

Міністерство освіти і науки,  
молоді та спорту України

# ВІСНИК

Харківського національного університету  
імені В. Н. Каразіна

№ 998

2012

ISSN 2074-5397

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ,  
МОЛОДІ ТА СПОРТУ УКРАЇНИ

# ВІСНИК

Харківського національного університету  
імені В. Н. Каразіна

№ 998  
серія «МЕДИЦИНА»  
Випуск 23

Започаткована у 2000 р.

ХАРКІВ  
2012

Вісник містить статті, присвячені актуальним питанням сучасної експериментальної та клінічної медицини

Затверджено до друку рішенням Вченої ради  
Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна  
(протокол № 4 від 23.03.2012 р.)

#### ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

*М. І. Яблчанський*, д-р мед. наук, проф.

#### ЗАСТУПНИК ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

*О. В. Мартиненко*, д-р фіз.-мат. наук, проф.

#### РЕДАКЦІЙНА РАДА

*В. М. Казаков*, д-р мед. наук, проф., акад. АМН України

*Б. Я. Кантор*, д-р техн. наук, проф.

*М. М. Коренєв*, д-р мед. наук, проф.

*Н. В. Лисенко*, канд. мед. наук, доцент

*О. Ю. Майоров*, д-р мед. наук, проф.

*О. С. Медведєв*, д-р мед. наук, проф. (РФ)

*М. І. Хвистюк*, д-р мед. наук, проф.

*Є. Д. Хворостов*, д-р мед. наук, проф.

#### РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

*Дж. Альперт*, д-р мед. наук, проф. (США)

*А. Ауберт*, д-р мед. наук, проф. (Бельгія)

*О. Я. Бабак*, д-р мед. наук, проф.

*В. В. Бобін*, д-р мед. наук, проф.

*В. О. Бобров*, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. НАН і АМН України

*В. Вертелецький*, д-р мед. наук, проф., іноземний член НАН України (США)

*Г. В. Дзюк*, д-р мед. наук, проф., акад. АМН України

*І. І. Залюбовський*, д-р фіз.-мат. наук, проф., чл.-корр. НАН України

*І. А. Зупанець*, д-р мед. наук, проф.

*В. М. Коваленко*, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. АМН України

*П. Г. Кондратенко*, д-р мед. наук, проф.

*О. О. Корж*, д-р мед. наук, проф., акад. АМН України

*І. Г. Купновицька*, д-р мед. наук, проф.

*П. Ф. Літвицький*, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. АМН Росії (РФ)

*Дж. Люлечі*, д-р філос., проф. (Туреччина)

*О. О. Мойбенко*, д-р мед. наук, проф., акад. НАН України

*В. З. Нетяженко*, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. АМН України

*О. М. Папіташвілі*, д-р мед. наук, проф. (Грузія)

*В. Г. Пасинок*, д-р. пед. наук, проф.

*М. М. Попов*, д-р мед. наук, проф.

*В. М. Сокрут*, д-р мед. наук, проф.

*Г. Хуттен*, д-р техн. наук, проф. (Австрія)

*Юнер Тан*, д-р мед. наук, проф. (Туреччина)

Відповідальний секретар — *Н. В. Лисенко*, канд. мед. наук, доцент.

Адреса редакційної колегії: 61022, м. Харків, майдан. Свободи, 6,  
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна,  
Медичний факультет,  
тел./факс (057) 702-04-55; тел. 707-54-50, E-mail: [ffm@univer.kharkov.ua](mailto:ffm@univer.kharkov.ua)

Всі статті прорецензовано.

