (ФП) – одне з найбільш частих порушень серцевого ритму в клінічній практиці, яке призводить до інвалідності. Третина пацієнтів, які госпіталізуються з приводу порушення ритму серця, мають ФП, даний вид аритмії погіршує прогноз виживання хворих [5, 6], тому необхідність лікування її не викликає сумнівів.

Емболії у велике коло кровообігу при ФП відбуваються приблизно у 4–6% пацієнтів щорічно. При наявності у хворого ФП ризик розвитку інсульту підвищується в 5 разів [14], а смертність приблизно в 2 рази [11], ніж у людей з синусовим ритмом.

Досі ФП залишається серйозною і невирішеною проблемою, що підштовхує практичних лікарів і дослідників на пошуки нових рішень в тактиці ведення пацієнтів з цим захворюванням [13]. Незважаючи на величезний прогрес у розумінні багатьох електрофізіологічних механізмів

формування та підтримки даної аритмії, на даний момент не існує універсального методу лікування ФП [2, 8].

На артеріальну гіпертензію в Україні страждають 29,9% дорослого населення. Однак існують певні розбіжності між даними офіційної статистики і результатами епідеміологічних досліджень, які показують, що частина хворих з підвищеним артеріальним тиском в Україні залишається невиявленою [4].

Нейровегетативні впливи на серце можуть відігравати суттєву роль у виникненні та підтриманні пароксизмів ФП. За даними своїх досліджень Soumel P.H. описав пацієнтів з адренергічною та вагусною формами ФП [12]. Одним з методів, що дозволяють визначити стан регуляторних систем та тонус вегетативної нервової системи, є неінвазивний метод аналізу варіабельності серцевого ритму (ВРС). Дослідження, присвячені вивченню показників ВРС у хворих

на персистуючу форму ФП, нечисленні. Переважно вони стосуються вивчення ВСР у хворих на ФП різної етіології, при проведенні функціональних проб, до і після проведення радіочастотної абляції, електричної кардіоверсії, впливу самого пароксизму на показники ВСР [9, 10, 17]. Сучасні принципи оцінки стану вегетативної нервової системи та можливості їх застосування в аритмології поки що використовуються недостатньо.

**Мета дослідження:** оцінити показники варіабельності серцевого ритму у пацієнтів з персистуючою формою фібриляції передсердь на фоні ішемічної хвороби серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою.

### Матеріал і методи

Результати дослідження ґрунтуються на даних комплексного обстеження 99 хворих на ІХС в поєднанні з гіпертонічною хворобою (ГХ), з них 68 – у поєднанні з персистуючою формою ФП, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні комунальної установи «Центральна лікарня Орджонікідзевського району» Запорізької обласної ради, кардіологічному відділенні комунальної установи «Міська лікарня № 9», а також за 31 практично здоровою особою обстежених амбулаторно.

Вибірка пацієнтів проводилася у період з 2012 по 2013 рр. Для участі у дослідженні пацієнти повинні були підписати форму «Добровільної інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні». Всі досліджувані підлягали загальноклінічному, інструментальному і лабораторному обстеженню з метою верифікації діагнозу, визначення ускладнень і супутньої патології.

Критерії включення в дослідження:

1. Пацієнти чоловічої та жіночої статі. Від 40 до 65 років.
2. Виявлена персистуюча форма фібриляції передсердь (ПФФП).
3. АГ II–III стадії, підвищення АТ 1–3 ступеня, ризик 2–4.
4. ІХС. Постінфарктний кардіосклероз більше 1 року або стенокардія напруги I–III ФК, або атеросклероз коронарних артерій (стеноз більше 50%).
5. Відома тривалість захворювання більше 6 місяців.

Критерії виключення з дослідження:

1. ІХС. ГКС. Гострий інфаркт міокарду.
2. НК більше II класу NYHA (IIa за Стражеско М. Д. і Василенко В. Х.).
3. Цукровий діабет, порушення толерантності до глюкози.
4. Бронхіальна астма.
5. Кардіоміопатії, міокардити.
6. Гострі запальні або загострення хронічних запальних захворювань.

*Клінічне обстеження хворих.* Усі обстежені пройшли загальноклінічну, інструментальну та лабораторну діагностику з метою верифікації діагнозу та виявлення супутньої патології. Клінічне обстеження включало в себе збір скарг, анамнезу з урахуванням тривалості захворювання ІХС, ГХ, персистування ФП. У хворих з персистуючою формою фібриляції передсердь визначалася також частота і тривалість пароксизмів фібриляції передсердь. Об'єктивний огляд, інструментальні та лабораторні методи діагностики проводили згідно наказу № 436 МОЗ України від 03.07.2006 р. Додаткові методи дослідження: електрокардіографія в спокої, добове моніторування ЕКГ, УЗД серця, загальні аналізи крові та сечі, біохімічні показники - показники ліпідного обміну, визначення катехоламінів у сечі, рівня ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-4, ФНП- $\alpha$ , ендотеліну-1 у сироватці крові.

Верифікацію діагнозу проводили: персистуючої форми фібриляції передсердь згідно з рекомендаціями робочої групи з порушенням серцевого ритму Асоціації кардіологів України (2011) [2], ішемічну хворобу серця згідно наказу МОЗ України [3].

Гіпертонічну хворобу діагностували та оцінювали згідно наказу Міністерства охорони здоров'я України [1].

Відповідно меті та завданням дослідної роботи усі обстежені особи були розподілені на три групи:

1 група – хворі з персистуючою формою ФП на фоні ІХС у поєднанні з гіпертонічною хворобою (68 пацієнтів), середній вік склав 58,7 $\pm$ 0,5 роки;

2 група – хворі на ІХС у поєднанні з гіпертонічною хворобою (31 пацієнт), середній вік склав 56,7 $\pm$ 0,5 роки;

3 група – 31 практично здорова особа, середній вік склав 54,6 $\pm$ 1 роки.

Групи обстежених були зіставні за віком та соціальним положенням.

### Статистична обробка отриманих результатів

Обробку отриманих даних проводили із застосуванням пакету прикладних програм «Microsoft Excel 2003» і «STATISTICA 6.0». Проводився аналіз розподілу по кожному вивченому критерію. Отримані дані були представлені у вигляді середнього  $\pm$  стандартної помилки середнього ( $M \pm m$ ). При перевірці статистичних гіпотез нульову гіпотезу відкидали при рівні статистичної значущості ( $p$ ) нижче 0,05.

Статистична обробка отриманих результатів проводилася з використанням методів параметричної та непараметричної статистики. Здійснювалася перевірка нормальності розподілу кількісних ознак із використанням критеріїв Смирнова, Шапіро-Уїлка, Епса-Паллі. При

параметричному розподілі використовувався критерій Стьюдента непарний (t-критерій непарний) – для порівняння незалежних вибірок. Для сукупностей, розподіл яких відрізнявся від «нормального», був використаний U-тест за методом Манна-Уїтні (Mann-Whitney) для порівняння двох незалежних вибірок.

Аналіз взаємозв'язку двох ознак при наявності нормального розподілу оцінювався за результатами кореляційного аналізу по Пірсону (r), при розподілі, відмінному від нормального застосовували непараметричний метод рангової кореляції за Спірменом (R).

Індекс маси тіла (ІМТ) розраховувався за наступною формулою:

$$\text{ІМТ} = \text{Вага (кг)} / \text{Зріст (м}^2\text{)} \quad (1)$$

Пацієнти за ІМТ розподілені у наступні групи:

– ІМТ від 18,5 кг/м<sup>2</sup> до 25 кг/м<sup>2</sup> – нормальна вага;

– ІМТ від 25 кг/м<sup>2</sup> до 29,9 кг/м<sup>2</sup> – надлишкова вага;

– ІМТ від 30 кг/м<sup>2</sup> ожиріння.

Основні демографічні характеристики обстежених осіб наведені в таблиці 1.

Кількість хворих з персистуючою формою ФП на фоні ІХС в поєднанні з ГХ склала 68 осіб (35 чоловіків та 33 жінки). Середня величина ІМТ у цій групі склала (30,1±0,6) кг/м<sup>2</sup>. Надлишкова маса тіла була у 26 хворих та у 31 – ожиріння. Тривалість ГХ склала (9,9±0,7) років, ІХС – (3,6±0,3) роки та персистуючої форми ФП – (3,7±0,3) роки.

Група хворих на ІХС в поєднанні з ГХ склала 31 особу (15 чоловіків та 16 жінок). Середня величина ІМТ у другій групі була 28,4±0,8 кг/м<sup>2</sup>. Надлишкову масу тіла мали 8 хворих та 12 були з ожирінням. Анамнез захворювання на ГХ (8,1±0,9) роки, ІХС – (3,1±0,5) роки.

Практично здорових було обстежено 31 осо-

ба (16 чоловіків та 15 жінок). Середня величина ІМТ у цій групі становила (25,1±0,5) кг/м<sup>2</sup>, надлишкову масу тіла мали 14 обстежених.

Для аналізу варіабельності серцевого ритму використовували 5-ти хвилинний інтервал ЕКГ, записаний у стані спокою в тихій затемненій кімнаті, в якій підтримується постійна температура 20–22°C, реєстрація сигналу проводилась в положенні лежачи на спині, при спокійному диханні. Безпосередньо перед записом ЕКГ був період адаптації до умов дослідження протягом 10 хвилин. Обстановка під час дослідження була спокійною. Отримані данні експортували до ЕКГ комплексу «Кардіолаб-ВСР» з подальшим аналізом кардіоритмограми за загально визнаною методикою [15, 16]. Були оцінені наступні показники:

SDNN – стандартне відхилення NN інтервалів. Використовується для оцінки загальної ВСР.

RMSSD – квадратний корінь із середньої суми квадратів різниць між сусідніми інтервалами NN.

TP (Total power) – характеризує загальну потужність регуляторних систем організму.

HF (High Frequency) – маркер активності парасимпатичної системи.

LF (Low Frequency) – компонент, який відображає активність вазомоторного центру.

VLF (Very Low Frequency) – маркер активності симпатичного підкоркового центру регуляції.

LF/HF (Low Frequency / High Frequency) – індекс ваго-симпатичної взаємодії.

SI (Стрес індекс) – ступінь напруги регуляторних систем (ступінь переважання активності центральних механізмів регуляції над автономними).

#### Отримані результати та їх обговорення

Отримані показники варіабельності серцевого ритму у обстежених пацієнтів наведені в таблиці 2.

Таблиця 1

Характеристика обстежених осіб (M±m, n=130)

Показник, одиниця вимірювання	Групи обстежених осіб		
	Хворі на ІХС в поєднанні з ГХ та ПФФП (n=68)	Хворі на ІХС в поєднанні з ГХ без ПФФП (n=31)	Здорові особи (n=31)
Середній вік, років	58,7±0,5	56,7±0,9	54,6±1
Стать			
Чоловіки	35	15	16
Жінки	33	16	15
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,1±0,6	28,4±0,8	25,1±0,5
Надлишкова маса тіла	26	8	14
Ожиріння	31	12	–
Тривалість ГХ, років	9,9±0,7	8,1±0,9	–
Тривалість ІХС, років	3,6±0,3	3,1±0,5	–
Тривалість ПФФП, років	3,7±0,3	–	–

Таблиця 2

## Показники варіабельності серцевого ритму у обстежених пацієнтів

Показник, одиниця вимірювання	Групи обстежених осіб		
	Хворі на ІХС в поєднанні з ГХ та ПФФП (n=68)	Хворі на ІХС в поєднанні з ГХ без ПФФП (n=31)	Здорові особи (n=31)
	1	2	3
SDNN, мс р-рівень	35,4±0,8 p1-2=0,009	38,7±0,5 p2-3=0,0001	49,5±0,6
TP, мс2 р-рівень	1259,6±56,8 p1-2=0,03	1451,3±37,6 p2-3=0,0001	2371,9±56,2
RMSSD, мс р-рівень	17,6±1,0 p1-2=0,02	21,2±1,4 p2-3=0,0006	27,7±1,2
HF, мс2 р-рівень	119,3±12,6 p1-2=0,0002	215,0±23,8 p2-3=0,001	327,7±21,7
LF, мс2 р-рівень	324,2±26,6 p1-2=0,0001	552,1±49,4 p2-3=0,70	529,7±31,1
VLF мс2 р-рівень	717,9±45,5 p1-2=0,06	576,2±55,8 p2-3=0,0001	1419,0±53,1
LF/HF р-рівень	3,5±0,3 p1-2=0,17	3,0±0,3 p2-3=0,0001	1,7±0,1
SI р-рівень	238,9±12,5 p1-2=0,28	215,6±16,3 p2-3=0,0001	122,0±5,7

Аналіз отриманих результатів показав, що в групі хворих на ІХС у поєднанні з ГХ загальна BCP (показник SDNN) достовірно знижена у порівнянні зі здоровими особами ((38,7±0,5) мс проти (49,5±0,6) мс,  $p<0,05$ ), а при поєднанні у хворих на ІХС з гіпертонічною хворобою і персистуючою формою фібриляції передсердь цей показник був ще нижчим і становив (35,4±0,8) мс. Отримані данні свідчать про те, що варіабельності серцевого ритму більш сильно знижена у хворих з фібриляцією передсердь.

Потужність регуляторних систем організму (показник TP) також була достовірно знижена у хворих на ІХС з гіпертонічною хворобою у порівнянні зі здоровими особами ((1451,3±37,6) мс2 проти (1259,6±56,8) мс2,  $p<0,05$ ), а при поєднанні у хворих на ІХС з гіпертонічною хворобою і персистуючою формою фібриляції передсердь цей показник був ще нижчим і становив (1259,6±56,8) мс2. Отже компенсаторні можливості у хворих з персистуючою формою фібриляції передсердь більш сильно знижені у порівнянні з хворими на ІХС у поєднанні з ГХ без аритмії.

У хворих на ІХС у поєднанні з ГХ була виявлена активація симпатичного відділу вегетативної нервової системи (збільшення індексу LF/HF=3,0±0,3, при нормі 1,5–2), не зважаючи на більш високий індекс LF/HF (3,5±0,3) у хворих на ІХС в поєднанні з гіпертонічною хворобою та персистуючою формою фібриляції передсердь достовірної відмінності критерієм Манна-Уїтні не виявлено ( $p>0,05$ ). Підвищений артеріальний тиск у обстежених хворих може бути наслідком активації симпатико-адреналової системи, а виявлений дисбаланс вегетативної нервової системи –

детермінуючим чинником у розвитку аритмій.

Ступінь напруги регуляторних систем (індекс SI) у хворих на ІХС у поєднанні з ГХ був достовірно вищим у порівнянні зі здоровими особами ((215,6±16,3) мс проти (122,0±5,7) мс,  $p<0,05$ ); не зважаючи на більш високий індекс SI (238,9±12,5) у хворих на ІХС в поєднанні з гіпертонічною хворобою та персистуючою формою фібриляції передсердь достовірної відмінності не виявлено ( $p>0,05$ ).

Показник LF, який відображає активність вазомоторного центру у хворих на ІХС у поєднанні з ГХ за нашими даними достовірно не відрізнявся у порівнянні зі здоровими особами ((552,1±49,4) мс проти (529,7±31,1) мс,  $p>0,05$ ), але враховуючи зниження потужності регуляторних систем організму у обстежених хворих (TP=1451,3±37,6) відсоток цього компоненту вищий ніж у здорових осіб (відповідно 38% проти 22,3%).

## Висновки

1. У хворих на ІХС в поєднанні з ГХ спостерігається значуще зниження загальної варіабельності серцевого ритму в порівнянні зі здоровими особами;
2. Фібриляція передсердь знижує потужність регуляторних систем організму хворих;
3. Виявлена активація симпатико-адреналової системи потребує медикаментозної корекції, а отже – подальшого вивчення;
4. Враховуючи зниження потужності регуляторних систем, коректна трактовка спектральних компонентів потребує подальшого вивчення.

## Список літератури

1. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах / Асоціація кардіологів України. – К., 2012. – 139 с.
2. Діагностика та лікування фібриляції передсердь. Рекомендації робочої групи по порушеннях серцевого ритму / Асоціація кардіологів України. – К., 2011. – 159 с.

3. Ішемічна хвороба серця: стабільна стенокардія напруги / Наказ МОЗ України № 816 від 23 листопада 2011 року // Практикуючий лікар. – 2012. – № 1. – С. 84–89.
4. Свіщенко С. П. Виявлення та лікування артеріальної гіпертензії в Україні: реальність та перспективи / С. П. Свіщенко // Український кардіологічний журнал. – 2010. – Додаток 1. – С. 13–15.
5. Сычев О. С. Фибрилляция предсердий – потенциально летальная аритмия. Распространенность, причины развития и последствия фибрилляции предсердий / О. С. Сычев, Н. Н. Безюк // Здоров'я України. – 2009. – № 18. – С. 20–21.
6. Сычев О. С. Фибрилляция предсердий. Современные подходы к лечению и профилактике осложненной у пациентов с сопутствующей патологией сердца / О. С. Сычев // Український медичний часопис. – 2011. – № 6. – С. 54–58.
7. Яблчанский Н. И. Вариабельность сердечного ритма: в помощь практикующему врачу / Н. И. Яблчанский, А. В. Мартиненко. – Харьков, 2010. – 131 с.
8. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of arterial fibrillation; An update of the 2012 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation; Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association / A. J. Camm, G. Y. Lip, R. De Caterina [et al.] // European Heart Journal. – 2012. – Vol. 33. – P. 2719–2747.
9. Altered Complexity and Correlation Properties of R-R Interval Dynamics Before the Spontaneous Onset of Paroxysmal Atrial Fibrillation / S. Vikman, T. H. Makikallio, S. Yli-Mayry [et al.] // Circulation. – 1999. – Vol. 100. – P. 2079–2084.
10. Analysis of heart rate variability five minutes before the onset of paroxysmal atrial fibrillation / M. Fioranelli, M. Piccoli, G. M. Mileto [et al.] // Pacing. Clin. Electrophysiol. – 1999. – Vol. 22(5). – P. 743–749.
11. Cardiac biomarkers are associated with an increased risk of stroke and death in patients with atrial fibrillation: A Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Substudy / Z. Hijazi, J. Oldgren, U. Andersson [et al.] // Circulation. – 2012. – Vol. 125. P. 1605–1616.
12. Coumel P. Clinical Approach to Paroxysmal Atrial Fibrillation / P. Coumel // Clin. Cardiol. – 1990. – Vol. 13. – P. 209–212.
13. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study / R. B. Schnabel, L. M. Sullivan, D. Levy [et al.] // Lancet. 2009. – Vol. 373. – P. 739–745.
14. Excessive Supraventricular Ectopic Activity and Increased Risk of Atrial Fibrillation and Stroke / Z. Binici, T. Intzilakis, O. W. Nielsen [et al.] // Circulation. – 2010. Vol. 121. – P. 1904–1911.
15. Statistics Guide for Research Grant Applicants / J. M. Bland, B. K. Butland, J. L. Peacock [et al.] // St. George's Hospital Medical School, London. – 2009. – 67c.
16. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use // Circulation. – 1996. – Vol. 93. – P. 1043–1065.
17. Variations of autonomic tone preceding onset of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting / C. Dimmer, R. Tavernier, N. Gjorgov [et al.] // Am. J. Cardiol. – 1998. – Vol. 82(1). – P. 22–25.

Стаття надійшла до редакції 19.01.2014 р.

**Б. М. Голдовский, Е. В. Сидь**

ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

## БАЗАЛЬНАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ С ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ НА ФОНЕ ИБС В СОЧЕТАНИИ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Фибрилляция предсердий (ФП) – одно из наиболее частых нарушений сердечного ритма в клинической практике, которое приводит к инвалидности. В настоящее время большой интерес вызывают исследования по изучению вегетативного тонуса у больных с ФП и уточнения патогенетического механизма развития пароксизмов с помощью анализа variability сердечного ритма. Анализ показателей ВРС позволяет сделать более точный выбор препарата и подобрать его дозу более оптимально.

**Целью исследования** было оценить показатели variability сердечного ритма у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий на фоне ишемической болезни сердца в сочетании с гипертонической болезнью.

**Материал и методы.** Результаты исследования основываются на данных комплексного обследования 99 больных ИБС в сочетании с гипертонической болезнью (ГБ), из них 68 – в сочетании с персистирующей формой ФП, а также 31 практически здоровых лиц, обследованных амбулаторно.

**Результаты и их обсуждение.** У больных ИБС в сочетании с ГБ была обнаружена активация симпатического отдела вегетативной нервной системы (увеличение индекса LF/HF=3,0±0,3, при норме 1,5–2), несмотря на более высокий индекс LF/HF (3,5±0,3) у больных ИБС в сочетании с гипертонической болезнью и персистирующей формой фибрилляции предсердий достоверного различия критерию Манна-Уитни не выявлено (p>0,05). Повышенное артериальное давление у обследованных больных может быть следствием активации симпато-адреналовой системы, а выявленный дисбаланс вегетативной нервной системы детерминирующим фактором в развитии аритмий.

**Выводы.** У больных ИБС в сочетании с ГБ наблюдается значимое снижение общей вариабельности сердечного ритма по сравнению со здоровыми лицами. Фибрилляция предсердий снижает мощность регуляторных систем организма больных. Обнаружена активация симпатoadrenalовой системы требует медикаментозной коррекции. Учитывая снижение мощности регуляторных систем, корректная трактовка спектральных компонентов требует дальнейшего изучения

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, вариабельность сердечного ритма, ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий

*B. M. Goldovsky, E. V. Sid'*

*State Institute «Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Health of Ukraine»*

## BASAL HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH PERSISTENT ATRIAL FIBRILLATION ON THE BACKGROUND OF ISCHEMIC HEART DISEASE COMBINED WITH HYPERTENSION

Atrial fibrillation (AF) is one of the most common cardiac rhythm disorders in the clinical practice, which leads to disability. One-third of the patients who are hospitalized for heart rhythm disorder have the AF; this type of arrhythmia worsens the prognosis of patient's survival, therefore, the need for treatment doubtless.

Currently of great interest are the studies of the vegetative tone in patients with atrial fibrillation and making more exact the pathogenic mechanism of seizures of development with the help of heart rate variability analysis. Heart rate variability is the variability in the duration of RR intervals of cardiac consecutive cycles in certain time intervals. Nervous regulation of a cardiac rhythm is performed by sympathetic and parasympathic divisions of the ANS, it has a hierarchical structure and consists of extracardiac and intracardiac systems.

The analysis of the HRV indices of allows to make a more accurate choice of a drug and select its dose more optimally.

**The aim** of the study was to assess the indices of heart rate variability in patients with persistent form of atrial fibrillation in coronary heart disease combined with hypertension.

**Results.** The analysis of the results showed that in the group of patients with ischemic heart disease in conjunction with the hypertension total HRV (SDNN) is significantly reduced as compared with healthy subjects ((38,7 approximately 0,5) ms vs (49,5±0,6) ms,  $p < 0,05$ ) in patients with ischemic heart disease combined hypertension and persistent atrial fibrillation this figure was even lower and amounted to (35,4±0,8) ms. The data obtained suggest that the variability of a cardiac rhythm is more strongly reduced in patients with atrial fibrillation.

In patients with ischemic heart disease in conjunction with the hypertension the activation of the sympathetic part of vegetative nervous system (the increase in the index of LF/HF=3,0±0,3, at the rate of 1,5–2); despite of the higher index, LF/HF (3,5±0,3) in patients with ischemic heart disease in combination with hypertension and persistent form of atrial fibrillation the trustworthy differences with Mann-Whitney's criterion is not revealed ( $p > 0,05$ ). High blood pressure in patients may be the consequence of sympathetic-adrenal systems activation, and the imbalance of the autonomous nervous system can be the determining factor in the development of arrhythmias.

**Conclusion.** Thus, in the patients with ischemic heart disease in combination with the hypertension a significant decrease of the total HRV was observed as compared with healthy people;

The activation of sympathetic-adrenal system which was revealed needs of medicamentous correction, and therefore the further study;

Taking into account the declining power of the regulatory systems, the correct interpretation of the spectral components requires the further study.

**Keywords:** atrial fibrillation, ischemic heart disease, heart rate variability, hypertension

*Т. О. Лоскутова*

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»*

## ДИФЕРЕНЦІЙНИЙ ПІДХІД ДО ПРОФІЛАКТИКИ ПРЕЕКЛАМПСІЇ У ВАГІТНИХ

Профілактика прееклампсії у вагітних є актуальним і невирішеним питанням сучасного акушерства. Для практикуючого лікаря принципова важливим є виявлення вагітних групи ризику і проведення у них профілактичного лікування. **Метою дослідження** стала розробка диференційованої схеми профілактики і тактики ведення вагітних в залежності від групи ризику розвитку прееклампсії.

**Матеріал і методи.** 131 вагітна в I триместрі була протестована для визначення ризику розвитку гіпертензивних розладів. Модель прогнозу дозволяє виявити вагітних групи ризику розвитку гіпертензивних порушень за результатами тестування генів тромбофілії (наявності поліморфізму 455 G → A в гені фібриногену β та 4G/5G в гені інгібітора активатора плазміногену – 1 типу), рівню антитіл до β2 глікопротеїну 1, рівню Д-дімеру, значенню коефіцієнта атерогенності. Вагітні групи прогнозованого високого ризику розвитку прееклампсії отримували комплекс профілактичного лікування. Комплекс включав: антиагрегантну, антикоагулянтну терапію, корекцію гіпергомоцистеїнемії і гіперхолестеринемії.

**Результати.** Запропонована схема превентивного лікування дозволила нормалізувати показники згортання крові, обміну ліпідів, знизити кількість маркерів тромбофілії. Аналіз ефективності запропонованої схеми профілактичного лікування в групі вагітних з прогнозованим високим ризиком розвитку ПЕ, асоційованим з ТФ, показав, що її застосування дає змогу зменшити відносний ризик ПЕ на 85% (RR 0,15, 95% ДІ: 0,038–0,6), ПЕ середнього ступеня на 87% (RR 0,13, 95% ДІ: 0,02–0,97), передчасних пологів на 87% (RR 0,13, 95% ДІ: 0,02–0,97), ускладнених пологів на 67% (RR 0,33, 95% ДІ: 0,12–0,88), затримки розвитку плода на 80% (RR 0,2, 95% ДІ: 0,05–0,83), збільшити кількість пологів в строк та кількість новонароджених, які будуть виписані додому на 44% (RR 1,44, 95% ДІ: 1,0–1,97).

**Висновки.** Розроблений алгоритм прогнозування і профілактики прееклампсії, який ґрунтується на визначенні групи ризику розвитку прееклампсії, динамічного спостереження та диференційованої схеми профілактичного лікування дозволяє покращити перебіг вагітності, зменшити частоту акушерських та перинатальних ускладнень.

**Ключові слова:** вагітність, прееклампсія, тромбофілія, групи ризику, профілактика, прогнозування.

Профілактика прееклампсії у вагітних є важливим і невирішеним питанням сучасного акушерства. Існує ряд факторів, які значно збільшують ризик розвитку прееклампсії (ПЕ) у вагітних, а при їх наявності, діють в сукупності й зазвичай викликають потенціюючий ефект. До таких факторів належить існування мультигенних та комбінованих форм тромбофілії. Для практикуючого лікаря принципово важливим є виявлення вагітних групи ризику і проведення у них профілактичного лікування. До теперішнього часу групи ризику формувалися на підставі даних про обтяжений акушерський, соматичний, сімейний анамнези, шляхом підрахунку балів (кожному фактору ризику присвоювалась певна кількість балів) [1], однак при цьому не враховувався взаємний потенціюючий вплив розглянутих факторів ризику, не визначалась ймовірність розвитку ПЕ для конкретної пацієнтки. У дослідженні Woodham P.C. et. al. (2011) було показано, що жінки з обтяженим

анамнезом і несприятливими наслідками попередніх вагітностей потребують тестування для визначення виду тромбофілії та проведення превентивного лікування при наступних вагітностях [7]. Згідно даних літератури профілактика ускладнень вагітності повинна включати: патогенетичну профілактику (антикоагулянти та протитромботичні препарати) і диференційований підхід з урахуванням форми тромбофілії та наявності інших факторів ускладненого перебігу гестації (фолієва кислота, вітаміни групи В, антиоксиданти) [2–6].

**Метою дослідження** стала оцінка ефективності диференційованої профілактики прееклампсії у вагітних залежно від прогнозованого ризику її розвитку.

### Матеріали та методи дослідження

Для розробки диференційованої схеми профілактики ПЕ та тактики ведення були обстежені



131 вагітна в I триместрі вагітності. Вагітні були протестовані за запропонованим нами способом прогнозування гіпертензивних розладів для з'ясування групи ризику розвитку ПЕ. Згідно способу прогнозування вірогідність розвитку гіпертензивних розладів  $P$  у вагітної з набором факторів рахується за формулою:

$$P(y) = 1 / (1 + \exp\{-11,74 + 6,25x_D + 0,80x_{KA} + 1,08x_{PAI} + 1,25x_{FIB} + 0,49x_{A\beta 2}\})$$

де  $X_D$  – кількість Д-дімеру,  $X_{KA}$  – значення коефіцієнту атерогенності,  $X_{A\beta 2}$  – кількість антитіл до  $\beta 2$  глікопротеїну 1,  $X_{PAI}$  – значення інгібітору активатора плазміногену – 1 (PAI – 1),  $X_{FGB}$  – значення фібриногену  $\beta$  (FGB). Значення  $X_{PAI}$  дорівнює 1, якщо ген нормальний, дорівнює 2, якщо ген гетерозиготний, дорівнює 3, якщо ген – патологічна гомозигота; аналогічно  $X_{FGB}$  – приймає значення 1, 2 і 3,  $\exp$  – експонента.

По залежності ймовірності  $P(y)$  розвитку ПЕ від значення у функції ризику можна оцінити різні частотні характеристики, пов'язані з ризиком розвитку ПЕ. Зокрема, можна визначити значення  $y$  функції ризику, перевищення якої у вагітної з ймовірністю більшої  $P$  відносить її до групи високого ризику розвитку ПЕ. Наприклад, для  $P$  рівних 0,75; 0,80; 0,90; 0,95 маємо відповідно  $P(1,099)=0,75$ ;  $P(1,386)=0,80$ ;  $P(2,197)=0,90$ ;  $P(2,944)=0,95$ . Тобто, якщо у вагітної значення функції ризику виявилось рівним 1,099 (або більше), то з ймовірністю не меншою 0,75 вона опиниться в групі високого ризику розвитку гіпертензивних порушень. У середньому на 100 вагітних жінок не менше 75 опиняться в групі високого ризику розвитку гіпертензивних порушень. Критерієм, що відносить вагітних до групи високого ризику розвитку ПЕ, слід вважати значення  $P$  0,683 та більше.

За результатами тестування були сформовані три групи дослідження:

– вагітні зі значеннями вірогідності розвитку прееклампсії менше ніж 0,683 сформували групи низького ризику (НР) розвитку ПЕ – 84 вагітні. Ці вагітні спостерігались у відповідності до діючих клінічних протоколів та приказів МОЗ України;

– вагітні зі значеннями вірогідності розвитку прееклампсії більше ніж 0,683 склали групу високого ризику (ВР) розвитку ПЕ – 47 вагітних. Вагітні групи ВР були поділені на дві групи. Основну групу (О) сформували 23 вагітні, які отримували запропонований нами комплекс диференційованої профілактики ПЕ. Групу порівняння (П) – 24 вагітні, які отримували традиційний комплекс профілактики. Традиційний комплекс профілактики відповідав наказу МОЗ України від 31.12.2004 № 676 та включав: ацетилсаліцилову кислоту 60–100 мг/добу з 20 тижня вагітності, препарати кальцію 2 г/добу

починаючи з 16 тижня вагітності.

Розроблений нами диференційований комплекс профілактики у вагітних з високим ризиком розвитку гіпертензивних розладів включав: ацетилсаліцилову кислоту 75 мг/добу («Кардіомагніл») з 14–34 тижня вагітності; низькомолекулярні гепарини – надпропарін кальцію (фраксипарин) 0,3 мл підшкірно, під контролем гемастазіограми, молекулярних маркерів тромбофілії протягом вагітності; карбонат Са 2500 мг с 400 МЕ холекальциферола на добу («Кальцій - Д3-Никомед») до пологів; фолієву кислоту 1 мг/добу протягом всієї вагітності та 1 місяць після пологів; при наявності гіпергомоцистемії та/або гомозиготної мутації гена MTHFR 677TT вітаміни групи В: октотіамін (вітамін В1) – 25 мг/добу, рибофлавін (вітамін В2) – 2,5 мг/добу, піридоксину гідрохлорид (вітамін В6) – 40 мг/добу, ціанокобаламін (вітамін В12) – 0,25 мг/добу («Нейровітан»), а доза фолієвої кислоти збільшена до 4 мг/добу; поліненасичені жирні кислоти: етиловий ефір ейкозапентаєнової кислоти 300 мг/добу, етиловий ефір докозагексаєнової кислоти – 200 мг/добу, альфа-токоферол – 2 мг/добу («Витрум Кардіо Омега 3») протягом всієї вагітності. Усі вищезазначені препарати дозволено використовувати в Україні у вагітних. Оскільки патогенетичні розлади пов'язані з наявністю тромбофілії починаються ще на початку імплантації, то лікування слід починати до формування плаценти, тобто в I триместрі або напередодні вагітності.

У всіх вагітних був проведений забір крові с метою визначення генних поліморфізмів, стану системи гемостазу, обміну ліпідів, рівня антифосфоліпідних антитіл. Дослідження, окрім генетичних, проводили в 8–9 та 24–26 тижнів вагітності.

Дослідження генетичних поліморфізмів проводили шляхом аллельспецифічної полімеразної ланцюгової реакції, з подальшою детекцією методом електрофорезу в 3% агарозному гелі. Використовувався комплект реагентів «SNP-експрес» виробництва НВФ «Літех» (Росія) для визначення поліморфізмів в геномі людини: 675 5G → 4G в гені інгібітору активатора плазміногену-1, поліморфізм 455 G → A в гені фібриногену  $\beta$ , поліморфізм 677 C → T в гені метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR).

Для діагностики внутрішньо судинного згортання крові визначали рівень Д-дімеру в плазмі крові імунотурбодиметричним аналізом за допомогою латекс-теста «Tina-quant a D-Dimer» (Roche Diagnostics, США) на системі Roche/Hitachi Cobas c 6000.

Визначення концентрації загального холестерину (ХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), тригліцеридів (ТГ) у плазмі крові проводилося на авто-

матичному аналізаторі «Biochemistry Analyzer 88», з використанням реактивів «Біо-Ла-Тест» (Lachema-Pliva, Чеська Республіка). Коефіцієнт атерогенності (КА) розраховували за формулою:

$$КА = (ЗХС - ХСЛПВП) / ХСЛПВП.$$

Визначення сумарних антитіл класів Ig M і Ig G до  $\beta 2$  глікопротеїну 1 проводили методом непрямого твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) у сироватці крові за допомогою реагентів виробництва «Orgentec Diagnostica GmbH» (Німеччина).

Статистичний аналіз виконували за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel 2010 і GrafPad Prism 5 для Windows. Для порівняння якісних показників використовували критерій  $\chi^2$ . Для зручності розрахунків кожному генотипу (нормальна гомозигота, гетерозигота і патологічна гомозигота) були привласнені номери 1, 2 і 3 відповідно. Для порівняння кількісних величин використовували непарний критерій t. За значимий брали рівень достовірності  $p < 0,05$ .

### Результати та їх обговорення

Значення вірогідності розвитку гіпертензивних розладів, за розробленою нами формулою, у вагітних групи НР складало  $0,12 \pm 0,018$ , що істотно нижче за результат групи ВР ( $0,79 \pm 0,04$ ,  $p_{НР} < 0,001$ ): у групі О ( $0,75 \pm 0,07$ ,  $p_{НР} < 0,001$ ), у групі П ( $0,82 \pm 0,07$ ,  $p_{НР} < 0,001$ ). Під час спостереження у 3 (14,3±7,8%) пацієнток групи П вагітність перервалася у термінах 10-14 тижнів, в групі О переривання вагітності не встановлено, в групі НР це відбулось у 3 (3,7±2,1%) пацієнток.

Розподіл клініко-анамнестичних чинників ризику у вагітних ВР відрізнявся від групи НР ( $p < 0,05$ ): індекс маси тіла був вище в 1,06 рази ( $24,46 \pm 0,75$  проти  $22,97 \pm 0,35$ ), ожиріння діагностовано в 4,17 рази частіше (14,89% проти 3,57%), мимовільне переривання вагітності у 2,46 рази частіше (46,81% проти 19,05%), середня кількість мимовільних абортів на одну жінку більша в 3,34 рази ( $0,64 \pm 0,11$  проти  $0,19 \pm 0,05$ ), кількість завмерлих вагітностей на одну жінку більша в 2,55 рази ( $0,28 \pm 0,08$  проти  $0,11 \pm 0,04$ ), частіше у 8,43 рази вагітні мали прееклампсію в анамнезі (10,03% проти 1,19%). Серед екстрагенітальних захворювань у групі ВР (в 4,17 рази) здебільшого спостерігаємо нейроциркуляторну дистонію за гіпертонічним типом та (в 2,98 рази) варикозну хворобу нижніх кінцівок ( $p_{НР} < 0,05$ ).

Істотними відмінностями між лабораторними показниками групи НР і групи ВР були ( $p < 0,05$ ): менша кількість нормальних гомозигот гена PAI-1 5G/5G – в 2,6 рази, більша кількість мутантних гомозигот гена PAI-1 4G/4G – в

2,8 рази; менша кількість нормальних гомозигот гена фібриногену  $\beta 455$  GG – в 1,47 рази, менша кількість нормальних гомозигот 1691 GG в гені фактора V Leiden – в 1,34 рази, більша кількість гетерозигот 1691 GA в гені фактора V Leiden – в 4,65 рази; менша кількість нормальних гомозигот 20210 GG гена протромбіну – в 1,24 рази, більша кількість гетерозиготних форм гена протромбіну 20210 GA – в 6,26 рази.

Порівняльний аналіз вмісту АФА в I триместрі дав змогу виявити такі відмінності в групах ВР порівняно з групою НР ( $4,21 \pm 0,43$  МО/мл,  $p < 0,001$ ): кількість антитіл IgM/G до  $\beta 2$  ГП-1 в О групі ( $6,2 \pm 0,79$  МО/мл) була більше – в 1,47 рази, у групі П ( $6,76 \pm 0,89$  МЕ/мл) – в 1,61 рази.

Кількість антитіл до  $\beta 2$  ГП1 в другій половині вагітності мала тенденцію до зменшення в усіх групах, але вірогідно зменшилась в 1,58 рази в групі О2 ( $4,03 \pm 0,58$  МО/мл,  $p_{O1} = 0,04$ ) та не мала відмінностей від групи НР2 ( $3,9 \pm 0,25$  МО/мл,  $p_{O2} > 0,05$ ). В групі П2 кількість антитіл перевищувала показник групи НР2 в 1,39 рази ( $5,43 \pm 1,04$  МО/мл,  $p_{НР2} = 0,04$ ).

Концентрація гомоцистеїну в О групі переважала в 1,5 раз ( $10,61 \pm 1,49$  мкмоль/л,  $p = 0,03$ ), у групі П в 1,6 рази ( $11,36 \pm 0,9$  мкмоль/л,  $p < 0,001$ ) порівнюючи з показниками групи НР ( $7,08 \pm 0,72$  мкмоль/л). В другій половині вагітності рівень гомоцистеїну в О групі зменшився в 1,4 рази ( $7,58 \pm 2,33$  мкмоль/л), та не відрізнявся від групи НР –  $7,72 \pm 0,63$  мкмоль/л. В групі П рівень гомоцистеїну збільшився в 1,01 рази ( $11,46 \pm 0,6$  мкмоль/л), та вірогідно перевищував показник групи О ( $p = 0,03$ ) та групи НР ( $p = 0,0019$ ).

Коефіцієнт атерогенності в I триместрі між дослідженими групами не відрізнявся ( $p > 0,05$ ) та складав в групі НР  $3,49 \pm 0,12$ , в групах О та П  $3,59 \pm 0,16$ . В II половині групи НР збільшення атерогенних фракцій відбувалось на тлі збільшення антиатерогенних фракцій, що не призвело до збільшення КА ( $3,38 \pm 0,13$ ,  $p_{НР1} > 0,05$ ). В групі О вірогідного збільшення КА та різниці з групою НР не було ( $3,79 \pm 0,17$ ,  $p_{O1}, p_{НР2} > 0,05$ ). В групі П, що не отримувала превентивне лікування, збільшення атерогенних фракцій та недостатнє збільшення антиатерогенних ЛПВЩ призвело до збільшення коефіцієнту атерогенності ( $4,2 \pm 0,26$ ,  $p_{C1}, p_{НР2} < 0,05$ ).