Свідоцтво про державну реєстрацію: КВ № 11825-696 ПР від 04.10.2006

## ЗМІСТ

<b>Фундаментальні дослідження</b>	
<i>Петренко Д. Є., Іванов Г. В., Мезенцев А. О.</i> ОБҐРУНТУВАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ МОДЕЛІ МІЖТІЛОВОГО СПОНДИЛОДЕЗУ У ЩУРІВ	5
<i>Яблучанський А. М.</i> ЛЕЙКОЦИТИ ЯК МАРКЕРИ ЗАПАЛЬНОЇ ПРИРОДИ ГЕМОРАГІЧНОГО ІНСУЛЬТУ	10
<b>Клінічні дослідження</b>	
<i>Волянський А. Ю.</i> ЦИТОКІНОВА РЕАКЦІЯ ОРГАНІЗМУ У ПОСТВАКЦИНАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ	22
<i>Железнякова Н. М.</i> ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПОСДНАНИМ ПЕРЕБІГОМ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ І ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ	29
<i>Куриубадзе Е., Власенко М. А., Власенко О. О.</i> ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ МІОКАРДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ КАРДІОРЕНАЛЬНИЙ СИНДРОМ 4 ТИПУ	33
<i>Луцак О. О., Паращенко Л. П., Бабич П. М., Воронков Л. Г.</i> ПРОГНОСТИЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ ПОКАЗНИКА СУМИ БАЛІВ МІННЕСОТСЬКОЇ АНКЕТИ ЯКОСТІ ЖИТТЯ ТА ЙОГО ЗМІН ПІД ЧАС ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ ЩОДО ЇХ 6-ТИ ТА 12-ТИ МІСЯЧНОГО ВИЖИВАННЯ	39
<i>Летяго Г. В., Лебець І.С., Говаленкова О. Л.</i> ХАРАКТЕРИСТИКА МІКРОЦИРКУЛЯТОРНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ ПІДЛІТКІВ У КАТАМНЕЗІ	45
<i>Мужичук О. В.</i> ЗАСТОСУВАННЯ ШТУЧНОЇ НЕЙРОННОЇ МЕРЕЖІ ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ АБО ПРИХОВАНОГО ІСНУВАННЯ РАКУ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ НА ФОНІ ЇЇ ДОБРОЯКІСНОЇ ПАТОЛОГІЇ	50
<i>Малий В. П., Шепилєва Н. В.</i> ХВОРОБА ЛАЙМА: АЛГОРИТМ ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЕТІОТРОПНОЇ ТЕРАПІЇ	57
<b>Огляди</b>	
<i>Копиця М. П., Гільова Я. В., Біла Н. В.</i> ЗАПАЛЕННЯ ТА АТЕРОГЕНЕЗ. ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ МАРКЕРА СУДИННОГО ЗАПАЛЕННЯ ЛІПОПРОТЕЇН-АСОЦІЙОВАНОЇ ФОСФОЛІПАЗИ А2 ПРИ ГОСТРОМУ КОРОНАРНОМУ СИНДРОМІ	65
<i>Пустовойтова Н. І., Мартим'янова Л. О.</i> ЗНАЧЕННЯ ТРИВАЛОСТІ ІНТЕРВАЛУ QT ЕКГ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ	72
<i>Шевчук М. І., Мартим'янова Л. О., Яблучанський М. І.</i> ЗНАЧЕННЯ ТРИВАЛОСТІ КОМПЛЕКСУ QRS ЕКГ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ	88
<b>Клінічна практика</b>	
<i>Абдуєва Ф. М., Каменська Е. П.</i> ВЕГЕТО-СУДИННА ДИСТОНІЯ ЧИ СОМАТОФОРМНА ДИСФУНКЦІЯ ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ СЕРЦЯ?	102
<i>Стріхар В. А., Фомич Г. М., Яблучанський М. І.</i> КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ІЗОЛЬОВАНОЇ ДІАСТОЛІЧНОЇ ГІПЕР- ТА ГІПОТЕНЗІЇ	105

## CONTENTS

<b>Fundamental researches</b>	
<i>Petrenko D. E., Ivanov G. V., Mezentsev A. A.</i> VALIDATION OF THE EXPERIMENTAL MODEL FOR INTERBODY BONE FUSION IN RATS	5
<i>Yabluchanskiy A. N.</i> LEUKOCYTES AS MARKERS OF HEMORRHAGIC STROKE INFLAMMATORY NATURE	10
<b>Clinical researches</b>	
<i>Volyanskiy A. Yu.</i> THE ORGANISM CYTOCINIC REACTION IN POSTVACCINAL PERIOD	22
<i>Zheleznyakova N. M.</i> QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH COMBINED COURSE OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND CHRONIC PANCREATITIS	29
<i>Kurchubadze E., Vlasenko M. A., Vlasenko O. O.</i> THE REMODELING OF MYOCARDIAL LEFT VENTRICULY IN PATIEMTS WITH 4 KIND CHRONIC CARDIORENAL SYNDROME	33
<i>Lutsak O. O., Parashchenyuk L. P., Babych P. M., Voronkov L. G.</i> PROGNOSTIC VALUE OF MINNESOTA SURVEY OF QUALITY OF LIFE TOTAL SCORE AND ITS CHANGES DURING TREATMENT OF PATIENTS WITH CONGESTIVE HEART FAILURE IN THEIR 6 AND 12 MONTHS SURVIVAL	39
<i>Letjago A. V., Lebets I. S., Govalenkova O. L.</i> CHARACTERISTIC OF MICROCIRCULATORY ABNORMALITIES IN ADOLESCENTS WITH OSTEOARTHRISIS IN CATAMNESIS	45
<i>Muzhichuk A. V.</i> ARTIFICIAL NEURAL NETWORKS APPLICATION FOR PREDICTION OF CANCER RISK IN PATIENTS WITH THYROID BENIGN PATHOLOGY	50
<i>Malyi V. P., Shepileva N. V.</i> LYME DISEASE: ALGORITHM OF PROGNOSIS OF THE EFFECTIVENESS OF THE ETIOTROPIC THERAPY	57
<b>Reviews</b>	
<i>Kopitsa N. P. , Gileva Ya. V., Belaya N. V.</i> INFLAMMATION AND ATHEROGENESIS. PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF VASCULAR INFLAMMATION MARCER LIPOPROTEIN-ASSOCIATED PHOSPHOLIPASE A2 IN ACUTE CORONARY SYNDROME	65
<i>Pustovoitova N. I., Martimyanova L. A.</i> IMPORTANCE OF QT INTERVAL DURATION IN THE PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION	72
<i>Shevchyk M. I., Martimyanova L. A., Iabluchanskiy N. I.</i> IMPORTANCE OF QRS COMPLEX DURATION IN THE PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION	88
<b>Clinical practice</b>	
<i>Abduyeva F. M., Kamenskaya E. P.</i> VEGETATIVE-VASCULAR DYSTONIA OR SOMATOFORM AUTONOMIC DYSFUNCTION OF THE HEART?	102
<i>Strikhar V. A., Fomich A. N., Yabluchansky N. I.</i> AN EXAMPLE OF THE CLINICAL CASE OF ISOLATED DIASTOLIC ARTERIAL HYPER- AND HYPOTENSION	105

## Фундаментальні дослідження

УДК: 616.711.-089.22:599.323.4

### ОБОСНОВАНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ МЕЖТЕЛОВОГО СПОНДИЛОДЕЗА У КРЫС

*Д. Е. Петренко, Г. В. Иванов, А. А. Мезенцев*

ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов имени проф. М. И. Ситенко НАМН Украины»,  
г. Харьков, Украина

Целью данного исследования явилась разработка и оценка хирургической методики инструментального моделирования межтелового спондилодеза у крыс. Для проведения исследования было отобрано 18 лабораторных крыс, которые были разделены на 2 группы. В первой группе межтеловой спондилодез моделировали в поясничном отделе позвоночника, а во второй группе — в хвостовом отделе позвоночника. Экспериментальное моделирование вентрального спондилодеза в поясничном отделе позвоночника привело к смертельному исходу у всех оперированных животных. Инструментальный межтеловой спондилодез хвостового отдела позвоночника у крыс обеспечивает стабильность фиксации позвоночника на протяжении 4 недель после хирургического вмешательства.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** экспериментальное моделирование, межтеловой спондилодез, инструментальный спондилодез

### ОБҐРУНТУВАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ МОДЕЛІ МІЖТІЛОВОГО СПОНДИЛОДЕЗУ У ЩУРІВ

*Д. Є. Петренко, Г. В. Іванов, А. О. Мезенцев*

ДУ «Інститут патології хребта та суглобів імені проф. М. І. Ситенка НАМН України», м. Харків,  
Україна

Метою даного дослідження є розробка та оцінка хірургічної тактики інструментального моделювання міжтілового спонділодезу у щурів. Для проведення було відібрано 18 лабораторних щурів, які були поділені на 2 групи. В першій групі міжтіловий спонділодез моделювали в поперековому відділі хребта, а в другій - у хвостовому відділі хребта. Експериментальне моделювання вентрального спонділодезу в поперековому відділі хребта призвело до смерті всіх прооперованих тварин. Інструментальний спонділодез хвостового відділу хребта забезпечив стабільність фіксації на протязі 4 тижнів після хірургічного втручання.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** експериментальне моделювання, міжтіловий спонділодез, інструментальний спонділодез