Визначення стану системи гемостазу показало, що в динаміці вагітності відбувалось посилення коагуляційного потенціалу крові та зниження фібринолітичної активності у всіх групах спостереження. Проте в групі П ці зміни набагато значущими та виразними. Значення протромбінового індексу (ПІ) в групі О знизилось в 1,07 рази ( $91,68 \pm 2,4\%$ ,  $p_{O1} < 0,05$ ) та не відрізнялось від групи НР ( $94,44 \pm 2,4\%$ ,  $p_{НР2}, p_{O2} > 0,05$ ). У групі П ПІ збільшився в 1,06 рази ( $99,65 \pm 1,6\%$ ,  $p_{П1} < 0,05$ ), що перевищувало в 1,06 рази по-

казник групи НР2 та в 1,09 рази О2 групи ( $p_{НР2,О2}<0,05$ ). Міжнародне нормалізоване співвідношення (МНС) в групі О ( $0,99\pm 0,03$ ) істотно не відрізнялось від групи НР ( $1,03\pm 0,008$ ,  $p_{О2}>0,05$ ,  $p_{НР1}<0,05$ ). У групі ПМНС знизилось в 1,06 рази ( $0,97\pm 0,02$ ,  $p_{П1}<0,05$ ), що переважно нижче групи НР в 1,06 рази ( $p_{НР2}<0,05$ ).

АЧТЧ в О групі в II половині вагітності ( $30,86\pm 1,3$  с) не відрізнявся від групи НР2 ( $30,57\pm 0,4$  с,  $p_{НР1,О2}>0,05$ ). У групі П АЧТЧ скоротився в 1,07 рази ( $28,42\pm 0,34$  с,  $p_{П1}<0,05$ ) та був вірогідно менше показників О2 і НР2 в 1,09 та 1,08 рази ( $p<0,05$ ).

Рівень фібриногену істотно збільшився, порівняно з показником I триместру, лише в групі НР ( $3,5\pm 0,11$  г/л,  $p_{НР1}<0,05$ ). В О ( $3,6\pm 0,03$  г/л) та П ( $3,5\pm 0,16$  г/л) групах рівень фібриногену істотно не змінився ( $p_{НР2, О1, П1}>0,05$ ).

Аналіз молекулярних маркерів тромбофілії виявив їх вірогідні зміни. Рівень РФМК в О групі дещо зменшився – в 1,14 рази ( $8,5\pm 0,6$  мг/%,  $p_{О1}>0,05$ ,  $p_{НР2}<0,05$ ), проте був більше в 1,46 рази, ніж у групі НР ( $5,8\pm 0,3$  мг/%,  $p_{НР1}<0,05$ ). У групі порівняння рівень РФМК залишався стабільно високим ( $12,25\pm 1,3$  мг/%,  $p_{П1}<0,05$ ) і був вірогідно більше в 2,11 рази, ніж у групі НР ( $p_{НР2}<0,05$ ), та в 1,43 рази, ніж в О групі ( $p_{О2}<0,05$ ).

Рівень Д-дімеру в О групі зменшився в 1,82 рази ( $0,77\pm 0,07$  мкг/мл,  $p_{О1}<0,05$ ,  $p_{НР2}<0,05$ ), але був більше в 1,5 рази, ніж рівень групи НР ( $0,51\pm 0,02$  мкг/мл,  $p_{НР1}<0,05$ ). У групі порівняння рівень Д-дімеру збільшився в 1,18 рази ( $1,05\pm 0,05$  мкг/мл,  $p_{П1}<0,05$ ) та перевищував показник груп НР та О в 2,06 й 1,36 рази ( $p<0,05$ ).

Патогенетичні підходи до профілактики ПЕ на початку вагітності дозволили позитивно вплинути на перебіг вагітності, пологів та стан новонароджених: прееклампсія ускладнила перебіг вагітності у 8,7% жінок, що в 6,57 рази менше ніж у П групі – 57,14% ( $p<0,05$ ) та не відрізняється від групи НР (2,47%,  $p>0,05$ ). Основний ефект превентивного лікування стосувався попередження розвитку ПЕ середнього ступеня, кількість якого знизилась у 7,66 рази в О групі (4,35%) порівняно з П групою (33,33%,  $p<0,05$ ). Аналіз ефективності запропонованої схеми профілактичного лікування в групі вагітних з прогнозованим високим ризиком розвитку ПЕ, асоційованим з ТФ, показав, що її застосування дає змогу зменшити відносний ризик ПЕ на 85% (RR 0,15, 95% ДІ: 0,038–0,6), ПЕ середнього ступеня на 87% (RR 0,13, 95% ДІ: 0,02–0,97), передчасних пологів на 87% (RR 0,13, 95% ДІ: 0,02–0,97), ускладнених пологів на 67% (RR 0,33, 95% ДІ: 0,12–0,88), ЗРП на 80% (RR 0,2, 95% ДІ: 0,05–0,83), збільшити кількість пологів в строк та кількість новонароджених, які будуть виписані додому на 44% (RR 1,44, 95% ДІ:

1,0–1,97).

Отримані нами дані співпадають з результатами досліджень, метою яких була оцінка впливу низьких доз аспірину у жінок з помірним або високим ризиком розвитку прееклампсії. Аналіз охоплював 27 досліджень (11348 жінок). Призначення низьких доз аспірину на 16 тижні або раніше, пов'язано зі значним зниженням ПЕ (RR 0,47, 95% ДІ 0,34–0,65) і ЗРП (RR 0,44, 95% ДІ 0,30–0,65). Призначення низьких доз, до 16 тижня або раніше, також пов'язано зі скороченням випадків важкої ПЕ (RR 0,09, 95% ДІ 0,02–0,37), гестаційної гіпертензії (RR 0,62, 95% ДІ 0,45–0,84) і передчасних пологів (RR 0,22, 95% ДІ 0,10–0,49) [4]. Поєднання низьких доз аспірину з НМГ у вагітних з тромбофілією є найкращим для профілактики ускладнень вагітності [6]. У багатоцентровому рандомізованому контрольованому дослідженні, проведеному J.I. DeVries et al. (2012) [5] призначали НМГ (дельтопарин по 5000 МО з поправкою дози на вагу) з аспірином 80 мг або лише 80 мг аспірину до 12 тижня вагітності. У результаті серед жінок з ПЕ в анамнезі та генетичними тромбофіліями зменшено кількість з початком гіпертензивних розладів до 34 тижня гестації (різниця ризиків 8,7%, 95% ДІ 1,9–15,5,  $p=0,012$ ). Таким чином, проведене дослідження дозволяє сформулювати ето-патогенетичну концепцію прогнозуванні і профілактики прееклампсії (рис. 1).

Застосування патогенетично обґрунтованої система організаційних та лікувально-профілактичних заходів, яка складається з етапу тестування вагітних для визначення групи ризику розвитку гіпертензивних розладів та етапу лікувально-профілактичних заходів для вагітних групи високого ризику, що містить: антиагреганти, низькомолекулярні гепарини, поліненасичені жирні кислоти, фолієву кислоту та вітаміни, динамічне спостереження та обстеження, дає змогу обрати тактику ведення вагітної та покращити наслідки вагітності для матері та дитини. Своєчасне призначення профілактичного лікування впливає на ранні етапи імплантації, інвазії трофобласта й плацентації, що дає змогу забезпечити повноцінність зазначених процесів та уникнути пошкодження ендотелію, порушення плацентарного кровотоку й розвитку порочного кола патологічних процесів, властивих ПЕ.

## Висновки

1. Таким чином, тактика спостереження за вагітними повинна включати:

– при взятті вагітних на облік необхідно проводити тестування за запропонованим способом прогнозування для визначення групи ризику розвитку прееклампсії;

– у вагітних групи високого ризику розвитку прееклампсії необхідно проводити динамічне до-

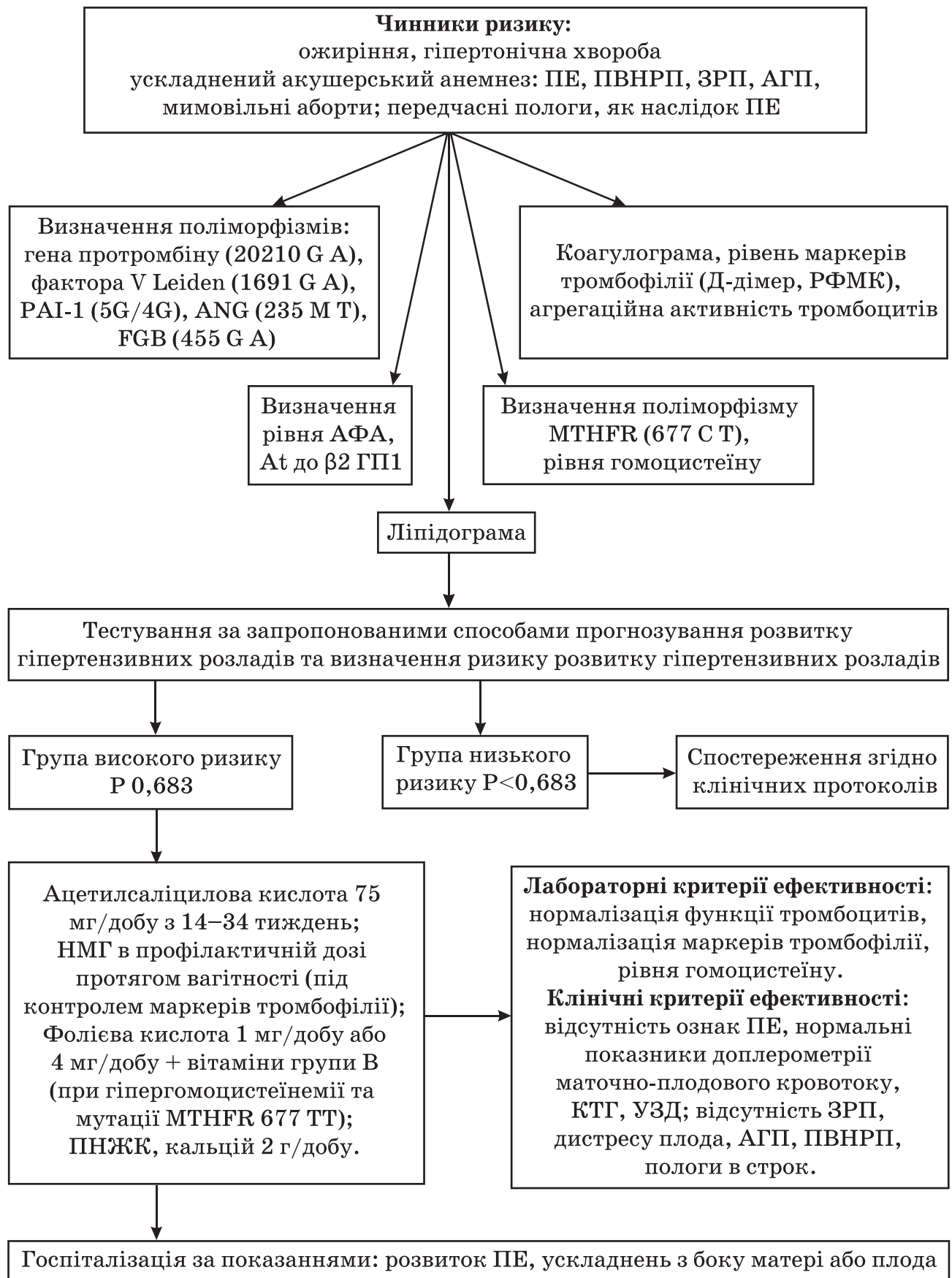


Рис. 1. Етіо-патогенетична концепція прогнозування та профілактики преєклампсії, асоційованої з тромбофілією

слідження показників системи гемостазу, маркерів тромбофілії, рівня гомоцистеїну, показників ліпідограмі;

– вагітним групи ризику показано профілактичне лікування для корекції виявлених порушень, контроль рівня артеріального тиску, протейнурії та госпіталізація за необхідності.

2. Розроблений алгоритм прогнозування і профілактики преєклампсії, який ґрунтується на визначенні групи ризику розвитку преєклампсії, динамічного спостереження та диференційованої схеми профілактичного лікування дозволяє покращити перебіг вагітності, зменшити частоту акушерських та перинатальних ускладнень.

### Список літератури

1. Определение наследственной предрасположенности к некоторым частым заболеваниям при беременности: методические рекомендации / В. С. Баранов, Т. Э. Иващенко, А. С. Глозов [и др.]; под ред. В. С. Баранова и Э. К. Айламазяна. – СПб.: «Из-во Н-Л», 2009. – 68 с.
2. Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии. Руководство для врачей / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, С. М. Баймурадова, Е. Б. Передеряева [и др.] - М.: «Триада - X», 2008. – 152 с.
3. Чайка В. К. Дифференцированная схема профилактики преєклампсии средней и тяжелой степени с учетом генетического тестирования наследственно обусловленных форм тромбофилии / В. К. Чайка, Бешир Мертил бен Фержани // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2012. – Т. 17, № 2. – С. 3–8.
4. Clinical and geographical variation in prophylactic and therapeutic treatments for pre-eclampsia in the UK / L.C. Chappell, P. Seed, S. Enye [et al.] // BJOG. – 2010. – Vol. 117, № 6 – P. 695–700.
5. Low-molecular-weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with inheritable thrombophilia: the FRUIT-RCT / J.I. de Vries, M.G. van Pampus, W.M. Hague [et al.] // J. Thromb. Haemost. – 2012. – Vol. 10, N 1. – P. 64–72.
6. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis / E. Bujold, S. Roberge, Y. Lacasse [et al.] // Obstetr. Gynecol. – 2010. – Vol. 116, N 2. – P. 402–414.
7. Routine antenatal thrombophilia screening in high-risk pregnancies: a decision analysis. / P. C. Woodham, K. A. Boggess, M. O. Gardner [et al.] // Am. J. Perinatol. – 2011. - Vol. 28, N 6. – P. 495–500.

Стаття надійшла до редакції 26.01.2014 р.

**Т. А. Лоскутова**

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины»

## ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ ПРЕЕКЛАМПСИИ У БЕРЕМЕННЫХ

Профилактика преєклампсии у беременных является актуальным и нерешенным вопросом современного акушерства. Для практикующего врача принципиально важным является выявление беременных группы риска и проведение у них профилактического лечения. **Целью исследования** явилась разработка дифференцированной схемы профилактики и тактики ведения беременных в зависимости от группы риска развития преєклампсии.

**Материал и методы.** 131 беременная в I триместре была протестирована для определения риска развития гипертензивных нарушений. Модель прогноза позволяет выявить беременных группы риска развития гипертензивных нарушений по результатам тестирования генов тромбофилии (наличию полиморфизма 455G → A в гене фибриногена β и 4G/5G в гене ингибитора активатора плазминогена – 1 типа), уровню антител к β2 гликопротеину 1, уровню Д-димера, значению коэффициента атерогенности. Беременные группы высокого риска развития преєклампсии получали комплекс профилактического лечения. Комплекс включал: антиагрегантную, антикоагулянтную терапию, коррекцию гипергомоцистеинемии и гиперхолестеринемии.

**Результаты.** Предложенная схема превентивного лечения позволила нормализовать показатели свертывания крови, обмена липидов, снизить количество маркеров тромбофилии. Анализ эффективности предложенной схемы профилактического лечения в группе беременных с прогнозируемым высоким риском развития ПЭ, ассоциированной с тромбофилией, показал, что ее применение позволяет уменьшить относительный риск ПЭ на 85% (RR 0,15, 95% ДИ: 0,038–0,6), ПЭ средней степени на 87% (RR 0,13, 95% ДИ: 0,02–0,97), преждевременных родов на 87% (RR 0,13, 95% ДИ: 0,02–0,97), осложненных родов на 67% (RR 0,33, 95% ДИ: 0,12–0,88), ЗРУ на 80% (RR 0,2, 95% ДИ: 0,05–0,83), увеличить количество родов в срок и количество новорожденных, будут выписаны домой на 44% (RR 1,44, 95% ДИ: 1,0–1,97).

**Выводы.** Разработанный алгоритм прогнозирования и профилактики преэклампсии, основанный на определении группы риска развития преэклампсии, динамического наблюдения и дифференцированной схемы профилактического лечения позволяет улучшить течение беременности, уменьшить частоту акушерских и перинатальных осложнений.

**Ключевые слова:** беременность, преэклампсия, тромбофилия, группы риска, профилактика, прогнозирование.

*T. O. Loskutova*

*SI "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine"*

## DIFFERENTIAL APPROACH TO THE PREVENTION OF PRE-ECLAMPSIA IN PREGNANT WOMEN

Prevention of preeclampsia in pregnant women is important and unresolved issue of modern obstetrics. For the practitioner doctor very important is to identify pregnant women with high risk and to conduct their preventive treatment. **The aim** of the study was to develop a differentiated scheme of prevention and management of pregnant women, depending on the risk of developing pre-eclampsia.

**Materials and methods.** 131 pregnant in I trimester was tested to determine the risk of hypertensive disorders. Prediction model allows to identify pregnant women with risk of hypertensive disorders according the results of testing gene of thrombophilia (presence of 455G → A polymorphism in the gene for fibrinogen  $\beta$  and 4G/5G in gene of plasminogen activator inhibitor – type 1), the level of antibodies to  $\beta$ 2 glycoprotein-1, the level of D-dimer and the value of the coefficient of atherogenicity. Pregnant, having high risk of hypertensive disorders, received prophylactic treatment complex. The complex included: antiplatelet, anticoagulant therapy, correction of hyperhomocysteinemia and hypercholesterolemia.

**Results.** The proposed scheme of preventive treatment allowed normalizing blood clotting parameters, lipid metabolism, to reduce the number of markers of thrombophilia. Analysis of the effectiveness of the proposed scheme preventive treatment in a group of pregnant women with expected high risk of pre-eclampsia associated with thrombophilia showed that its use can reduce the relative risk of pre-eclampsia by 85% (RR 0,15, 95% CI: 0,038–0,6), risk of pre-eclampsia moderate severity by 87% (RR 0,13, 95% CI: 0,02–0,97), preterm birth by 87% (RR 0,13, 95% CI: 0,02–0,97) complicated deliveries by 67% (RR 0,33, 95% CI: 0,12–0,88), fetal growth retardation by 80% (RR 0,2, 95% CI: 0,05–0,83), increase number of term births and the number of newborns who are discharged home by 44% (RR 1,44, 95% CI: 1,0–1,97).

**Keywords:** pregnancy, pre-eclampsia, thrombophilia, risk, prevention, prediction.

*Н. Ю. Резніченко*

*КУ «Запорізький обласний шкірно-венерологічний клінічний диспансер» ЗОР*

## КОРЕКЦІЯ СУДИННИХ ПОРУШЕНЬ У ШКІРІ ЧОЛОВІКІВ ЗРІЛОГО ВІКУ

У чоловіків зрілого та літнього віку відзначається висока частота захворювань шкіри, що потребує патогенетичного обґрунтування та корекції.

**Мета роботи:** дослідження особливостей кровоплину у шкірі чоловіків різного віку та розробка методів корекції виявлених порушень.

**Матеріали та методи.** Було обстежено 62 чоловіка віком від 25 до 64 років. Чоловікам проводилось доплерографічне ультразвукове дослідження шкіри, визначення кількості функціонуючих капілярів та порушень мікроциркуляції шляхом біомікроскопії кровоносних судин нігтьового ложа.

**Результати.** У чоловіків, починаючи з 45-річного віку, відбуваються порушення кровотоку шкіри, що проявляються зменшенням швидкості кровотоку та збільшенням індексів пульс-активності та резистентності. Зі збільшенням віку у чоловіків зменшується кількість функціонуючих капілярів у шкірі та збільшується відсоток судинних, позасудинних і внутрішньосудинних порушень мікроциркуляції, що в подальшому може призводити до виникнення та прогресування дерматологічної патології.

**Висновки.** Використання ангіопротекторних засобів з профілактичною метою у чоловіків, починаючи з 45-річного віку, дозволяє значно покращити стан кровотоку в шкірі (що проявляється збільшенням максимальної та середньої швидкості кровотоку в шкірі, зменшенням індексів пульс-активності та резистентності), а також мікроциркуляції шкіри, що проявляється збільшенням кількості функціонуючих капілярів і зменшенням відсотку порушень мікроциркуляції при біомікроскопії нігтьового ложа.