### VALIDATION OF THE EXPERIMENTAL MODEL FOR INTERBODY BONE FUSION IN RATS

*D. E. Petrenko, G. V. Ivanov, A. A. Mezentsev*

State Institution «Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

Purpose of this study is to develop and to assess surgical tactic of the instrumented interbody fusion modeling. 18 rats were selected and divided into two groups. In the first group anterior interbody fusion of the lumbar spine was performed and in the second group tail was instrumented. Experimental modeling of the lumbar spine results in death in all operated animals. Instrumented interbody fusion of the tail provides stable fixation during 4 weeks after surgery.

**KEY WORDS:** experimental modeling, interbody fusion, instrumented spinal fusion

Экспериментальное моделирование спондилодеза у животных — необходимый этап изучения и разработки новых методов хирургических вмешательств на позвоночнике. Именно моделирование в период предклинической апробации метода хирургического лечения позволяет многократно, в контролируемых условиях реализовать современные теоретические представления о спондилодезе [1].

Одной из актуальных задач вертебральной хирургии является изучение особенностей созревания костного блока при инструментальной вентральной коррекции сколиотической деформации позвоночника [2].

Существующие модели [1–9] не позволяют решить данную задачу в полной мере, так как большинство из выполненных экспериментальных исследований были направлены на изучение межтеловых имплантатов (эндопротезы, биоматериалы, аллотрансплантаты) в инструментальной фиксации позвоночника.

**Цель работы** — разработать экспериментальную модель межтелового спондилодеза у крыс, пригодную для исследования методик межтелового спондилодеза.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Для проведения исследования взяли 18 лабораторных крыс породы Вистар в возрасте 6–8 мес. В зависимости от методики хирургического вмешательства животных разделили на 2 группы. Согласно разработанным нами методикам, в первой группе (6 крыс) межтеловой инструментальной спондилодез моделировали в поясничном отделе позвоночника, а во второй группе (12 животных) — в хвостовом отделе позвоночника.

Уровень операций, выполненных в экспериментально-биологической клинике института, в полной мере соответствовал требованиям комиссии по биоэтике [10].

Методика операции в первой группе животных заключалась в следующем. В положении на спине после внутривенной инъекции анестетиков проводили разрез по срединной линии живота. Послойно рассекали мягкие ткани передней брюшной стенки, брюшину. Тонкий кишечник сдвигали краинально и визуализировали передние отделы поясничного позвоночника. Осуществляя гемостаз, по ходу операции рассекали предпозвоночную плевру, переднюю продольную связку и проводили резекцию межпозвоночного диска. Затем при помощи металлической пластины осуществляли фиксацию позвонков, смежных с удаленным диском. Рану послойно ушивали, предва-

рительно осуществив местную обработку антибиотиком.

Во второй группе животных хирургическое вмешательство проводили по следующей методике. После проведения внутривенного обезболивания, в положении животного на животе, проводили разрез кожи по срединной линии хвоста над планируемым уровнем спондилодеза. Послойно рассекали мягкие ткани, выделяли межпозвоночный диск и два прилежащих к нему тела позвонка. Тупым и острым путем удаляли фиброзное кольцо, пульпозное ядро межпозвоночного диска, а также замыкательные пластины. Смежные позвонки фиксировали при помощи металлической пластины. После аппликации антибактериального препарата рану послойно зашивали, осуществляя гемостаз по ходу.

В послеоперационном периоде наблюдали за общим состоянием животных и состоянием послеоперационных ран. По клиническим показаниям проводили перевязки и при необходимости вводили кардиотонические препараты.

Рентгенконтроль проводили непосредственно после хирургического вмешательства, а также через 2, 4 и 6 недель. Животных выводили из эксперимента посредством передозировки внутривенных наркотических препаратов по 4 особи в сроки 2, 4 и 6 недель после операции. Затем непосредственно в месте хирургического вмешательства исследовали положение и стабильность имплантата. Полученные данные фиксировали на фотокамеру и регистрировали в журнал наблюдений.

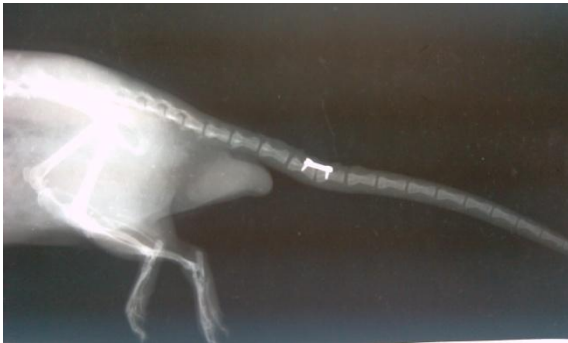
Критериями выбора методики экспериментального моделирования считали сохранение отсутствие зон остеолита в области винтов, сохранение стабильности имплантата, на протяжении 4 недель после хирургического вмешательства, определяемой рентгенологически и визуально при обследовании зоны операции после выведения из эксперимента, а также выживаемость животных.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

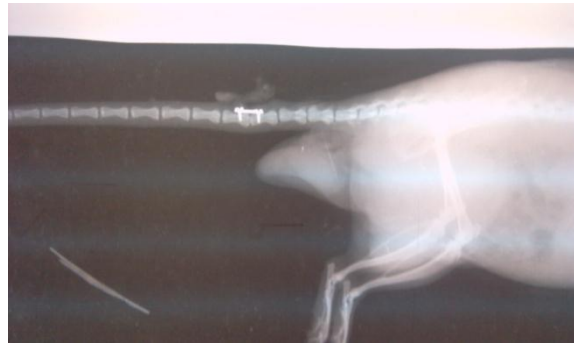
В первой группе животных во всех случаях удалось осуществить тотальную дискэктомию и установить металлическую пластину. Время проведения операции находилось в пределах 75–120 мин. Два животных пало во время операции в результате массивного кровотечения из ветвей брюшной аорты, одно животное не вышло из наркоза и три пали в течение первых суток после операции, несмотря на проводимую терапию.

Во второй группе животных не наблюдалось ни одного летального исхода. Продолжительность операции составляла 30–80 мин. В трех случаях было кровотечение из хвостовых сосудов, которое удалось успешно остановить. У всех крысы раны зажили первичным натяжением. Через 2 недели после инструментального спондилодеза при изучении рентгенограмм (рис. 1 и 2) и макропрепаратов ни у одного животного не обнаружено нестабильности имплантата,

зон остеолиза вокруг винтов на рентгенограммах не выявлено, при исследовании зоны хирургического вмешательства непосредственно после выведения животных из эксперимента пластины были стабильными. Через 4 недели после хирургического вмешательства конструкции оставались стабильными, что было подтверждено как рентгенологически (рис. 3), так и при непосредственном изучении зоны фиксации тел позвонков (рис. 4).



**Рис. 1.** Фотоотпечаток рентгенограммы хвостового отдела позвоночника у крысы после хирургического вмешательства



**Рис. 2.** Фотоотпечаток рентгенограммы хвостового отдела позвоночника у крысы через 2 недели после хирургического вмешательства



**Рис. 3.** Фотоотпечаток рентгенограммы хвостового отдела позвоночника у крысы через 4 недели после хирургического вмешательства



**Рис. 4.** Фотография фиксированной пластиной позвоночного сегмента после выведения животного из эксперимента через 4 недели после хирургического вмешательства

Через 6 недель после операции у двух животных была выявлена нестабильность имплантата (рис. 5), рентгенологически характеризующаяся наличием зон остеолиза вокруг фиксирующих винтов, смещением имплантата на рентгенограмме и при изучении зоны хирургического вмешательства. Еще у двух животных возникло нагноение мягких тканей в области разреза, что послужило причиной исключения их из эксперимента.

Большинство существующих на сегодня экспериментальных моделей межтелового спондилодеза предусматривают изучение особенностей формирования костного блока при использовании имплантатов различной

конструкции, биоматериалов обладающих остеоиндукционными свойствами, а также сравнительный анализ существующих методов применения имплантатов.

Так, Muschik M. с соавторами моделировали межтеловой спондилодез посредством введения морфогенетического протеина в межпозвонковые диски кроликам. Двадцать четыре животных были разделены на три группы. В первой и второй группе варьировали дозу введения препарата (100 и 150 мкг соответственно), а третья группа была контрольной. Животных исследовали рентгенологически и выводили из эксперимента через 3, 6 и 12 недель после операции.