**Ключові слова:** чоловіки, судинні порушення, ангіопротекторні засоби.

На сьогоднішній день надзвичайно актуальним питанням медичної науки є збереження здоров'я населення [1]. З віком у чоловіків відбуваються чисельні зміни функціонування різних органів і систем, що може негативно відобразитись на стані їх здоров'я та якості життя, сприяти виникненню різноманітних захворювань, зниженню працездатності і, навіть, інвалідизації особи. Актуальність цієї проблеми зростає зі збільшенням тривалості життя та активної трудової діяльності. Відомо, що у чоловіків зрілого та літнього віку відзначається висока частота захворювань шкіри [2]. Вірогідно, що одними з причин частих патологічних порушень у шкірному покриві є зміни метаболізму та кровоплину в шкірі [3, 4, 5]. У свою чергу, пошкоджуючий вплив на судинну стінку можуть чинити різноманітні екзогенні та ендогенні чинники, серед яких важливу роль відіграють гормональні та нейрогенні фактори, несприятливе зовнішнє середовище. Вегетативні дисфункції сприяють порушенню гомеостазу та адаптації організму до різноманітних чинників зовнішнього середовища, в результаті чого змінюється структура шкіри, створюються сприятливі умови для розвитку у ній запалення [6, 7, 8]. В літературі наводяться чисельні роботи щодо вікових змін шкіри та кровотоку в ній, описуються атрофічні

зміни шкіри обличчя, зморшкоутворення, ангіоматоз, рожеві вугрі як результат зниження рівню естрогенів і, як наслідок, – вазоспастичних реакцій у жінок клімактеричного та постклімактеричного віку [7, 9, 10, 11, 12]. Багато робіт присвячено інволютивним змінам шкіри у жінок репродуктивного віку за наявності вазоспастичних захворювань і реакцій, зниженню вазоспастичної готовності судин обличчя під час вагітності, змінам мікроциркуляції шкіри у різні фази менструального циклу [7, 13]. При цьому в літературі відсутні дані щодо інструментально обґрунтованих особливостей кровоплину в шкірі у чоловіків різного віку. Вищенаведене спонукало нас до дослідження кровоплину в шкірі у чоловіків працездатного віку та пошуку шляхів його порушень.

**Мета роботи:** дослідження особливостей кровоплину у шкірі чоловіків різного віку та розробка методів корекції виявлених порушень.

### Матеріали та методи дослідження

Під нашим наглядом знаходилось 62 чоловіка віком від 25 до 64 років. Чоловіки були розподілені на дослідні групи в залежності від віку: 16 чоловіків були віком 25–34 роки, 15 осіб – віком

35–44 роки, 16 осіб – віком 45–54 роки, 15 чоловіків – віком 55–64 роки.

Чоловікам було проведено доплерографічне ультразвукове дослідження шкіри за допомогою Апарату ультразвукового діагностичного SA 8000 Live (виробник – Medison). Кровотік шкіри визначали у скроневої зоні, його характеризували за максимальною та середньою швидкістю кровоплину, індексами пульс-активності та резистентності.

Крім того, проводилось визначення кількості функціонуючих капілярів (на 1 мм<sup>2</sup>) та порушень мікроциркуляції за допомогою біомікроскопії кровоносних судин нігтьового ложа. При цьому, стан судин нігтьового ложа, з одного боку, характеризує шкірний кровоплин, а, з іншого боку, – периферичне мікроциркуляторне русло [9].

Методика проведення дослідження за участю пацієнтів відповідає Гельсінській декларації 1975 року та її перегляду 1983 року, нормативно-правовим актам України, принципам Належної клінічної практики.

### Результати та їх обговорення

Результати доплерографічного дослідження шкіри надані в таблиці 1. Отже, як видно з таблиці, в результаті дослідження стану кровоплину в шкірі у чоловіків різного віку не було виявлено статистично достовірної різниці за максимальною та середньою швидкістю кровоплину, індексами пульс-активності та резистентності у групі осіб віком 35–44 роки та у групі 25–34 роки (табл. 1). У чоловіків 45–54-річного віку в порівнянні з молодшими чоловіками відзначалась менша максимальна швидкість кровотоку та більші значення пульс-активності та резистентності. Збільшення індексів свідчить про зменшення еластичності судин. У чоловіків 55–64-річного віку в порівнянні з іншими віковими групами спостерігались найменші значення максимальної та середньої швидкості та найбільші значення індексів пульс-

активності та резистентності. Результати проведених досліджень, наведені в таблиці 1, свідчать про зменшення кровоплину в шкірі у чоловіків починаючи з 45 років. Отже, виявлені порушення кровоплину у чоловіків, старших за 44 роки, потребують проведення відповідних корегуючих заходів.

Про вікові погіршення кровоплину в шкірі чоловіків свідчать і результати біомікроскопічних досліджень. Як видно з рисунку 1, зі збільшенням віку у чоловіків при біомікроскопії відзначається зменшення кількості функціонуючих капілярів і збільшення відсотку порушень мікроциркуляції. Причому, збільшується частота як судинних, так і внутрішньосудинних та позасудинних змін. При цьому нами отримана статистично достовірною різниця за кількістю функціонуючих капілярів у чоловіків різних вікових груп. це ще раз підтверджує необхідність проведення профілактичних заходів у чоловіків старших вікових груп.

Таким чином, проведене дослідження дозволило зробити висновок про погіршення мікроциркуляції та кровоплину шкіри у чоловіків працездатного віку. Вірогідно, цим фактом пояснюється наявність частих захворювань шкіри у чоловіків зрілого та літнього віку.

Вищенаведене диктує необхідність проведення профілактичних заходів у чоловіків, починаючи з 45-річного віку з метою покращення обміну речовин і запобігання розвитку захворювань шкіри. Отже, для корекції виявлених змін в нас був розроблений комплекс профілактичних медикаментозних заходів з урахуванням необхідності застосування його у широкого кола чоловіків зрілого працездатного віку. Свій вибір ми зупинили на ангіопротекторних препаратах (в якості моделі в дослідженні використовували препарати «Кратал» і «Кверцетин»), які призначались чоловікам 45–54-річного віку. Чоловіки даної групи були повторно обстежені через 3 місяці від початку профілактичного застосування ангіопротекторних препаратів.

Таблиця 1

Характеристика кровоплину в шкірі у чоловіків різного віку

Показники	Групи чоловіків				
	25-34 років	35-44 років	45-54 років до оздоровлення	55-64 років	45-54 років після оздоровлення
Максимальна швидкість, см/с	6,129±0,089	6,142±0,054	5,986±0,054*	5,502±0,057**#	6,109±0,050
Середня швидкість, см/с	3,646±0,064	3,603±0,062	3,518±0,049	3,228±0,055**#	3,627±0,038
Індекс пульс-активності, у.о	1,546±0,031	1,546±0,042	1,693±0,036**	1,798±0,042**	1,587±0,029#
Індекс резистентності, у.о.	0,943±0,027	0,923±0,023	1,026±0,028**	1,108±0,033**	0,957±0,015#

**Примітки:** \* – достовірною різниця ( $P < 0,05$ ) у порівнянні з відповідними показниками у чоловіків 25–34 років;  
 • – достовірною різниця ( $P < 0,05$ ) у порівнянні з відповідними показниками у чоловіків 35–44 років;  
 # – достовірною різниця ( $P < 0,05$ ) у порівнянні з відповідними показниками у чоловіків 45–54 років до оздоровлення.



Отримані результати надані в табл. 1, на рис. 2. Як видно з таблиці 1, у чоловіків 45–54-річного віку після проведеного профілактичного курсу використання ангіопротективних засобів відбувалось збільшення максимальної та середньої швидкості кровотоку в шкірі, зменшення індексів пульс-активності та резистентності, що визначались завдяки проведеному доплерографічному обстеженню. При цьому нами отримана статистично достовірною різниця за індексами пульс-активності та резистентності у групі чоловіків 45–54 років до та після курсу прийому ангіопротекторних засобів. Нами не отримано статистично достовірної різниці за максимальною та середньою швидкістю, індексами пульс-активності та резистентності між групою чоловіків 45–54 років після проведеного оздоровчого курсу та групою чоловіків віком 25–34 роки. Отже, результати, отримані в групі чоловіків віком 45–54 роки після курсу прийому ангіопротекторів, наближались до значень 25–34-річних осіб, що доводить ефективність застосування даної групи препаратів з профілактичною метою. Крім того, відзначались і позитивні біомікроскопічні зміни у чоловіків, які вживали ангіопротектори. У них зростала кількість функціонуючих капілярів в шкірі, зменшувався відсоток порушень мікроциркуляції, а також відсотки судинних та внутрішньосудинних порушень.

Це говорить про ефективність застосування профілактичних курсів застосування ангіопротекторних засобів у чоловіків, починаючи з 45-річного віку.

## Висновки

Проведені дослідження дозволяють зробити наступні висновки:

1. У чоловіків, починаючи з 45-річного віку, відбуваються порушення кровотоку шкіри, що проявляються зменшенням швидкості кровотоку та збільшенням індексів пульс-активності та резистентності.

2. Зі збільшенням віку у чоловіків зменшується кількість функціонуючих капілярів у шкірі та збільшується відсоток судинних, позасудинних і внутрішньосудинних порушень мікроциркуляції, що в подальшому може призводити до виникнення та прогресування дерматологічної патології.

3. Використання ангіопротекторних засобів з профілактичною метою у чоловіків, починаючи з 45-річного віку, дозволяє значно покращити стан кровотоку в шкірі (що проявляється збільшенням максимальної та середньої швидкості кровотоку в шкірі, зменшенням індексів пульс-активності та резистентності), а також мікроциркуляції шкіри, що проявляється збільшенням кількості функціонуючих капілярів і зменшенням відсотку порушень мікроциркуляції при біомікроскопії нігтьового ложа.

Перспективи подальших наукових досліджень. В подальших дослідженнях важливим є розгляд питання судинних порушень при хронічних дерматозах і розробка заходів щодо їх лікування та профілактики у чоловіків, починаючи з 45-річного віку.

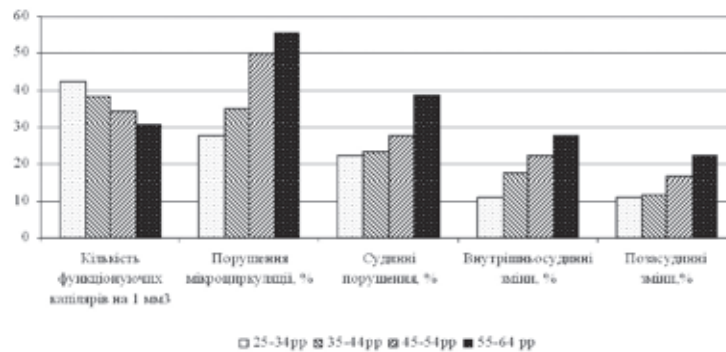


Рис. 1. Біомікроскопічні зміни у чоловіків різного віку

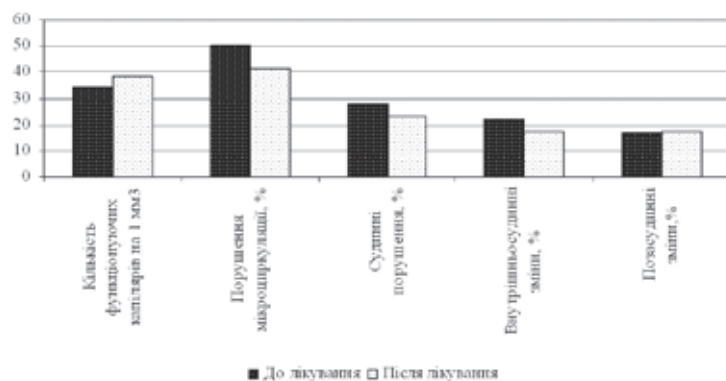


Рис. 2. Біомікроскопічні зміни у чоловіків 45–54-річного віку до та після проведення профілактичних заходів

## Список літератури

1. Резніченко Н. Ю. Державне управління процесами медичного забезпечення дітей та жінок / Н. Ю. Резніченко – Запоріжжя: «Просвіта». – 2009. – 108 с.
2. Проценко Т. В. Медична косметологія: навчальний посібник / Т. В. Проценко – Донецьк. – 2010. – 116 с.
3. Резніченко Н. Ю. Вікові зміни шарів шкіри та кровоплину в ній у чоловіків різного віку / Н. Ю. Резніченко // Проблемы старения и долголетия. – 2013. – Т. 22, № 3. – С. 268–273.
4. Верещака В. В. Етіологія та патогенез старечої в'ялості шкіри лица і механізми формування його структурних змін у сучасної людини європеїдного типу / В. В. Верещака – К.: Наукова думка, 2008. – 481 с.
5. Ніколаєва З. А. Мікроциркуляція в судинах шкіри хворих на псоріаз / З. А. Ніколаєва, В. І. Степаненко // Зб. наукових праць «Сучасні проблеми дерматовенерології, косметології та управління охороною здоров'я». – Харків, 2004. – № 4. – С. 58–61.
6. Кирилюк І. А. Кожная мікроциркуляція у больных екземой / І. А. Кирилюк, Н. І. Рассказов, І. А. Ерина // Матеріали наукової міжнародної конференції «Гемореологія і мікроциркуляція». – Ярославль, 2005 г., с. 164.
7. Орасмяэ Т. Улучшение микроциркуляции кожи как часть эстетической коррекции внешних проявлений старения / Т. Орасмяэ, Е. Глаголева // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2011. – № 3. – С. 43–47.
8. Степаненко В. І. Комплексна етапна терапія хворих на акне та акнеподібні дерматози (розацеа, демодекоз) / В. І. Степаненко, А. В. Клименко // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2009. – № 3. – С. 50–61.
9. Возіанова С. В. Патологічні механізми змін мікроциркуляторного русла при передчасній інволюції шкіри / С. В. Возіанова, В. В. Верещака // Український медичний часопис. – 2004. – № 3 (41). – С. 108–111.
10. Имаева Н. А. Особенности нарушения микроциркуляции при различных типах старения кожи / Н. А. Имаева, Н. Н. Потекаев, С. Б. Ткаченко // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – № 3. – С. 107–110.
11. Коган Б. Г. Диагностика і терапія розацеа, демодекозу і дерматиту періорального з урахуванням спільних чинників виникнення, патогенезу та особливостей клінічного перебігу дерматозів: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. — К., 2006. — 44 с.
12. Тихонова І. В. Возрастные особенности функционирования микроциркуляторного русла кожи человека / І. В. Тихонова, А. В. Танканаг, П. І. Косякова, Н. К. Чемерис // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2005. – № 91 (10) – С. 112–113.
13. Евдошенко К. І. Некоторые показатели микроциркуляторного русла, выявленные методом капилляроскопии ногтевого ложа у работниц швейного производства / К. І. Евдошенко // Вестник Украинской медицинской стоматологической академии «Актуальные проблемы современной медицины». – 2008. – Том 8. – Вып. 4 (24). – Часть 1. – С. 105–107.

Стаття надійшла до редакції 22.01.2014 р.

**Н. Ю. Резніченко**

КУ «Запорозький обласний кожно-венерологічний клінічний диспансер» ЗОС

## КОРРЕКЦІЯ СОСУДИСТЫХ НАРУШЕНИЙ В КОЖЕ МУЖЧИН ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА

У мужчин зрелого и пожилого возраста отмечается высокая частота заболеваний кожи, что требует патогенетического обоснования и коррекции.

**Цель работы:** исследование особенностей кровотока в коже мужчин разного возраста и разработка методов коррекции выявленных нарушений.

**Материалы и методы.** Были обследованы 62 мужчины в возрасте от 25 до 64 лет. Мужчинам проводилось доплерографическое ультразвуковое исследование кожи, определение количества функционирующих капилляров и нарушений микроциркуляции путем биомикроскопии кровеносных сосудов ногтевого ложа.

**Результаты.** У мужчин, начиная с 45-летнего возраста, происходят нарушения кровотока кожи, что проявляется уменьшением скорости кровотока и увеличением индексов пульс-активности и резистентности. С увеличением возраста у мужчин уменьшается количество функционирующих капилляров в коже и увеличивается процент сосудистых, внесосудистых и внутрисосудистых нарушений микроциркуляции, что в дальнейшем может привести к возникновению и прогрессированию дерматологической патологии.

**Выводы.** Применение ангиопротекторных средств с профилактической целью у мужчин, начиная с 45-летнего возраста, позволяет значительно улучшить состояние кровотока кожи (что проявляется увеличением максимальной и средней скорости кровотока в коже, уменьшением индексов пульс-активности и резистентности), а также микроциркуляции кожи, что проявляется увеличением количества функционирующих капилляров и уменьшением процента нарушений микроциркуляции при биомикроскопии ногтевого ложа.

**Ключевые слова:** мужчины, сосудистые нарушения, ангиопротекторные средства.

*N. Yu. Reznichenko*

*Community Institution "Zaporizhzhya Regional Skin and Venereal Clinical Hospital"  
of Zaporizhzhya Regional Council*

## CORRECTION OF VASCULAR ABNORMALITIES IN SKIN OF MEN OF MATURE AGE

Men of mature and elderly age have high rates of skin diseases, which requires pathogenetic substantiation and correction.

**The objective:** to study the peculiarities of blood flow in skin of men of different ages and to work out methods to correct the violations.

**Materials and methods.** 62 men aged 25 to 64 years were examined. Ultrasound examination of skin, determination of number of functioning capillaries and violations of microcirculation by biomicroscopy of the blood vessels of nail bed were performed.

**Results.** Disturbances of blood flow in skin (reduction in the speed of blood flow and increase of indexes of pulse activity and resistance) are found in men beginning with 45 years of age. With increasing age among men the number of functioning capillaries in skin decreases and the percentage of vascular, extravascular and intravascular disturbances of microcirculation increases, which can further lead to the onset and progression of dermatologic pathology.

**Conclusions.** Prophylactic use of vascular protectors for men, since 45 years of age, can significantly improve the state of skin blood flow (which is expressed as an increase of maximum and average speed of blood flow in skin, decreasing indexes of pulse activity and resistance) and microcirculation of skin that is manifested by an increase in the number of functioning capillaries and the reduction of the percent of disturbances of microcirculation.

**Keywords:** men, vascular disorders, vascular protectors.

*И. В. Дроздова<sup>1</sup>, О. Н. Мацуга<sup>2</sup>, В. В. Храмова<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> ГУ «Украинский Государственный научно-исследовательский институт медико-социальных проблем инвалидности МЗО Украины»,

<sup>2</sup> Днепропетровский национальный университет имени О. Гончара.

## МОДЕЛЬ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ И ЛИЧНОСТНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ У ЛИЦ С ХОЗЛ

**Целью работы** было проанализировать распространенность значений показателей функции внешнего дыхания и личностных особенностей у лиц с ХОЗЛ, на модели восстановления распределения этих показателей.

**Материал и методы.** Обследовано 119 больных ХОЗЛ II и III стадий. Анализировались данные спирометрического исследования и личностных особенностей. По результатам восстановления функции распределения определяли вероятности нахождения значений показателей в зонах контроля. Для нахождения указанных вероятностей была предложена вычислительная технология для оценки распространенности значений ОФВ<sub>1</sub> и Ну-истерии, установлена граница «норма-патология» для Ну-истерии.

**Результаты и обсуждение.** Построенная модель распределения показателей позволила разделить всех больных на группы в зависимости от уровня Ну-истерии и ОФВ<sub>1</sub>. Определена граница «норма-патологии» у лиц с ХОЗЛ для показателя Ну-истерии на уровне 72 Т-балла.

**Выводы.** По результатам модели восстановления совместного распределения показателей объема форсированного выдоха за 1 сек. и Ну-истерии пациенты с ХОЗЛ были разделены на 5 групп, которые охарактеризованы с точки зрения психосоматических соотношений.

**Ключевые слова:** ХОЗЛ, граница «норма-патология», Ну-истерия.

По данным Всемирного банка и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), предполагается, что в 2020 году хроническая обструктивная болезнь легких (ХОЗЛ) выйдет на 5-е место по ущербу, наносимому болезнями в глобальном масштабе [26, 27, 19]. В 2011 году заболеваемость ХОЗЛ в Украине была 207,8 на 100 тысяч взрослого населения, а распространенность данной патологии в абсолютных значениях составила 1116 237 случаев [20, 13]. Средние по Украине интенсивные показатели первичной инвалидности вследствие ХОЗЛ за 2011–2012 годы были для взрослого населения 0,3 на 10 тысяч и соответственно 0,4 и 0,5 на 10 тысяч населения трудоспособного возраста [20, 13].