**Рис. 5. Фотоотпечаток рентгенограммы хвостового отдела позвоночника у крысы через 6 недель после хирургического вмешательства**

В результате эксперимента было установлено, что в первой и во второй группе животных достигнут межтеловой спондилодез, при этом отмечалась прямая корреляционная связь между дозой введения и качеством созревания костного блока [3].

Li Haisheng и др. проводили экспериментальное изучение переднего поясничного спондилодеза у 12-ти голландских свиней. С этой целью животным в межтеловые промежутки в поясничном отделе позвоночника имплантировали кейджи. При этом в одной группе животных кейджи были заполнены аутокостью, а во второй группе — остеоиндуктивным коллагеновым протеином Colloss. Через 12 недель животных исследовали при помощи компьютерной томографии и выводили из эксперимента с последующим гистологическим исследованием. В результате данной работы было установлено, что использование как аутотрансплантата, так и Colloss в обеих группах животных привело к спондилодезу в 80 % случаев [4].

Sucato D. J., Hedequist D. et al. проводили моделирование вентрального спондилодеза у 22 свиней. Всем животным при помощи торакоскопии проводили вентральную инструментацию позвоночника а также дискэктомию на 5 уровнях. В случайном порядке свиньи были разделены на пять групп. В первой группе были контрольные животные, во второй группе в межтеловой промежуток укладывали ауторребро, в третьей — губчатый аутотрансплантат, взятый из крыла подвздошной кости, в четвертой — рекомбинантный человеческий морфогенетический протеин вместе с переносчиком в виде гидроксилалатит-трикальцийфосфатной керамики и в пятой группе — только керамику. Всех животных вывели из эксперимента через 4 месяца после операции. Качество спондилодезного блока верифицировали томографически и гистологически.

Дополнительно спондилодезированные участки позвоночника тестировали на стенде. Авторы работы установили, что наиболее качественный спондилодез был достигнут в четвертой группе животных, где использовался морфогенетический протеин [5].

Sidhu S. S. с соавторами проводили моделирование переднего спондилодеза шейного отдела позвоночника у овец. Восемь животных были разделены на две равные группы. В первой группе после передней дискэктомии в шейном отделе позвоночника устанавливали танталовый кейдж, а во второй группе танталовый кейдж заполненный морфогенетическим протеином. Через 12 недель животных выводили из эксперимента и рентгенологически и гистологически сравнивали качество спондилодеза. Было установлено, что во второй группе по сравнению с первой отмечается большее вращение костной ткани кейдж [6].

Группа ученых из Турции [7] осуществили передний межтеловой спондилодез и инструментальную фиксацию на уровнях L3-L4 и L4-L5 у двенадцати растущих свиней. После операции при помощи компьютерной томографии авторы работы изучали формирование позвоночного канала на спондилодезированных уровнях. В качестве контрольного замера был принят диаметр канала на вышележащих уровнях. В ходе работы выявлено, что вентральный спондилодез у растущих животных приводит к замедлению поперечного роста канала спинного мозга.

Elliott D. M. и Sarver J. J. проводили биомеханические исследования межпозвоночных дисков у крыс и мышей для сравнения полученных данных с механическими свойствами межпозвоночного диска человека с целью обоснования дальнейших экспериментальных исследований. Авторами было установлено, что биомеханические свойства

межпозвоночного диска у грызунов соответствуют таковым у человека. Это позволило сделать вывод о возможном использовании в экспериментальном моделировании хирургических вмешательств на позвоночнике крыс и мышей [8].

К аналогичному выводу пришел Espinoza Orías A. A. с соавторами, которые при помощи циклической нагрузки исследовали межпозвоночные сегменты в хвостовом отделе позвоночника у крыс [9].

В нашем исследовании в первой группе животных все хирургические вмешательства привели к летальному исходу, что было связано с высокой травматичностью манипуляций, длительным наркозом и кровопотерей и послужило причиной отказа от данной методики моделирования. Во второй группе животных проведение межтелового инструментального спондилодеза посредством дискэктомии и фиксации металлической пластиной позволило сохранить стабильность имплантата на протяжении 4 недель после операции. Расшатывание имплантата и инфицирование мягких тканей через 6 недель после операции было связано с длительностью фиксации, которая привела к негативным результатам.