В соответствии с Глобальной стратегией диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (GOLD) ХОЗЛ – заболевание, характеризующееся персистирующим ограничением скорости воздушного потока и прогрессированием течения [26, 18]. Оценка степени тяжести ХОЗЛ основана на выраженности респираторной симптоматики пациентов, количестве и тяжести обострений, выраженности отклонений показателей функции внешнего дыхания от должного и наличии сопутствующих заболеваний. Если ранее спирометрия использовалась в качестве метода,

позволяющего верифицировать наличие бронхиальной обструкции и определить стадию ХОЗЛ, то в настоящее время она используется также для стратификации пациентов. Однако психологические особенности больных ХОЗЛ, их влияние на течение и прогноз заболевания до сих пор не учитываются ни в одних рекомендациях.

Особое место среди факторов, способствующих прогрессированию заболевания, занимают тревожно-депрессивные расстройства [26]. В последние годы все более актуальной становится задача определения механизмов саморегуляции психической деятельности при ХОЗЛ, ресурсов личности для успешного преодоления последствий заболевания, сохранения или повышения способности к выполнению различных видов деятельности [4, 24, 25, 9, 22]. Исследования в области медицинской психологии показали, что представление больного о своем физическом состоянии формирует его поведение в болезни, способы совладающего с заболеванием поведения, формирует феномен адаптации/дезадаптации. И сегодня возникает необходимость объективизации этого феномена, с целью разработки путей повышения адаптации таких больных [7, 11, 6, 22].

**Цель работы:** проанализировать распространенность значений показателей функции

внешнего дыхания и личностных особенностей у лиц с ХОЗЛ, восстановив модель распределения этих показателей.

### Материал и методы

В открытом контролируемом исследовании, проводившемся на базе Государственного учреждения «Украинский государственный научно-исследовательский институт медико-социальных проблем инвалидности МЗО Украины», принимали участие 119 пациентов с ХОЗЛ II–III стадии. Все обследованные пациенты подписывали «Информовану добровільну згоду пацієнта на проведення діагностики, лікування та на проведення операції та знеболення» и «Информовану добровільну згоду пацієнта на обробку персональних даних» [14]. Протокол исследования был составлен в соответствии с Хельсинской декларацией [23]. Больные, получавшие стационарное лечение или направленные в клинику института для решения экспертных вопросов, были обследованы в отделении терапии, реабилитации и отделе психоневрологии, психотерапии и медицинской психологии ГУ «УкрГосНИИМСПИ МЗО Украины» в течение 2008–2013 годов.

Критерием включения в исследование было наличие у больных верифицированного клинического диагноза ХОЗЛ II–III стадии вне обострения. Критерии исключения – наличие тяжелой сопутствующей патологии: резистентной АГ 2-й и 3-й стадий, стеноза почечных артерий, постоянной формы фибрилляции предсердий, выраженных нарушений функции почек и печени, инфаркта миокарда, острого и перенесенного нарушения мозгового кровообращения, произведенных в прошлом кардиохирургических вмешательств, некомпенсированного сахарного диабета, эндогенных психических расстройств, выраженного снижения когнитивных функций, отказ от лечения.

Среди обследованных было 99 больных с ХОЗЛ II–III стадии, у которых была установлена связь заболевания с профессией (83,2%) и 20 лиц с ХОЗЛ II–III стадии (16,8%). Средний возраст обследуемых составил  $56 \pm 0,8$  лет, мужчин было 101 (84,9%), женщин – 18 (15,1%) человек; средняя длительность заболевания достигала  $14,4 \pm 0,9$  лет. Клиническая диагностика проводилась в соответствии с «Клінічними протоколами надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» [12]. Дополнительно, после подписания информированного согласия на проведение психологического обследования, согласно Закону Украины «Про психіатричну допомогу» №1489-III від 22.02.2000» [5], больные проходили психологическое тестирование.

Для последующего анализа нами были ото-

браны результаты изучения функции внешнего дыхания обследованных, выполненные на спирографе «Кардио+» [21]; для изучения личностных особенностей пациентов мы использовали методику многостороннего исследования личности [3]. Методика проведения исследования отвечала Хельсинской декларации 1975 года и ее пересмотру 1983 года.

Статистической обработке подлежал массив данных

$$\Omega_N = \{x_i, y_i; i = \overline{1, N}\},$$

где  $x_i$  – значение постбронходилатационного объема форсированного выдоха за 1 сек. (ОФВ<sub>1</sub>) у  $i$ -го больного (в % от должного);  $y_i$  – значение Ну-истерии у  $i$ -го больного (в Т-баллах);  $N$  – количество больных.

Этот массив рассматривали как реализацию двумерной случайной величины  $Z=(X, Y)$  с функцией распределения

$$F(x, y) = P\{X < x, Y < y\}$$

По результатам восстановления функции распределения  $F(x, y)$  определяли вероятности нахождения значений показателей в зонах контроля, которые позволили сделать вывод о наиболее распространенных значениях показателей, а также разбить пациентов на группы согласно уровням ОФВ<sub>1</sub> и Ну-истерии.

Для нахождения указанных вероятностей предложили вычислительную технологию, включающую такие этапы:

1. Идентификация и восстановления распределений по каждому показателю отдельно. Предлагается рассматривать модели нормального распределения и нормального сплайн-распределения с одним и двумя узлами [15]. Идентификация этих моделей может быть осуществлена по вероятностной бумаге. Восстановление нормального распределения поводится классическим методом максимального правдоподобия, а нормального сплайн-распределения – линейной процедурой, основанной на методе наименьших квадратов [15]. Для выбора наиболее достоверно восстановленного распределения используются критерии согласия, например, уточненный критерий Колмогорова или Мизеса [2].

2. Выбор и восстановления двумерной функции распределения  $F(x, y)$ . Если на предыдущем этапе установлено, что оба показателя нормально распределены, то восстанавливается двумерное нормальное распределение [16]. Если в одномерном случае нормальное распределение достоверно восстанавливается только по одному из показателей, а по второму – сплайн-распределение, тогда в двумерном случае следует восстанавливать нормальное сплайн-распределение с прямой склеивания по одному показателю [16]. Иначе – двумерное

нормальное сплайн-распределение с прямыми склеивания по обоим показателям [16].

3. Задание или оценивание по исходному массиву зон контроля. Границы зон контроля определяются согласно нормативным величинам, принятым для каждого из показателей. Если границы между нормой и патологией для показателя не установлены, то в их качестве могут быть использованы узлы склеивания сплайн-распределения.

В работе область реализации случайной величины  $Z$  была разбита на зоны контроля  $B_{l,v}$ ,  $l=1, n_x$ ,  $v=1, n_y$ , которые соответствовали разным степеням тяжести ограничения скорости воздушного потока и степеням выраженности истерии у больных ХОБЛ:

$$B_{l,v} = \left\{ x \in [x_l^*; x_{l+1}^*], y \in [y_v^*; y_{v+1}^*] \right\}$$

где  $x_1^* < x_2^* < L < x_{n_x+1}^*$ ,  $y_1^* < y_2^* < L < y_{n_y+1}^*$  – границы зон контроля по показателям ОФВ<sub>1</sub> и Ну соответственно.

Границы зон контроля по показателю ОФВ<sub>1</sub> были заданы с учетом нормативных величин для больных ХОБЛ [26], а по показателю Ну-истерии оценены в ходе исследования его функции распределения.

4. Оценивание вероятностей нахождения значений показателей ограничения скорости воздушного потока и истерии в зонах контроля

$$p_{l,v} = P \left\{ (x, y) \in B_{l,v} \right\}$$

согласно выражению:

$$\hat{p}_{l,v} = \hat{F}(x_l^*, y_v^*) + \hat{F}(x_{l+1}^*, y_{v+1}^*) - \hat{F}(x_l^*, y_{v+1}^*) - \hat{F}(x_{l+1}^*, y_v^*),$$

где  $\hat{p}_{l,v}$  – оценка вероятности в зоне контроля  $B_{l,v}$ ,  $\hat{F}(x^*, y^*)$  – значение восстановленной функции распределения на границах зон контроля.

На этом этапе также проверяется значимость вероятностей в зонах контроля на основе статистической характеристики [1]:

$$u = \frac{\hat{p}_{l,v}}{\sqrt{\frac{1}{N} \hat{p}_{l,v} (1 - \hat{p}_{l,v})}}.$$

Если выполняется неравенство  $|u| \leq u_{1-\alpha/2}$ , то на уровне значимости  $\alpha$  вероятность считается незначимой, т.е. равной нулю.

5. Ранжирование зон контроля согласно степени распространенности значений показателей среди лиц с ХОЗЛ, для чего каждой зоне приписывается степень в виде целого числа 1, 2, 3 и т.д. С этой целью проверяются гипотезы о равенстве вероятностей в зонах контроля и находят зоны с равными вероятностями. Процедура проверки начинается с зоны с самой маленькой вероятностью. Для этой зоны, а также для всех зон, вероятности попадания в которые оказались статистически равными текущей, степень рас-

пространности устанавливается равной 1. Далее аналогичная проверка проводится для зон с более высокими вероятностями.

Проверка гипотезы о равенстве вероятностей в зонах контроля проводится на основе статистической характеристики [1]

$$u = \frac{\hat{p}_{l,v}^{(1)} - \hat{p}_{l,v}^{(2)}}{\sqrt{\frac{1}{N} \hat{p}_{l,v}^{(1)} (1 - \hat{p}_{l,v}^{(1)}) + \frac{1}{N} \hat{p}_{l,v}^{(2)} (1 - \hat{p}_{l,v}^{(2)})}},$$

где  $\hat{p}_{l,v}^{(1)}$  и  $\hat{p}_{l,v}^{(2)}$  – оценки вероятностей попадания значений показателей в зонах контроля, для которых проверяется гипотеза.

Если при заданном уровне значимости  $\alpha$  выполняется неравенство  $|u| \leq u_{1-\alpha/2}$ , то делается вывод о совпадении вероятностей в двух зонах.

Данная технология была реализована в авторском программном обеспечении VerMed [8], с помощью которого проводили всю статистическую обработку массива  $\Omega_N$ .

Уровень значимости  $\alpha$  в процессе обработки принимали равным 0,05.

## Результаты и обсуждение

В ходе обработки массива  $\Omega_N$  по данной технологии, на первом этапе установили, что показатель ОФВ<sub>1</sub> распределен по нормальному закону (вероятность достоверного восстановления составляла 0,7 по уточненному критерию Колмогорова и 0,78 по критерию Мизеса), а показатель Ну-истерии – по нормальному сплайн-закону с 1-м узлом склеивания (с вероятностью 0,43 по уточненному критерию Колмогорова и 0,77 по критерию Мизеса).

Учитывая этот факт, модель функции распределения вероятностей показателей ОФВ<sub>1</sub> и Ну-истерии  $F(x, y)$  восстанавливали в виде двумерного нормального сплайн-распределения с одной прямой склеивания (прямая склеивания по показателю Ну-истерии).

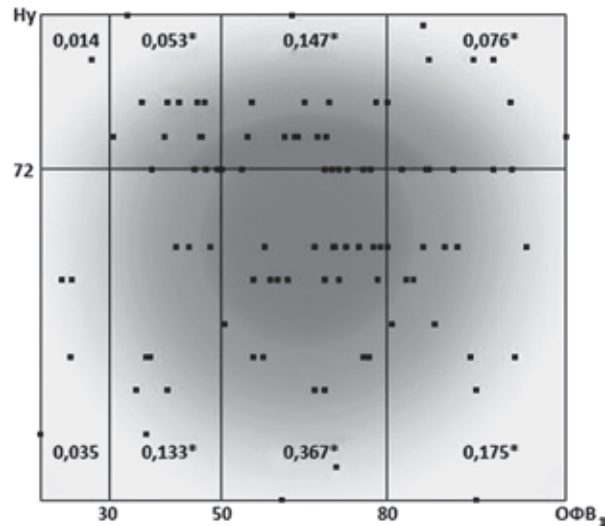
Границы зон контроля по показателю ОФВ<sub>1</sub> задали с учетом нормативных величин для больных ХОЗЛ (табл. 1) [26]. Существующие нормы показателя Ну-истерия справедливы фактически для здоровых людей, наиболее типичные значения Ну-истерия для больных ХОБЛ не установлены. Поэтому в качестве границы между зонами контроля использовали оценку узла склеивания восстановленного по этому показателю нормального сплайн-распределения. Оценка узла склеивания оказалась равной 72 Т-балла, тем самым по Ну-истерии рассматривались 2 зоны (Ну < 72 и Ну ≥ 72 Т-балла).

Оцененные вероятности (риски) нахождения значений показателей ОФВ<sub>1</sub> и Ну-истерии в зонах контроля приведены на рисунке 1 и в таблице 2. В таблице 3 представлены результаты ранжирования зон контроля по степени распространенности значений показателей.

Таблиця 1

Нормативные величины  $ОФВ_1$  для больных ХОЗЛ

Степень тяжести ограничения скорости воздушного потока	Значение $ОФВ_1$ (в %) от должного
Легкая	$ОФВ_1 \geq 80$
Средней тяжести	$50 \leq ОФВ_1 < 80$
Тяжелая	$30 \leq ОФВ_1 < 50$
Крайне тяжелая	$ОФВ_1 < 30$

Рис. 1. Вероятности нахождения значений показателей  $ОФВ_1$  и Ну-истерии в зонах контроля у больных ХОЗЛ

Таблиця 2

Вероятности нахождения значений показателей  $ОФВ_1$  и Ну-истерии в зонах контроля у больных ХОЗЛ

Объем форсированного выдоха за 1 сек.	Показатель Ну-истерии	
	Ну < 72 Т-балла	Ну ≥ 72 Т-балла
$ОФВ_1 \geq 80$	0,175*	0,076*
$50 \leq ОФВ_1 < 80$	0,367*	0,147*
$30 \leq ОФВ_1 < 50$	0,133*	0,053*
$ОФВ_1 < 30$	0,035	0,014

Примечание: \* – вероятности, которые статистически отличаются от нуля (при уровне значимости  $\alpha = 0,05$ );

Таблиця 3

Степени распространенности значений показателей  $ОФВ_1$  и Ну-истерии для лиц с ХОЗЛ

Объем форсированного выдоха за 1 сек.	Показатель Ну-истерии	
	Ну < 72 Т-балла	Ну ≥ 72 Т-балла
$ОФВ_1 \geq 80$	3	2
$50 \leq ОФВ_1 < 80$	4	2
$30 \leq ОФВ_1 < 50$	2	1
$ОФВ_1 < 30$	1	1

Построенная модель распределения показателей ОФВ1 и Ну-истерии у лиц с ХОЗЛ позволила также разделить всех больных на группы в зависимости от уровня Ну-истерии и ОФВ1. Выделенные группы проанализировали с точки зрения психосоматических взаимосвязей.

По наблюдениям В. Кришталь, все патологические состояния, в патогенезе которых имеется психогенное звено, в частности ХОЗЛ, развиваются в рамках 5 групп: соматизированные психические реакции – соматоформные расстройства, формирующиеся вследствие эмоционально-психосоматической патологии в рамках образований невротического либо личностно-конституционального регистров; психогенно-личностные реакции (нозогении), возникающие в связи с соматическим заболеванием, выступающим в качестве психотравмирующего события; органические или системные соматические поражения психосоматического характера, возникающие в ответ на констелляцию социально-психогенных, личностно- и биоконституциональных факторов; реакции экзогенного типа (соматогении), развивающиеся вследствие нейротоксического эффекта соматического заболевания; соматопсихическая коморбидность – параллельное течение соматического заболевания и патологии психической сферы [6, 17].

При рассмотрении всей группы обследованных пациентов с точки зрения психосоматических взаимосвязей, можно предположить, что в группу с  $ОФВ1 \geq 80$  и нормальным уровнем Ну-истерии ( $< 72$  Т-баллов) входят лица с установленным в прошлом диагнозом ХОЗЛ легкой степени тяжести с органическими и системными соматическими поражениями психосоматического характера, возникшими в ответ на констелляцию социально-психогенных, личностных и биоконституциональных факторов [6, 17]. Группу с  $ОФВ1 \geq 80$  и высоким уровнем Ну-истерии ( $\geq 72$  Т-баллов) составляют больные ХОЗЛ с психогенно-личностными реакциями, возникшими в связи с соматическим заболеванием, выступающим в качестве психотравмирующего события.

У наибольшего числа больных ХОЗЛ нормальные уровни Ну-истерии наблюдались при  $ОФВ1 (50 \leq ОФВ1 < 80)$ . Можно предположить,

что этим больным свойственны соматизированные психические реакции, формирующиеся вследствие эмоционально-психосоматической патологии в рамках образований невротического либо личностно-конституционального регистров [6, 17]. При наличии повышения Ну-истерии ( $\geq 72$  Т-баллов) у больных ХОЗЛ при  $ОФВ1 (50 \leq ОФВ1 < 80)$  возможно наличие реакций экзогенного типа, развивающихся вследствие нейротоксического эффекта соматического заболевания [6, 17]. Среди больных ХОЗЛ есть значительное число лиц с  $ОФВ1 (30 \leq ОФВ1 < 50)$ , а также с нормальным и выше уровнями Ну-истерии. У этой категории пациентов можно предположить наличие соматопсихической коморбидности – параллельного течения соматического заболевания и патологии психической сферы [6, 17].

Разделение больных ХОЗЛ с разными психосоматическими взаимосвязями, выделение у них ведущих соматических либо психических факторов открывает возможность дифференцированного, этиопатогенетического подхода к лечению каждого больного.

### Выводы

1. В работе предложена технология для оценки распространенности значений функции объема форсированного выдоха за 1 сек. и Ну-истерии, основанная на восстановлении модели распределения этих показателей и нахождении вероятностей попадания их значений в зоны контроля.

2. Исследование распределения показателя Ну-истерии для больных хроническим обструктивным заболеванием легких дало возможность установить границу «нормы-патологии» этого показателя на уровне 72 Т-балла.

3. По результатам восстановления модели совместного распределения показателей объема форсированного выдоха за 1 сек. и Ну-истерии пациенты с ХОЗЛ были разбиты на пять групп, которые охарактеризованы с точки зрения психосоматических соотношений: с наличием органических и системных соматических поражений психосоматического характера, соматизированных психических реакций, психогенно-личностных реакций, реакций экзогенного типа, соматопсихической коморбидности.