Так как большинство хирургических вмешательств на передних отделах позвоночника при коррекции сколиотической дефор-

мации не предусматривают введение имплантатов в межтеловой промежуток, моделирование межтелового спондилодеза по предложенной нами методике позволяет достичь стабильной фиксации позвоночного сегмента, необходимого для экспериментального изучения спондилодезирующих операций на вентральных отделах позвоночника.

## ВЫВОДЫ

1. Модель экспериментального воспроизведения инструментального вентрального межтелового спондилодеза у крыс в поясничном отделе позвоночника через трансперитонеальный доступ является высоко-травматичной манипуляцией, приводящей к смертельному исходу у всех оперированных животных.

2. Модель инструментального межтелового спондилодеза хвостового отдела позвоночника у крыс обеспечивает выживаемость животных, а также стабильность фиксации позвоночника на протяжении 4 недель после хирургического вмешательства.

Модель межтелового инструментального спондилодеза хвостового отдела позвоночника у крыс может быть использована для изучения и обоснования методик передней инструментальной фиксации позвоночника, применяемых при коррекции сколиотической деформации позвоночника.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Braun J. T. The use of animals models in fusionless scoliosis investigations / J. T. Braun, E. Akyuz, J. W. Olgilvie // *Spine*. — 2005 Sep 1. — № 30 (17 Suppl). — S. 35—35.
2. Kawakami N. Animal models of scoliosis / N. Kawakami, M. Deguchi, T. Kanemura // *Animals models in orthopaedic research*, Chapter 5. — 1999. — Vol. 30. — P. 549—564.
3. Muschik M. Experimental anterior spine fusion using bovine bone morphogenetic protein : a study in rabbits / [M. Muschik, D. Schlenzka, V. Ritsilä, C. Tennstedt] // *J Orthop Sci*. — 2000. — Vol. 5 (2). — P. 165—70.
4. Haisheng L. Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 Enhances Anterior Spinal Fusion in a Thoracoscopically Instrumented Animal Model / [L. Haisheng, Z. Xuenong, C. Woo, D. Ming] // *Spine*. — 2005. — Vol. 30. — Iss. 8. — P. 890—896.
5. Sucato D. Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 Enhances Anterior Spinal Fusion in a Thoracoscopically Instrumented Animal Model / [D. Sucato, D. Hedequist, H. Zhang, W. A. Pierce] // *JBJS*. — 2009. — Vol. 34. — Iss. 15. — P. E501—E506.
6. Sidhu K. S. Anterior cervical interbody fusion with rhBMP-2 and tantalum in a goat model / K. S. Sidhu, T. D. Prochnow, P. Schmitt, J. Fischgrund, S. Weisbrode, H. N. Herkowitz // *Spine*. — 2001. — № 1 (5). — P. 331—340.
7. Pekmezci M. The Effect of Anterior Spinal Fusion on Spinal Canal Development in an Immature Porcine Model / M. Pekmezci, G. Yilmaz, K. Daglioglu, M. Gulsen, A. Alanay // *Spine*. — 2009. — Vol. 34. — Iss. 15. — P. E501—E506.
8. Elliott D. M. Young investigator award winner : validation of the mouse and rat disc as mechanical models of the human lumbar disc / D. M. Elliott, J. J. Sarver // *Spine*. — 2004. — Vol. 29. — P. 713—722.
9. Espinoza Orías A. A. Rat disc torsional mechanics : effect of lumbar and caudal levels and axial compression load / A. A. Espinoza Orías, D. M. Elliott // *Spine*. — 2009. — Vol. 3. — P. 204—209.
10. Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей. Страсбург, 18 березня 1986 року : офіційний переклад [Електронний ресурс] / Верховна Рада України. — (Міжнародний документ Ради Європи). — Режим доступу до ресурсу : [http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=994\\_137](http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=994_137).