### Список литературы

1. Афифи А. Статистический анализ: Подход с использованием ЭВМ / А. Афифи, С. Эйзен. – М.: Мир, 1982. – 488 с.
2. Бабак В. П. Статистична обробка даних / В. П. Бабак, А. Я. Білецький, О. П. Приставка, П. О. Приставка. – К.: МІВВЦ, 2001. – 388 с.
3. Березин Ф. Б. Методика многостороннего исследования личности в клинической медицине и психогигиене / Ф. Б. Березин, М. П. Мирошников, Р. Б. Рожанец. – М., 1976. – 186 с.
4. Васякіна Л. О. Стратегія адаптації до захворювання хворих з пневмокоңіозом / Л. О. Васякіна // Психічне здоров'я. – 2011. – № 3 (32). – С. 39–44.
5. Закон України «Про психіатричну допомогу» №1489-III від 22.02.2000. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/1489-14>.
6. Кришталь В. В. Нозогении при артериальной ги-



- пертензии / В. В. Кришталь, И. В. Дроздова, Г. В. Дзяк. – Днепропетровск. : Пороги, 2008. – 288 с.
7. Марута Н. О. Невротичні депресії (клініка, патогенез, діагностика, лікування) / Н. О. Марута, В. В. Мороз // Укр. вісн. Психоневрології. – 2001. – Т. 9. – Вип. 1 (26). – С.44–48.
  8. Мацуга О. М. Система VerMed для автоматизації робочого місця кардіолога / О. М. Мацуга // Тези доповідей XIII Міжнародної науково-технічної конференції з автоматичного управління (Автоматика-2006), м.Вінниця, 25-28 вересня 2006 р. – Вінниця: УНІВЕРСУМ-Вінниця. – С. 331.
  9. Михайлов Б. В. Психотерапия в курортологии (клиническое руководство) / Под общ. ред. Б. В. Михайлова / Б. В. Михайлов, А. И. Сердюк, Б. С. Федак [и др.]. – Х.: Клинический санаторий «Курорт Березовские минеральные воды», 2012. – 322 с.
  10. Михайлов Б. В. Психотерапия (Учебник для врачей-интернов высших медицинских учебных заведений) / Б. В. Михайлов, С. И. Табачников, И. С. Витенко, В. В. Чугунов. – Харьков, 2002. – 768 с.
  11. Мішиев В. Д. Сучасні депресивні розлади: [керівн. для лікарів] / В. Д. Мішиев – Львів : МС., 2004. – 208 с.
  12. Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.07 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія». – Режим доступу: [http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/1317-2009-%DO%BF/print 133](http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/1317-2009-%DO%BF/print%20133).
  13. Перцева Т. А. Эпидемиология и диагностика хронического obstructивного заболевания легких [Текст] / Т. А. Перцева // Укр. пульмон. журнал. – 2011. – № 2. – С. 20.
  14. Постанова Кабінету Міністрів України № 485 від 31 травня 2012 р. Про внесення змін до постанови Кабінету Міністрів України від 3 грудня 2009 р. № 1317. Режим доступу: [http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/1317-2009-%DO%BF/print 133](http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/1317-2009-%DO%BF/print%20133).
  15. Приставка А. Ф. Смеси и сплайн-распределения на неоднородных нормальных пространствах / А. Ф. Приставка, О. В. Райко // Днепропетровский гос. университет. – Д., 1987. – 233 с. Деп. в ВИНТИ 11.01.88, №33–В88.
  16. Приставка О. П. Алгоритмізація обробки неоднорідних даних на основі двовимірного сплайн-нормального розподілу / О. П. Приставка, О. М. Мацуга // Математичне моделювання. – Дніпродзержинськ, 2008. – № 2 (19). – С. 10–15.
  17. Роль и место медицинской психологии в системе медицинской помощи населению / [В. В. Кришталь, Б. В. Михайлов, Н. О. Марута и др.] // Мед. психология. – 2006. – Т. 1. – № 1. – С. 3–9.
  18. Стандарты по диагностике и лечению больных хронической obstructивной болезнью лёгких (ATS/ERS, пересмотр 2004) [Текст] / Под редакцией акад. РАМН Чучалина А. Г. – М.: Атмосфера, 2005. – 96 с.
  19. Феценко Ю. И. Новая редакция глобальной инициативы по ХОЗЛ [Текст] / Ю. И. Феценко // Укр. пульмон. журнал. – 2012. – № 2. – С. 6–8.
  20. Феценко Ю. И. ХОЗЛ в Украине: проблемы и пути решения [Текст] / Ю. И. Феценко // Здоров'я України. – № 9/1. – 2009. – С. 3–4.
  21. Функциональные методы исследования дыхания. Спирография. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://pulmonolog.com/content/spirografiya>
  22. Харчук С. М. Социальные аспекты медицинской помощи больным ХОБЛ в Украине / С. М. Харчук, Я. В. Щеглова, О. Б. Рейнгард // Укр. Вестн. Психоневрологии. – 2002. – Т. 10. – Вип. 1 (30). – С. 137–138.
  23. Хельсинская декларация всемирной медицинской ассоциации. Этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве объекта исследования. Пересмотр, октябрь 2008. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://www.mniip.org/science/library/helsinki\\_declaration.php](http://www.mniip.org/science/library/helsinki_declaration.php).
  24. Чугунов В. В. Динаміка клініко-патопсихологічних розладів у хворих на пневмококіоз залежно від стадії легеневої хвороби / В. В. Чугунов, Л. О. Ваякіна // Запор. медичний журнал. – 2013. – № 1 (11). – С. 114–118.
  25. Чугунов В. В. Психотерапевтический диагноз. Монография / В. В. Чугунов, Б. В. Михайлов, В. Л. Поддубный [и др.]. – Х. : Наука, 2011. – 384 с.
  26. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Updated, 2012, 2013: [Электрон. ресурс]. – Режим доступа: <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>.
  27. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // Lancet. – 2012. – Vol. 380. – P. 2095–2128.

Стаття надійшла до редакції: 21.01.2014 р.

**І. В. Дроздова<sup>1</sup>, О. М. Мацуга<sup>2</sup>, В. В. Храмова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> ДУ «Укр Держ НДІ МСПП МОЗ України», м. Дніпропетровськ

<sup>2</sup> Дніпропетровський національний університет ім. О Гончара, м. Дніпропетровськ

## МОДЕЛЬ РОЗПОДІЛУ ПОКАЗНИКІВ ФУНКЦІЇ ЗОВНІШНЬОГО ДИХАННЯ ТА ОСОБИСТІСНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ У ОСІБ З ХОЗЛ

**Метою роботи** було проаналізувати поширеність значень показників функції зовнішнього дихання та особистісних особливостей у осіб з ХОЗЛ, на моделі відновлення розподілу цих показників.

**Матеріал і методи.** Обстежено 119 хворих на ХОЗЛ II і III стадій. Аналізувалися дані спірографічних досліджень та особистісних особливостей. За результатами відновлення функції розподілу визначали ймовірності знаходження значень показників у зонах контролю.

**Результати та їх обговорення.** Для знаходження зазначених ймовірностей була запропонована обчислювальна технологія для оцінки поширеності значень ОФВ1 і Ну- істерії, встановлено межу «норма-патологія» для Ну- істерії. Побудована модель розподілу показників дозволила розділити всіх хворих на групи залежно від рівня Ну- істерії і ОФВ1. Визначено межу «норми-патології» у хворих на ХОЗЛ для показника Ну- істерії на рівні 72 Т-балів.

**Висновок.** За результатами моделі відновлення спільного розподілу показників обсягу форсованого видиху за 1 сек. і Ну- істерії пацієнти з ХОЗЛ були розділені на 5 груп, які охарактеризовані з точки зору психосоматичних співвідношень.

**Ключові слова:** ХОЗЛ, межа «норма-патологія», Ну-істерія.

*I.V. Drozdova<sup>1</sup>, O.M. Matsuga<sup>2</sup>, V.V. Khramtsova<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> *State Institution «Ukrainian State Institute of Medical and Social Problems of Disability Ministry of Public Health of Ukraine», Dnipropetrovs'k*

<sup>2</sup> *Dnipropetrovsk National University named after Oles Honchar, Dnipropetrovs'k*

## DISTRIBUTION MODEL OF RESPIRATORY PARAMETERS AND PERSONALITY TRAITS OF PERSONS WITH COPD

**Our aim** was to analyze the prevalence of respiratory functional parameters and personality traits of patients with COPD, based on the restoration model of the distribution functions of these parameters.

**Materials and methods.** We examined 119 patients with COPD at stages II and III, and analyzed spirometry and personality traits data. According to the results of distribution function restoration, we determined the probability of finding parameters in the area under control.

**Results.** To determine that probability we suggested information technology to assess FEV1 and Hysteria (Hy) values and established line between normality and abnormality for Hysteria (Hy). The created distribution model allowed to divide all patients into groups, depending on the level of hysteria and FEV1. We defined line between normality and abnormality for persons with COPD at T-score level of 72 for Hysteria (Hy).

**Conclusion.** According to the results of joint distribution function restoration of FEV1 and Hysteria (Hy) parameters, COPD patients were divided into 5 groups, which are described in the psychosomatic sense.

**Keywords:** COPD, normality-abnormality delineation, Hy-hysteria.

*A. E. Berezin*

*State Medical University, Zaporozhye, Ukraine*

## NATRIURETIC PEPTIDES-GUIDED THERAPY IN CHRONIC HEART FAILURE: RELEVANCE TO OUTCOMES AND SURVIVAL

The review is devoted to a discussion of modern strategy of guided chronic heart failure therapy and possible prospects for improved survival of patients through the timely correction of pharmacotherapy depends on the dynamics of the circulating levels of brain natriuretic peptides. The prospects of using serial measurements of circulating levels of both brain natriuretic peptide (BNP) and NT-pro-BNP to assess the immediate and long-term prognosis for patients with chronic heart failure, including outpatients and those admitted for urgent indications of different age groups. The possible advantages and limitations for the cardiovascular system arising from the functional activation of natriuretic peptides in CHF patients are also discussed. The results of randomized clinical trials and meta-analyzes that devoted guided therapy of chronic heart failure are discussed.

**Keywords:** heart failure, cardiovascular risk, brain natriuretic peptides, guided therapy, outcomes.

Chronic heart failure (CHF) represents the leading cause of cardiovascular morbidity and mortality in worldwide [26]. The possibility of timely diagnosis and modern treatment allow significantly improve both immediate and long-term prognosis of this disease [16]. However, five-year survival among patients with symptomatic heart failure remains low, despite all the advances in modern medicine [32]. Even getting of optimal CHF therapy is not guarantee from the occurrence of acute decompensated CHF, sudden cardiac death, fatal arrhythmias, urgent hospitalization due to CHF or other cardiovascular reasons [29]. Understanding of CHF has progressed from the concept of a purely hemodynamic disorder to that of a syndrome that results from dysfunction in interconnected molecular pathways [18]. As a result, the focus of research investigations and clinical care has shifted to measurement and modification of maladaptive molecular processes [3]. In this regard, significant efforts to identify biological markers that reflected several edges of biochemical processes and the risk of clinical outcomes in CHF patients were used. The review is dedicated discussion for an overview of biomarker-guided clinical trial results, and consideration of the therapeutic potential of a natriuretic peptides-based strategy in CHF.

### The natriuretic peptides and heart failure

Atrial natriuretic peptide (ANP) and brain (or B-type) natriuretic peptide (BNP) are neurohormones secreted predominantly from cardiomyocytes in response to atrial or ventricular wall stretch and intracardiac volume loading [4]. The natriuretic peptides have a fundamental role in

cardiovascular remodeling, volume homeostasis, and the response to myocardial injury. BNP is considered a counterregulatory hormone to angiotensin II, norepinephrine, and endothelin, having vasodilatory and diuretic effects [34]. The precursor of BNP is pro-BNP, stored in secretory granules in myocytes. Pro-BNP is split by a protease enzyme into BNP and N-terminal pro-BNP (NT-pro-BNP) [6]. It has investigated that BNP can easily be measured in plasma. It has suggested that the compensatory activity of the cardiac natriuretic peptide system is attenuated as mortality increases in chronic CHF patients with high plasma levels of ANP and BNP [20]. However, BNP and NT-pro-BNP are more useful than ANP for diagnosis and management of acute decompensated CHF [38]. Among patients with CHF, concentrations of natriuretic peptides are strongly linked to the presence and severity of structural heart disease and are strongly prognostic in this setting [24, 35]. The current guidelines for CHF management indicate that evidence supports the use of natriuretic peptides for the diagnosis, staging, making hospitalization and / or discharge decisions, and identifying patients at risk for clinical events [21, 40]. Because about 50% of individuals with left ventricular systolic dysfunction are asymptomatic, BNP level has been evaluated for this purpose [7]. At current time measurement of plasma concentrations of B-type natriuretic peptide (BNP) or N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) is useful to rule-out diagnosis and to predict prognosis of CHF patients [37]. The evidence for their use in monitoring and adjusting drug therapy is less clearly established [36].

### **The principles of the natriuretic peptides-guided therapy in chronic heart failure**

Standard CHF care has substantial opportunity for improvement outcomes in patients affected by the disorder. Unfortunately, physical signs and symptoms of heart failure lack diagnostic sensitivity and specificity, and medication doses proven to improve mortality in clinical trials are often not achieved [27]. Natriuretic peptide-guided CHF therapy has recently been given a recommendation in USA CHF guidelines to achieve guideline-directed medical therapy (Class IIa) and possibly improve outcome (Class IIb), while other clinical practice guidelines (including those from the European Society of Cardiology) await results from emerging clinical trial data [21, 40]. Experience gained in biomarker-guided CHF trials suggests that the approach results in improvement in the quality of care without an excess of adverse events related to more aggressive management [1]. Additionally, favorable reduction in the concentration of BNP and NT-pro-BNP may be seen during treatment of CHF, with parallel improvement in short- and long-term prognosis. Given these issues, there is increasing interest in harnessing cardiovascular biomarkers for clinical application to more effectively guide diagnosis, risk stratification, and further therapy [11]. It may be possible to realize an era of personalized medicine for CHF care in which therapy is optimized and costs are controlled and, probably, reduced [3].

### **Serial natriuretic peptide measurements as a useful predictive tool in chronic heart failure management**

Recently it has been found that the natriuretic peptides are important tools to establish diagnosis and prognosis in CHF. With application of therapies for CHF, changes in both BNP and NT-pro-BNP parallel the benefits of the CHF therapy might be applied [33]. Overall, it has been asserted that serial measurements of natriuretic peptides could help modulate more accurately the intensity of drug treatment in patients with CHF [13]. Short-term therapeutic studies of inpatients have largely resulted in a statistically significant decline in BNP and NT-pro-BNP with clinical evidence of patient improvements [39]. In contrast, many therapeutic studies involving long-term outpatient monitoring have produced changes in BNP/NT-pro-BNP that do not exceed the biologic variances. Nevertheless, strategy of monitoring NT-pro-BNP and BNP to guide therapy cannot be universally advocated because there are still several open questions about the presumed role of natriuretic peptides-guided pharmacologic adjustment as a valuable strategy in this setting [10, 22].

### **Results of the most important clinical trials devoted BNP-guided therapy**

The use of plasma levels of natriuretic peptides to guide treatment of patients with CHF has been investigated in a number of randomized controlled and retrospective clinical trials, however, results of them were closely controversial and the benefits have been high variable. It has found that BNP-guided therapy was not better than expert's clinical assessment for beta-blocker titration in CHF patients [5]. In a retrospective study, O'Neill J. O., Bott-Silverman C. E., McRae A. T. 3rd. et al. (2005) analyzed serial BNP levels in patients receiving hemodynamically guided therapy for severe CHF [25]. Authors concluded that in patients with severe heart failure, BNP levels do not accurately predict serial hemodynamic changes. In the recent Pro-BNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure Therapy (PROTECT) study, patients treated with biomarker-guided care also had improved quality of life and significantly better reverse remodeling on echocardiography compared with patients who received standard care [12]. A multicenter randomized pilot trial STARBRITE was tested whether outpatient diuretic management guided by BNP and clinical assessment resulted in more days alive and not hospitalized over 90 days compared with clinical assessment alone [30]. There was no significant difference in number of days alive and not hospitalized (hazard ratio=0.72; 95% confidence interval [CI]=0.41–1.27; P=0.25), change in serum creatinine, or change in systolic blood pressure. BNP strategy was associated with a trend toward a lower blood urea nitrogen (24 mg/dL versus 29 mg/dL; P=0.07); BNP strategy patients received significantly more angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, beta-blockers, and the combination of ACE inhibitor or angiotensin receptor blocker plus beta-blockers [30]. Karlström P., Alehagen U., Boman K., Dahlström U. (2011) did not confirm improving morbidity and mortality in CHF patients by treatment guided by BNP levels [15]. However, in the study authors found that BNP responders had a significantly better clinical outcome than non-responders.

The long-term prognostic impact of a therapeutic strategy using plasma brain natriuretic peptide levels was evaluated in STARS-BNP Multicenter Study [14]. A total of 220 New York Heart Association functional class II to III patients considered optimally treated with ACE inhibitors, beta-blockers, and diuretics by CHF specialists were randomized to medical treatment according to either current guidelines (clinical group) or a goal of decreasing BNP plasma levels <100 pg/ml (BNP group). The primary combined end point was CHF-related death or hospital stay for CHF. During follow-up (median 15 months), significantly fewer patients reached the combined end point in the BNP group (24%

versus 52%,  $p < 0.001$ ) [14]. Noted, that the result mentioned above was mainly obtained through an increase in ACE inhibitors and beta-blocker dosages. Later in TIME-CHF trial was found that in contrast to CHF with reduced left ventricular ejection fraction (LVEF), NT-pro-BNP-guided therapy may not be beneficial in CHF with preserved LVEF [19].

Results of the retrospective case-control study presented by De Vecchis R. et al (2013) have showed that a fall in BNP on the fifth day after admission was found to be a predictor of a decreased risk of the composite endpoint «death or new hospitalization, CHF-related» (hazard ratio=0.1508; 95% CI: 0.049 to 0.463;  $P=0.001$ ). On the other hand, low glomerular filtration rate at admission ( $<60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) was associated with increased risk of the abovementioned endpoint (hazard ratio=7.1785; 95% CI: 1.574 to 32.725;  $P=0.0113$ ). On the contrary, BNP-guided therapy was associated with a similar risk of death and/or CHF-related hospitalization, compared to the conventional clinical approach. Authors concluded that among the outpatients with previous ADHF, a substantial improvement in cardiovascular event rates could not be demonstrated in those treated with BNP-guided therapy compared with those undergoing usual, symptom-guided treatment.

There are several meta-analysis devoted an assessment of efficacy of natriuretic peptides-guided therapy of CHF. Li P., Luo Y., Chen Y. M. (2013) included 11 randomized clinical trials with a total of 2414 patients and with a mean duration of 12 months (range=3–36 months) in the meta-analysis [18]. Authors found that there was a significantly decreased risk of all-cause mortality (relative risk [RR]=0.83; 95% CI=0.69–0.99;  $P=0.035$ ) and CHF rehospitalisation (RR=0.75; 95% CI, 0.62–0.91;  $P=0.004$ ) in the BNP-guided therapy group. Age, baseline BNP are the major dominants of CHF rehospitalization when analyzed using meta-regression. In the subgroup analysis, CHF rehospitalization was significantly decreased in the patients younger than 70 years (RR=0.45; 95% CI=0.33–0.61;  $P=0.001$ ), or with baseline higher BNP ( $\geq 2114$  pg/mL) (RR=0.53; 95% CI=0.39–0.72;  $P=0.001$ ). Thus, compared with usual clinical care, B-type natriuretic peptide-guided therapy reduces all-cause mortality and HF rehospitalization, especially in patients younger than 70 years or with higher baseline BNP.

Meta-analysis to assess the influence of natriuretic peptide-guided therapy, compared to clinically-guided therapy on clinical outcomes was performed by Savarese G. et al. (2013) [28]. Twelve trials enrolling 2,686 participants were included. Natriuretic peptide-guided therapy (either BNP- or NT-pro-BNP-guided therapy) significantly reduced all-cause mortality (Odds Ratio [OR]=0.738; 95% CI=0.596–0.913;  $p=0.005$ ) and HF-related hospitalization (OR=0.554; 95% CI=0.399–

0.769;  $p=0.001$ ), but not all-cause hospitalization (OR=0.803; 95% CI=0.629–1.024;  $p=0.077$ ). When separately assessed, NT-pro-BNP-guided therapy significantly reduced all-cause mortality (OR=0.717; 95% CI=0.563–0.914;  $p=0.007$ ) and CHF-related hospitalization (OR=0.531; 95% CI=0.347–0.811;  $p=0.003$ ), but not all-cause hospitalization (OR=0.779; 95% CI=0.414–1.465;  $p=0.438$ ), whereas BNP-guided therapy did not significantly reduce all-cause mortality (OR=0.814; 95% CI=0.518–1.279;  $p=0.371$ ), HF-related hospitalization (OR=0.599; 95% CI=0.303–1.187;  $p=0.142$ ) or all-cause hospitalization (OR=0.726; 95% CI=0.609–0.964;  $p=0.077$ ). Thus, BNP-guided therapy did not significantly reduce both mortality and morbidity. On the other hand, improved all-cause mortality and CHF-related hospitalization rate were found in BNP-guided therapy cohorts.

### **Cost-effectiveness of natriuretic peptides-guided therapy of CHF**

Chronic heart failure management strategies have been shown to reduce re-hospitalizations and mortality, but the costs of treatment may provoke concern in the current cost-conscious clinical setting. Recent studies showed that an introduction of BNP measurement in CHF management may be cost-effective [23, 31]. It was found that the optimal use of NT-pro-BNP guidance could reduce the use of echocardiography by up to 58%, prevent 13% of initial hospitalizations, and reduce hospital days by 12% [31]. Moreover, NT-pro-BNP-guided assessment was associated with a 1.6% relative reduction of serious adverse event risk and a 9.4% reduction in costs, translating into savings of \$474 per patient, compared with standard clinical assessment. Adlbrecht C., Huelsmann M., Berger R. et al. (2011) from Vienna (Austria) investigated a new disease management comparing usual care to home-based nurse care and a home-based nurse care group in which decision-making was based on natriuretic peptides levels [2]. Using a cost-effectiveness model authors concluded that NT-BNP-guided CHF specialist care in addition to home-based nurse care is cost effective and cheaper than standard care, whereas home-based nurse care is cost neutral. Thus, BNP-guided CHF therapy may considered high effective strategy to minimize expenditures of health care system for patients with heart failure.

### **Limitations of the natriuretic peptides-guided therapy of CHF**

Although the pooling of data derived from the clinical trials demonstrates an overall effect of slightly significant improvement in clinical outcomes with the natriuretic peptide-guided approach, there are some relatively large stud-

ies that failed to document a significant clinical improvement in terms of mortality and morbidity using natriuretic peptide-guided strategy [9]. On the other hand, compared with standard management, biomarker-guided care appears cost effective, may improve patient quality of life, and may promote reverse ventricular remodeling. However, there is exist between randomized clinical trials and real-world practice affected implementation of natriuretic peptides guided therapy. The limitation of standard care strategies is evident from the suboptimal uptake and application of proven therapies documented in CHF registries [12, 13]. There are certain subgroups such as the elderly and subjects at low-to-moderate cardiovascular risk that may respond in a less vigorous manner to the approach of natriuretic peptides guided strategy. In certain studies patients treated with biomarker-guided care had superior outcomes when compared with standard heart failure management alone, particularly in younger study populations, in patients with left ventricular systolic dysfunction, and particularly when substantial reductions in natriuretic peptides were achieved in association with biomarker-guided care [8]. This may reflect the effects of age on

CHF therapy. Therefore, subjects at different cardiovascular risk may distinguish in responses of natriuretic peptides guided therapy. Overall, novel approach, based on biomarker serial measurements, is required serious adaptation in real clinical practice.

## Conclusion

Recent studies suggested that a strategy of standard-of-care management together with a goal to suppress BNP or NT-pro-BNP concentrations leads to greater application of guideline-derived medical therapy and is well tolerated. Apart from them, a variety of novel (fibroblast-growth factor) or already used (high sensitive C-reactive protein, ST-2 protein, galectin-3) biomarkers, have been tested by small trials for heart failure management, without managing to dominate in every day care. Larger and better randomized clinical trials with high statistical power addressing the unresolved issues of natriuretic peptide-guided therapy in CHF should be provided in the future. However, it might believe that heart failure management will probably involve an algorithm using clinical assessment and a biomarker-guided approach.

## References

1. Adams K.F. Jr., Felker G.M., Fraij G. et al. Biomarker guided therapy for heart failure: focus on natriuretic peptides // *Heart Fail Rev.* – 2010. – Vol. 15 (4). – P. 351–370.
2. Adlbrecht C., Huelsmann M., Berger R. et al. Cost analysis and cost-effectiveness of NT-proBNP-guided heart failure specialist care in addition to home-based nurse care // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2011. – Vol. 41 (3). – P. 315–322.
3. Ahmad T., O'Connor C.M. Therapeutic implications of biomarkers in chronic heart failure // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2013. – Vol. 94(4). – P. 468–479.
4. Ancona R, Limongelli G, Pacileo G. et al. The role of natriuretic peptides in heart failure // *Minerva Med.* – 2007. – Vol. 98 (5). – P. 591–602.
5. Beck-da-Silva L., de Bold A., Fraser M. et al. BNP-guided therapy not better than expert's clinical assessment for beta-blocker titration in patients with heart failure // *Congest Heart Fail.* – 2005. – Vol. 11(5). – P. 248–253.
6. Chen H. H., Burnett J. C. Natriuretic peptides in the pathophysiology of congestive heart failure // *Curr. Cardiol Rep.* – 2000. – Vol. 2 (3). – P. 198–205.
7. Costello-Boerrigter L. C., Boerrigter G., Redfield M. M. et al. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community: determinants and detection of left ventricular dysfunction // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47 (2). – P. 345–353.
8. De Berardinis B., Januzzi J. L. Jr. Use of biomarkers to guide outpatient therapy of heart failure // *Curr Opin Cardiol.* – 2012. – Vol. 27 (6). – P. 661–668.
9. De Vecchis R, Esposito C, Cantatrione S. Natriuretic peptide-guided therapy: further research required for still-unresolved issues // *Herz.* – 2013. – Vol. 38 (6). – P. 618–628.
10. De Vecchis R., Esposito C., Di Biase G., Ariano C. B-type natriuretic peptide. Guided vs. conventional care in outpatients with chronic heart failure: a retrospective study // *Minerva Cardioangiol.* – 2013. – Vol. 61 (4). – P. 437–449.
11. Fiuzat M., O'Connor C. M., Gueyffier F. et al. Biomarker-guided therapies in heart failure: a forum for unified strategies // *J. Card. Fail.* – 2013. – Vol. 19 (8). – P. 592–599.
12. Januzzi J. L. Jr. The role of natriuretic peptide testing in guiding chronic heart failure management: review of available data and recommendations for use // *Arch. Cardiovasc. Dis* – 2012. – Vol. 105 (1). – P. 40–50.
13. Januzzi J. L., Troughton R. Are serial BNP measurements useful in heart failure management? Serial natriuretic peptide measurements are useful in heart failure management // *Circulation.* – 2013. – Vol. 127 (4). – P. 500–507.
14. Jourdain P, Jondeau G, Funck F et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49 (16). – P. 1733–1739.
15. Karlström P., Alehagen U., Boman K., Dahlström U.; UPSTEP-study group. Brain natriuretic peptide-guided treatment does not improve morbidity and mortality in extensively treated patients with chronic heart failure: responders to treatment have a significantly better outcome // *Eur. J. Heart Fail.* – 2011. – Vol. 13 (10). – P. 1096–103.
16. Komajda M., Lapuerta P., Hermans N. et al. Adherence to guidelines is a predictor of outcome in chronic heart failure: the MAHLER survey // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 1653–1659.
17. Li P., Luo Y., Chen Y. M. B-type natriuretic peptide-

- guided chronic heart failure therapy: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials // *Heart Lung Circ.* – 2013. – Vol. 22 (10). – P. 852–860.
18. Liu L., Eisen H. J. Epidemiology of heart failure and scope of the problem // *Cardiol. Clin.* – 2014. Vol. 32 (1). – P. 1–8.
  19. Maeder M. T., Rickenbacher P., Rickli H. et al.; TIME-CHF Investigators. N-terminal pro brain natriuretic peptide-guided management in patients with heart failure and preserved ejection fraction: findings from the Trial of Intensified versus standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF) // *Eur. J. Heart Fail.* – 2013. – Vol. 15 (10). – P. 1148–1156.
  20. Mant D., Hobbs F. R., Glasziou P. et al. Identification and guided treatment of ventricular dysfunction in general practice using blood B-type natriuretic peptide // *Br. J. Gen. Pract.* – 2008. – Vol. 58 (551). – P. 393–399.
  21. McMurray J. J., Adamopoulos S., Anker S. D. et al. 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 // *Eur. J. Heart Fail.* – 2012. Vol. 14 (8). – P. 803–869.
  22. Miller W. L., Hartman K. A., Burritt M. F. et al. Biomarker responses during and after treatment with nesiritide infusion in patients with decompensated chronic heart failure // *Clin. Chem.* – 2005. – Vol. 51 (3). – P. 569–577.
  23. Morimoto T., Hayashino Y., Shimbo T. et al. Is B-type natriuretic peptide-guided heart failure management cost-effective? // *Int. J. Cardiol.* – 2004. – Vol. 96 (2). – P. 177–181.
  24. Nishikimi T. Clinical significance of BNP as a biomarker for cardiac disease--from a viewpoint of basic science and clinical aspect // *Nihon Rinsho.* – 2012. – Vol. 70 (5). – P. 774–784.
  25. O'Neill J. O., Bott-Silverman C. E., McRae A.T. 3rd. et al. B-type natriuretic peptide levels are not a surrogate marker for invasive hemodynamics during management of patients with severe heart failure // *Am. Heart J.* – 2005. – Vol. 149(2). – P. 363–369.
  26. Santulli G. Epidemiology of cardiovascular disease in the 21st century: updated numbers and updated facts // *J Cardiovasc. Disease.* – 2013. Vol. 1(1). – P. 1–2.
  27. Saremi A., Gopal D., Maisel A. S. Brain natriuretic peptide-guided therapy in the inpatient management of decompensated heart failure // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* – 2012. – Vol. 10 (2). – P. 191–203.
  28. Savarese G., Trimarco B., DelleGrottaglie S. et al. Natriuretic peptide-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of 2,686 patients in 12 randomized trials // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8 (3). – P. e58287.
  29. Schou M., Gustafsson F., Videbaek L. et al.; North-Star Investigators, all members of The Danish Heart Failure Clinics Network. Extended heart failure clinic follow-up in low-risk patients: a randomized clinical trial (NorthStar) // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34 (6). – P. 432–442.
  30. Shah M. R., Califf R. M., Nohria A. et al. The STARBRITE trial: a randomized, pilot study of B-type natriuretic peptide-guided therapy in patients with advanced heart failure // *J. Card. Fail.* – 2011. – Vol. 17(8). – P. 613–621.
  31. Siebert U., Januzzi J. L Jr., Beinfeld M. T. et al. Cost-effectiveness of using N-terminal pro-brain natriuretic peptide to guide the diagnostic assessment and management of dyspneic patients in the emergency department // *Am. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 98 (6). – P. 800–805.
  32. Stewart S., MacIntyre K., Hole D.J., Capewell S., McMurray J. J. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure // *Eur. J. Heart Fail.* – 2001. – Vol. 3. – P. 315–322.
  33. Troughton R., Michael Felker G., Januzzi J. L. Jr. Natriuretic peptide-guided heart failure management // *Eur Heart J.* – 2013. [Epub ahead of print].
  34. Tsutamoto T., Horie M. Brain natriuretic peptide // *Rinsho Byori.* – 2004. – Vol. 52 (8). – P. 655–668.
  35. Valle R., Aspromonte N., Giovinazzo P. et al. B-type natriuretic Peptide-guided treatment for predicting outcome in patients hospitalized in sub-intensive care unit with acute heart failure // *J. Card. Fail.* – 2008. – Vol. 14 (3). – P. 219–224.
  36. Vavuranakis M., Kariori M. G., Kalogeras K. I. et al. Biomarkers as a guide of medical treatment in cardiovascular diseases // *Curr. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 19 (16). – P. 2485–2496.
  37. Wang T. J., Larson M. G., Levy D. et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350 (7). – P. 655–663.
  38. Worster A., Balion C. M., Hill S. A. et al. Diagnostic accuracy of BNP and NT-pro-BNP in patients presenting to acute care settings with dyspnea: a systematic review // *Clin. Biochem.* – 2008. – Vol. 41 (4–5). – P. 250–259.
  39. Wu A. H. Serial testing of B-type natriuretic peptide and NT-pro-BNP for monitoring therapy of heart failure: the role of biologic variation in the interpretation of results // *Am. Heart J.* – 2006. – Vol. 152 (5). – P. 828–834.
  40. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al.; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 62 (16). – P. e147–239.

*Стаття надійшла до редакції 27.01.2014 р.*

*О. Є. Березін**Запорізький державний медичний університет*

## ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПІД КОНТРОЛЕМ РІВНЯ ЦИРКУЛЮЮЧОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ: ВПЛИВ НА КЛІНІЧНІ НАСЛІДКИ ТА ВИЖИВАНІСТЬ (огляд літератури)

Огляд присвячений обговоренню сучасної стратегії терапії хронічної серцевої недостатності під контролем серійного вимірювання циркулюючого мозкового натрійуретичного пептиду та перспективам поліпшення виживання пацієнтів шляхом своєчасної корекції фармакотерапії цього захворювання. Обговорюються перспективи використання серійних вимірювань циркулюючого рівня мозкового натрійуретичного пептиду (МНУП) і NT-pro-МНУП з метою оцінки найближчого і віддаленого прогнозу для пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю, а саме: амбулаторних хворих та осіб, госпіталізованих за ургентними показаннями різних вікових груп. Наводяться результати основних клінічних досліджень і мета-аналізів, присвячених оцінці ефективності терапії хронічної серцевої недостатності, що проводиться під контролем вимірювання циркулюючого рівня натрійуретичних пептидів.

**Ключові слова:** серцева недостатність, кардіоваскулярний ризик, мозковий натрійуретичний пептид, цільова терапія, клінічні наслідки.

*А. Е. Березин**Запорожский государственный медицинский университет*

## ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОД КОНТРОЛЕМ УРОВНЯ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИХ ПЕПТИДОВ: ВЛИЯНИЕ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ (обзор литературы)

Настоящий обзор посвящен обсуждению современной стратегии «целевой» терапии хронической сердечной недостаточности и возможным перспективам улучшения выживаемости пациентов путем своевременной коррекции фармакотерапии, зависящей от динамики циркулирующего уровня мозговых натрийуретических пептидов. Обсуждаются перспективы использования серийных измерений циркулирующего уровня мозгового натрийуретического пептида (МНУП) и NT-pro-МНУП с целью оценки ближайшего и отдаленного прогноза для пациентов с хронической сердечной недостаточностью, включая амбулаторных больных и лиц, госпитализированных по ургентным показаниям различных возрастных групп. Приводятся результаты основных клинических исследований и мета-анализов, посвященных оценке эффективности терапии хронической сердечной недостаточности под контролем измерения циркулирующего уровня мозгового натрийуретического пептида.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, кардиоваскулярный риск, мозговой натрийуретический пептид, целевая терапия, клинические исходы.



**З. В. Лашкул**

*ГЗ «Запорозьская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»*

## ВЛИЯНИЕ ФОРМ И МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ ОТ СОЦИАЛЬНО-ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ГОДЫ СТАНОВЛЕНИЯ СОВЕТСКОЙ ВЛАСТИ (1917–1940 гг.)

Цель реформ в здравоохранении заключается в принятие такой модели организации медицинской помощи, которая бы улучшила доступность медицинской помощи, положительно повлияла на основные показатели здоровья населения и демографическую ситуацию. Сегодня, при наличии серьезного кризиса здравоохранения в Украине, важным и поучительным представляется обращение к историческому опыту отечественной медицины в различные исторические периоды, прежде всего, в изучении опыта профилактики социально-значимых заболеваний.

**Ключевые слова:** смертность, заболеваемость, профилактика, социально-значимые заболевания, формы и методы профилактики.

Высокий уровень заболеваемости и смертности в Украине от социально-значимых заболеваний (заболеваний органов кровообращения, инфекционных заболеваний) требует изучения опыта борьбы с этими заболеваниями в разных странах и в разные исторические периоды в нашей стране. Реализация принципа санитарно-профилактической направленности в период земской медицины и в годы становления Советской власти позволила значительно снизить заболеваемость и смертность от инфекционных заболеваний. Сегодня, в Украине, в структуре смертности, заболевания органов кровообращения составляют от 60 до 66%. Сохраняется высокий показатель заболеваемости туберкулезом, ВИЧ инфекцией. Методы и формы организации профилактики социально-значимых заболеваний, применяемые за последние годы в Украине, к сожалению, не дали положительных результатов.

**Целью** нашего исследования стало изучение системы организации здравоохранения, форм и методов профилактики, и их влияния на заболеваемость и смертность от социально-значимых заболеваний в годы становления Советской власти (1917–1940 гг.).

**Материалы и методы исследования:** источниками исследования были публикации отечественных и зарубежных авторов в разные исторические периоды социалистического строительства, материалы делопроизводства партийных органов и органов здравоохранения, исследования современных авторов.

В ходе работы были использованы следующие методы исследования: историографический обзор, системный подход и системный анализ, библиосемантический, социологический.

### Результаты

Оценивая состояние медико-санитарного дела в стране, З. П. Соловьев в августе 1917 г. писал: «Мы получили в наследство от самодержавия тяжелый гнет, равнодушно лицемерную медицинскую бюрократию, бессильную земскую и городскую медицину, слабые ростки медицины рабочей и ясное сознание, что страна шаг за шагом неуклонно идет к вырождению» [14].

С первых дней Советской власти принимаются меры по созданию четкой структуры организации здравоохранения. Уже в октябре 1917 г. при Военно-революционном комитете был организован Медико-санитарный отдел, в 1918 г. Советским правительством был создан Совет врачебных коллегий, в состав которых вошли выдающиеся деятели советского здравоохранения: Н. А. Семашко, З. П. Соловьев, И. В. Русаков, В. М. Бонч-Бруевич (Величкина) и др. [1, 15].

В июне 1918 г., состоялся I Всероссийский съезд медико-санитарных отделов Советов, который положил начало реализации первых и основных принципов советского здравоохранения: доступности, бесплатности и профилактической направленности. Съезд наметил программу оздоровительных санитарно-гигиенических и противоэпидемических мероприятий, а также формы участия ведомств, учреждений и населения в борьбе с эпидемиями. В области школьно-санитарного дела съезд выдвинул задачу правильной постановки физического воспитания детей всех возрастов, охраны их физического и психического здоровья, определил роль школьного врача [1, 4].

В июле 1918 г. был издан декрет Совета Народных Комиссаров об учреждении Народного комиссариата здравоохранения, которому было поручено руководство всеми медико-санитарными учреждениями страны. Народным комиссаром здравоохранения был назначен Н. А. Семашко, а его заместителем – З. П. Соловьев. Основные принципы здравоохранения были заложены в положении о Комиссариате здравоохранения. Прежде всего, это государственный характер создающейся системы здравоохранения, предусматривающий общедоступную и бесплатную медицинскую помощь всему населению страны.

Одним из ведущих принципов того периода стал принцип профилактической направленности, который последовательно реализуется в СССР с первых лет советской власти. Об этом свидетельствуют первые декреты: «О мероприятиях относительно борьбы с сыпным тифом» (28 января 1919 г.), «О мероприятиях борьбы с эпидемиями» (10 апреля в 1919 г.), «Об обязательном оспопрививании» (10 апреля в 1919 г.), «О снабжении бактериологических институтов» [6, 13].

В условиях тотального дефицита медицинских кадров, профилактическую направленность можно было осуществить, только привлекая к медико-санитарной работе широкие массы населения (рабочих, крестьян, интеллигенции). Появились новые формы медико-санитарной работы: комиссии по оздоровлению труда и быта; санитарные суды; массовые спортивные мероприятия, которые пропагандируют здоровый образ жизни и чистоту; выпуск специальных плакатов и окон Русского телеграфного агентства (окна Роста). В оформлении окон Русского телеграфного агентства участвовал поэт В. В. Маяковский, который писал специально для них короткие, легко запоминающиеся стихи о здоровом образе жизни [6, 4].

В 1918 г. в Народном комиссариате здравоохранения создается отдел санитарного просвещения. В губернских отделах здравоохранения и в железнодорожных отделах здравоохранения организуются подотделы санитарного просвещения, создаются дома санитарного просвещения.

Организовывались «недели очистки», «недели водоснабжения», «дни санитарного просвещения» и т. п. Устраивались гигиенические выставки, в том числе вагоны-выставки, пароходы-выставки, санитарно-агитационные трамваи. Наркомздрав оборудовал санитарно-агитационный поезд из 17 вагонов, который курсировал по всем железным дорогам. Широко распространялась санитарно-просветительная литература: брошюры, листовки, лозунги, плакаты [1, 6, 13].

Одновременно советское правительство приступило к борьбе с такими социальными болезнями как туберкулез и венерические заболевания.

В октябре 1919 г. состоялся I Всероссийский съезд по борьбе с социальными болезнями [6, 13].

Для обеспечения осуществления мероприятий по борьбе с эпидемиями, нужны были многочисленные врачебные кадры. Для их подготовки в 1918–1920 гг. открылось 17 новых медицинских факультетов и медицинских институтов.

В учебных планах медицинских вузов, принятых Всероссийским методическим совещанием в 1925 г., повысился удельный вес санитарно-гигиенических дисциплин. В качестве обязательных предметов, кроме социальной гигиены, была введена гигиена труда, гигиена воспитания (школьная гигиена) [14].

З. П. Соловьев отметил, что организация высшего медицинского образования находится в тесной зависимости от того, какого врача требует социальный строй. Он указал, что советская действительность выдвинула на первый план осуществление социально-профилактических мероприятий, поэтому в основу преподавания как гигиенических, так и клинических дисциплин должно быть положено представление о болезни как явлении не только биологическом, но и социальным. Будущий врач должен усвоить связь между болезнью и условиями труда и быта.

Советское здравоохранение, указывал З. П. Соловьев, нуждается в враче-профилактике, который в состоянии оказать организованное воздействие на больного и окружающую его среду. Молодой врач, окончивший медицинскую школу, должен быть хорошо знаком с методами диспансерной работы, профилактическими основами лечебной медицины, вопросами социальной помощи [1, 4, 14].

Важным событием в истории здравоохранения явился Всесоюзный съезд участковых врачей, состоявшийся в декабре 1925 г. На съезде был заслушан доклад Н. А. Семашко «Дело здравоохранения в СССР и его сдвиги», доклады З. П. Соловьева «Профилактические основы лечебного дела в деревне», а также доклады по охране материнства и младенчества, борьбе с туберкулезом, и венерическими болезнями. Особенно большое внимание съезд уделил профилактическим задачам сельской медицины. В докладе З. П. Соловьева определены конкретные мероприятия по усилению профилактической деятельности врачебного участка: меры предупреждения инфекционных болезней, в частности организация предохранительных прививок, которые до того проводились преимущественно в городах; изучение условий труда и быта сельского населения; обследование населенных пунктов, где наблюдалась повышенная заболеваемость; меры борьбы с социальными болезнями; меры по охране материнства и детства, по развитию санитарно-просветительной работы и организации самодеятельности сельского населения в помощь органам здравоохранения. Таким

образом, врачебный участок должен был стать центром профилактической деятельности в деревне. Для выполнения этих задач съезд считал необходимым иметь второго врача на участке. Постановление СНК СССР от 23 апреля 1938 г. «Об укреплении сельского врачебного участка» определило задачи сельского врачебного участка, создало материальную и организационную базу для дальнейшего улучшения здравоохранения на селе. Постановление предусматривало улучшение материально-бытовых условий участковых врачей и повышение их квалификации [4, 10].

Внедряя здоровый образ жизни, правительство добивалось широкого развития физической культуры, являющейся составной частью охраны здоровья населения.

Большую роль в организации санитарного дела сыграл декрет Совета Народных Комиссаров от 15 сентября 1922 г. «О санитарных органах республики». Этим декретом были установлены задачи, права, обязанности санитарных органов в области санитарной охраны воды, воздуха, почвы, жилищ, пищевых продуктов, организации противоэпидемических мероприятий, борьбы с социальными болезнями, санитарного просвещения и санитарной статистики [13].

В мае 1927 г. на VI Всероссийском съезде здравотделов, в докладе Н. А. Семашко «Состояние дела здравоохранения и его задачи», определены основные задачи органов здравоохранения в период индустриализации – это профилактические мероприятия по оздоровлению условий труда и быта рабочих, изучению профзаболеваний рабочих промышленных предприятий» [4, 10, 13].

Съезд признал необходимым распространить диспансерные методы обслуживания населения, применяемые ограниченным кругом учреждений по борьбе с социальными болезнями и учреждений охраны материнства и младенчества, на всю систему лечебных учреждений.

Одновременно с рабочими на промышленных предприятиях под диспансерное наблюдение брали детей в возрасте до 3 лет, дошкольников, школьников, учащихся школ фабрично-заводского ученичества, подростков. По мере увеличения контингентов состоящих на диспансерном учете, выявлялись ошибки в организации диспансерного наблюдения.

Периодический поголовный осмотр специалистами и систематическое врачебное наблюдение за огромной массой взятых на диспансерный учет, оказались в то время делом нереальным. Для этого не хватало врачебных кадров, материальных средств и возможностей. Диспансеризацию огромных масс населения, говорил Н. А. Семашко, «не подняла даже Москва при ее колоссальных возможностях и при ее исключительно богатом лечебно-профилактическом фонде» [1, 4, 13].

Тщательное изучение теории и практики диспансеризации, осуществленной в стране в период с 1923 по 1930 г., необходимо, прежде всего, для того, чтобы учесть допущенные ошибки и не повторять их при проведении диспансеризации населения в современных условиях.

Взросшее участие трудящихся в мероприятиях по охране здоровья способствовало росту сети домов санитарного просвещения и расширению их деятельности. В 1927 г. в УССР уже имелось 24 дома санитарного просвещения, а в РСФСР – 42 [4].

Вопросами санитарного просвещения занимались X и XI съезды бактериологов, эпидемиологов и санитарных врачей.

В 1929 г. в Москве был создан Областной институт санитарной культуры, реорганизованный впоследствии в Центральный институт санитарного просвещения Министерства здравоохранения СССР.

Санитарно-противоэпидемическая и оздоровительная работа лечебно-профилактических и санитарных учреждений опиралась на помощь и участие населения. В те годы возникла новая форма участия населения в здравоохранении в виде санитарных уполномоченных, получившая впоследствии широкое распространение. Другой распространенной в те годы формой участия населения в работе здравоохранения были комиссии оздоровления труда и быта при лечебно-профилактических учреждениях (КОТИБ). Комиссии оздоровления труда и быта и советы социальной помощи, организованные при туберкулезных и венерологических диспансерах, оказывали последним большую помощь в осуществлении профилактических мероприятий. Широкое распространение, как в городе, так и на селе получили «ячейки» здравоохранения на предприятиях, в учреждениях, в домоуправлениях, при культурно-бытовых комиссиях колхозов [4, 5].

Большую и плодотворную работу проводили в медицинских вузах кафедры социальной гигиены по преподаванию гигиенических дисциплин и внедрению профилактических основ в клиническую медицину. На гигиенических кафедрах и в научно-исследовательских институтах гигиенического профиля велись научные исследования по вопросам санитарной статистики и демографии, тесно связанным с практикой советского здравоохранения. Глубокие исследования проводились также по вопросам гигиены труда, гигиены воспитания, коммунальной гигиены, методики санитарного просвещения [8].

Профилактическое направление советского здравоохранения требовало строгого научного материалистического объяснения причин возникновения болезней, заключающихся в неблагоприятных условиях внешней среды, воздействующей на человека. Этого не признавали

сторонники реакционных «теорий», отрицавших влияние внешней среды на физиологические и патологические процессы человеческого организма. Вместо улучшения физического развития населения путем оздоровления внешней среды, условий труда и быта проф. А. С. Серебровский, например, предлагал план «евгенической селекции» [4, 8].

Отрицая решающее значение социальных условий для охраны народного здоровья, эти «теории» перекладывали ответственность за здоровье населения на наследственность, конституцию [9].

Разоблачая евгенику и ее представителей, Н. А. Семашко призывал всех, кто действительно заботился об оздоровлении населения, бороться против тех социальных условий, которые порождают болезни [14, 15].

Проводимые организационные и профилактические мероприятия, позволили снизить показатель общей смертности населения, заболеваемость и смертность от инфекционных заболеваний. Так, общая смертность с 30,2 на 1000 населения в 1913 г., снизилась в 1926 г. до 20,3 и в 1940 году показатель общей смертности составлял уже 14,6 [2, 7, 11, 16]. Детская смертность (в возрасте до 1 года на 100 родившихся) снизилась с 27,3 в 1911–1917 гг. до 18,7 в 1926 г., и до 18,4 в 1940 г. [3, 16]. Практически в 2 раза уменьшилась смертность от туберкулеза. В 1908 году – 38,2 на 10000 тыс. населения, в 1926 г. – 21,5. В чрезвычайно короткий срок в стране были ликвидированы особо опасные инфекции: холера (1923 г.), оспа и чума (1936 г.) [6].

### Обсуждение

Краткая история становления профилактического направления в первые годы советской власти показал, что в разные исторические периоды, успех его внедрения определялся: социально-экономическим развитием общества, уровнем развития науки, структурой заболеваемости и совершенством организационных форм.

В зависимости от структуры заболеваемости и смертности, применялись различные методы и формы профилактической работы. Высокий уровень заболеваемости и смертности от инфекционных заболеваний в исследуемый период требовал от правительства принятия сотни нормативных документов, направленных на их профилактику, участие в мероприятиях по борьбе с инфекционными заболеваниями всего населения, и, прежде всего ученых, учителей, работников культуры.

Основными задачами органов здравоохранения в период индустриализации стали профилактические мероприятия по оздоровлению условий труда и быта рабочих, изучение профзаболеваний рабочих промышленных предприятий.

Профилактическое направление советского здравоохранения положило начало научно-материалистическому объяснению причин возникновения болезней, заключающееся в неблагоприятных условиях внешней среды, быта, образа жизни, труда, воздействующих на человека.

В этот период в корне изменились требования к подготовке врачей. Программа высшего медицинского образования находилась в тесной зависимости от того, какого врача требовал социальный строй. В период индустриализации и коллективизации страны, правительством определена главная роль, в профилактике социально-значимых заболеваний, участковым больницам и поликлиникам, обслуживающим промышленные предприятия.

Огромное влияние на показатели здоровья детей и подростков имело внедрение школьной медицины.

Формы и методы профилактики социально-значимых заболеваний, применяемые в период становления Советской власти, во многом совпадают с основными принципами профилактики неинфекционных заболеваний заложенных в решении 56-й сессии Европейского регионального комитета ВОЗ [17].

### Выводы

1. Опыт организации профилактики социально-значимых заболеваний, в годы Советской власти, имеет неопределимое значение и в наше время, изучение этого опыта, форм и методов проведения профилактической работы, должны лечь в основу нынешней системы организации здравоохранения в нашей стране.
2. Ориентируясь при реформировании здравоохранения Украины на Европейский опыт, мы должны учитывать пройденный путь становления советского здравоохранения, его положительные и отрицательные стороны.
3. Неопределимое значение в вопросах профилактики социально-значимых заболеваний сегодня имеет опыт участия в санитарно-просветительной работе населения страны, внедрение мультидисциплинарной стратегии борьбы с неинфекционными заболеваниями, рекомендованной ВОЗ.
4. Профилактическое направление советского здравоохранения положило начало научно-материалистическому объяснению причин возникновения болезней, заключающегося в неблагоприятных условиях внешней среды, быта, образа жизни, труда, воздействующих на человека.
5. Впервые определено понятие подготовки врача в зависимости от требований социального строя. Будущий врач должен усвоить связь между болезнью, условиями труда и быта. Сегодня наша страна, независимо от изменившейся структуры заболеваемости и смерт-

ности населения, также нуждается во враче, который в состоянии оказать организованное воздействие на больного, на его образ жизни и окружающую его среду.

6. Изучение опыта организации медицинской помощи в разные исторические периоды развития нашей страны, позволит не повторять допущенные ошибки при реформировании здравоохранения в настоящее время.

7. Связь науки и практического здравоохране-

ния, широко реализованная в тот период, должна лечь в основу планирования научных тем, открытий новых кафедр и институтов, с учетом требований сегодняшнего дня.

8. Для нынешних поколений организаторов здравоохранения, опыт организации школьной медицины в период становления Советского здравоохранения, является, безусловно, поучительным и заслуживает пристального изучения.

#### Список литературы

1. Виноградов Н. А. Организация здравоохранения в СССР «Медгиз». – М. – 1962. – 655 с.
2. Здравоохранение в УССР. Статистический справочник «Государственное издательство УССР». – К. – 1957–159 с.
3. Здравоохранение в СССР. Статистический сборник «Госстатиздат ЦСУ СССР». – М. – 1960 – 270 с.
4. Коврыгина М. Д. 40 лет Советского здравоохранения (1917–1976). «Медгиз». – М. – 1957 – 661 с.
5. Ленинские декреты по здравоохранению. (1917–1921). – «Медицина». – М. – 1970. – 400 с.
6. Лотова Е. И., Идельчик Х. И. Борьба с инфекционными болезнями в СССР (1917–1967). – М. «Медицина». – 1967. – 432 с.
7. Мерков А. М. Демографическая статистика. «Медгиз». – М. – 1959. – 168 с.
8. Митерев Г. А. Народное здравоохранение за 25 лет Советской власти. «Медгиз» – М. – 1942 – 139 с.
9. Павлов И. П. Собрание трудов. Т.11. – М. – 1946. – 348 с.
10. Петровский Б. В. 60 лет Советского здравоохранения. «Медицина». – М. – 1977. – 207 с.
11. Підаєв А. В, Возіанов О. Ф., Москаленко В. Ф., Пономаренко В. М. Панорама охорони здоров'я населення України – К. «Здоров'я» – 2003. 395 с.
12. Серенко А. Ф., Соболевская Г. Н. Здравоохранение Социалистического общества. «Медицина» – М. – 1975. – 311 с.
13. Семашко Н. А. Десять лет Октября и советской медицины (1917–1927). – «Изд. НКЗ». – М. – 1927. – С. 4–6.
14. Соловьев З. П. Вопросы здравоохранения. «Медгиз». – М. – 1940. – С. 3–4
15. Соловьев З. П. Народный комиссариат здравоохранения, Красная Армия и Флот за 5 лет советской медицины. – М. – 1923. – С. 2–4
16. Kurkin, Petr Ivanovich. Die Semstwo-Sanitätsstatistik des Moskauer Gouvernements, ihre historische Entwicklung und ihre gegenwärtigen Ergebnisse. – Leipzig, – F.C.W Vogel, – 1916.
17. Regional Committee resolution EUR/RC56/R2 on the prevention and control of non-communicable diseases in the WHO European Region

Стаття надійшла до редакції 25.01.2014 р.

**З. В. Лащук**

ГЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

## ВПЛИВ ФОРМ І МЕТОДІВ ПРОФІЛАКТИКИ НА ЗАХВОРЮВАНІСТЬ І СМЕРТНІСТЬ НАСЕЛЕННЯ ВІД СОЦІАЛЬНО-ЗНАЧУЩИХ ЗАХВОРЮВАНЬ В РОКИ СТАНОВЛЕННЯ РАДЯНСЬКОЇ ВЛАДИ (1917–1940 рр.)

Мета реформ в охороні здоров'я полягає в запровадженні такої моделі організації медичної допомоги, яка б поліпшила доступність медичної допомоги, позитивно вплинула на основні показники здоров'я населення і демографічну ситуацію. Сьогодні, при наявності серйозної кризи охорони здоров'я в Україні, важливим і повчальним видається звернення до історичного досвіду вітчизняної медицини в різні історичні періоди, насамперед, у вивченні досвіду профілактики соціально-значущих захворювань.

**Ключові слова:** смертність, захворюваність, профілактика, соціально-значущі захворювання, форми і методи профілактики.

**Z. V. Lashkul**

*State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education Ministry of Health of Ukraine"*

## INFLUENCE OF FORMS AND METHODS OF PREVENTION ON MORBIDITY AND MORTALITY OF THE POPULATION FROM SOCIALLY IMPORTANT DISEASES DURING THE FORMATIVE YEARS SOVIET POWER (1917–1940 yy.)

The purpose of healthcare reform is the adoption of a model of the organization of medical care that would improve access to health care and a positive effect on key health indicators and demographic situation. Today, in a situation of serious health crisis in Ukraine, an important and instructive treatment given to the experience of domestic medicine in different historical periods. First of all, in studying the experience of prevention of socially significant diseases.

**Keywords:** mortality, morbidity, socially important diseases, forms and methods of prophylaxis.



**14 – 16 ЖОВТНЯ 2014 РОКУ** у м. Києві (ВЦ «КиївЕкспоПлаза») відбудеться **V ЮВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ** – масштабний комплексний захід інноваційного напрямку галузі охорони здоров'я України, який об'єднує науково-практичну програму, школи, виставки та спеціалізовані експозиції і створює міжнародну платформу для обміну досвідом та підвищення кваліфікації фахівців охорони здоров'я.

Організатори Форуму – Національна академія медичних наук України, Національна академія наук України, Компанія LMT. За підтримки Комітету Верховної Ради з питань охорони здоров'я, Міністерства охорони здоров'я України, Міністерства охорони здоров'я АР Крим, Державної служби України з лікарських засобів, Державної санітарно-епідеміологічної служби України і при сприянні медичних асоціацій, громадських об'єднань, вищих навчальних медичних закладів України, соціальних фондів.

**Форум об'єднує:**

### **III МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС**

**«Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України»,** який внесено до «Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій, що проводяться в 2014 році», затверджено НАМН і МОЗ України.

**Тематичні напрями Конгресу:**

- Організація та управління охороною здоров'я
- Лабораторна медицина
- Медична радіологія
- Терапія: алергологія, анестезіологія, гастроентерологія, геріатрія, дерматовенерологія, дієтологія, ендокринологія, ендоскопія, імунологія, інфекційні хвороби, кардіологія, неврологія, нефрологія, урологія, офтальмологія, пульмонологія, функціональна діагностика
- Фізіотерапія та реабілітація
- Сімейна медицина
- Медицина невідкладних станів
- Хірургія та нейрохірургія
- Онкологія
- Ортопедія та травматологія
- Гематологія та трансфузіологія
- Педіатрія, акушерство та гінекологія
- Організація та управління фармацією, клінічна фармація
- Епідеміологія, мікробіологія, вірусологія, бактеріологія
- Естетична медицина: дерматологія, дерматокосметологія, пластична хірургія
- Стоматологія

### **MEDZoom – зона майстер-класів та презентацій**

Сучасна медична техніка в практиці, унікальна можливість тестування обладнання, отримання кваліфікованих консультацій від професіоналів

- УКРАЇНСЬКА ЛАБОРАТОРНА ШКОЛА
- ШКОЛА УЛЬТРАЗВУКОВОЇ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ
- ШКОЛА ЕКСТРЕНОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ
- МІЖНАРОДНА ШКОЛА З РЕАБІЛІТАЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ
- ШКОЛА ЕНДОСКОПІЧНОЇ ХІРУРГІЇ
- УКРАЇНСЬКА ШКОЛА МЕДСЕСТРИНСТВА

**InnovationZone** – відкриті презентації інноваційних розробок галузі охорони здоров'я

**MEDICAEXPO** – Міжнародна виставка охорони здоров'я

**PHARMAEXPO** – Міжнародна фармацевтична виставка

Лікарські препарати, парафармацевтична продукція, товари медичного призначення, лікувальна косметика, комплексне оснащення аптек, послуги для фармацевтичного ринку.

[www.medforum.in.ua](http://www.medforum.in.ua)

ГОЛОВНА ПОДІЯ РОКУ ДЛЯ ФАХІВЦІВ ГАЛУЗИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

# IMF V МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

**5**  
років

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

**14–16 жовтня 2014 року**

КИЇВ ЕКСПО ПЛАЗА **Україна, Київ, вул. Салютна, 2-Б**

**За підтримки:**

- Кабінету Міністрів України
- Конілету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я
- Міністерства охорони здоров'я України
- Міністерства охорони здоров'я АР Крим
- Державної служби України з лікарських засобів

**Організатори:**



**Співорганізатори:**



**Генеральний партнер:** **TOSHIBA**  
Leading Innovation >>>

**Соціальний партнер:** **Розвиток України**

**Міжнародні партнери:** **TORKEL FAIR ORGANIZATION**

**Партнери:**



- MEDRadiology
- MEDLab
- MEDTech
- MEDSolutions
- MEDRehab&Physio
- MEDCleanTech
- MEDInnovation
- MEDDent
- MEDEsthetics



**MEDICAEXPO** | **PHARMAEXPO**  
МІЖНАРОДНА | МІЖНАРОДНА  
ВИСТАВКА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я | ФАРМАЦЕВТИЧНА ВИСТАВКА



## III МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС\*

«Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України»

\* Конгрес внесено до «Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проходять у 2014 році», затверджений МОЗ України та НАМН України

**50** | науково-практичних заходів

**600** | українських та зарубіжних доповідачів - експертів

**16 000** | фахівців

**400** | компаній учасниць з 20 країн

**!** | передбачена видача сертифікатів

практичні майстер-класи, школи, підвищення кваліфікації

весь спектр обладнання, техніки, інструментарію для медицини

всесвітньо відомі бренди, нові торгові марки



Одночасно з Форумом відбудеться  
**III МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА МЕДИЧНОГО ТУРИЗМУ, SPA&WELLNESS**



**СТАНЬ ЧАСТИНОЮ МАСШТАБНОЇ МІЖНАРОДНОЇ ПОДІЇ!**

3 питань участі у Форумі: +380 (44) 526-93-09 @ med@lmt.kiev.ua  
3 питань участі у Конгресі: +380 (44) 526-92-89 @ congress@medforum.in.ua

[www.medforum.in.ua](http://www.medforum.in.ua)