УДК 616.831

## **LEUKOCYTES AS MARKERS OF HEMORRHAGIC STROKE INFLAMMATORY NATURE**

*A. N. Yabluchanskiy*

University College London, United Kingdom

---

Hemorrhagic stroke in response to intracerebral hemorrhage is considered an aseptic form of inflammation. With this in mind the dynamics of leukocytes changes in blood and in the hemorrhagic stroke zone as main factors of inflammation are examined. Sprague-Dawley rats (N = 24) underwent surgical procedures and were divided into two groups — control group and a hemorrhagic stroke group — an injection of 2  $\mu$ L of sterile saline and 2  $\mu$ L of 0,2U of Collagenase-IV (S) respectively. White blood cells count analysis, combined histological and immunohistological examination with further densitometric and statistical analysis of blood and hemorrhagic stroke zone leukocytes were performed. A synchronized increase in blood and hemorrhagic stroke zone levels of both polymorphonuclear and mononuclear leukocytes was observed, highlighting the inflammatory nature of hemorrhagic stroke. A delay of 48 hours between peak levels of polymorphonuclear and mononuclear leukocytosis both in blood and the hemorrhagic stroke zone was established. Therefore, understanding hemorrhagic stroke as one of the forms of aseptic inflammation suggests alternate perspectives in the development of new approaches to diagnosis and treatment including interventions into kinetics of blood and hemorrhagic stroke zone leukocytes.

**KEY WORDS:** hemorrhagic stroke, inflammation, collagenase-induced hemorrhagic stroke, experimental model, leukocytes, neutrophils, polymorphonuclears, mononuclears, microglia, macrophages

## **ЛЕЙКОЦИТИ ЯК МАРКЕРИ ЗАПАЛЬНОЇ ПРИРОДИ ГЕМОРАГІЧНОГО ІНСУЛЬТУ**

*A. M. Яблучанський*

Університетський коледж Лондона, Великобританія

---

Геморагічний інсульт, що розвивається у відповідь на інтрацеребральні геморагії, розглядається з позицій асептичної форми запалення. Досліджена динаміка змін лейкоцитів в загальній крові і безпосередньо зоні мозкового крововиливу. Експериментальні тварини, пацюки Спраг-Давул, (N = 24) після хірургічного втручання були розділені на дві групи — контролю та геморагічного інсульту після внутрішньомозкового — введення 2 мкл стерильного фізіологічного розчину або 2 мкл колагенази-IV (S) (0,2U), відповідно. Здійснені загальний аналіз крові, гістологічний та імуногістохімічний аналізи з подальшими денситометричним та статистичним методами оцінки. Спостерігалась синхронізація в підвищенні рівня поліморфноядерних і мононуклеарних лейкоцитів крові та зони пошкодження. Встановлено 48-годинне зміщення піків в рівнях поліморфноядерних і мононуклеарних лейкоцитів в загальному аналізі крові і зоні геморагічного інсульту. Таким чином, слід розглядати геморагічний інсульт в якості однієї з форм асептичного запалення, що може сприяти розвитку альтернативних підходів у діагностиці та лікуванні даного захворювання, в тому числі через втручання в кінетику лейкоцитів на загальному та місцевому рівнях.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** геморагічний інсульт, запалення, колагеназа-індукований геморагічний інсульт, експериментальна модель, лейкоцити, нейтрофіли, поліморфноядерні клітини, мононуклеари, мікроглія, макрофаги

## ЛЕЙКОЦИТЫ КАК МАРКЕРЫ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ПРИРОДЫ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

*А. Н. Яблучанский*

Университетский колледж Лондона, Великобритания

Геморрагический инсульт, развивающийся в ответ на интрацеребральные геморрагии, рассматривается в качестве асептической формы воспаления. Были исследованы динамика изменения лейкоцитов в общей крови и непосредственно в зоне геморрагического кровоизлияния. Экспериментальные животные, крысы Сраг-Даули, (N = 24) подверглись хирургическому вмешательству и были разделены на две группы — группу контроля и группу геморрагического инсульта — введение 2 мкл стерильного физиологического раствора или 2 мкл коллагеназы-IV(S) (0,2U), соответственно. Были осуществлены общий анализ крови, гистологические и иммуногистохимические анализы с последующими денситометрическими и статистическими методами оценки. Наблюдалась синхронизация в повышении уровня полиморфноядерных и мононуклеарных лейкоцитов. Также было установлено 48-часовое смещение пиков в уровнях полиморфноядерных и мононуклеарных лейкоцитов в общем анализе крови и в зоне геморрагического инсульта. Таким образом, следует рассматривать геморрагический инсульт в качестве одной из форм асептического воспаления, что может способствовать развитию альтернативных подходов в диагностике и лечении данного заболевания, включая и вмешательство в кинетику лейкоцитов на общем и местном уровнях.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** геморрагический инсульт, воспаление, коллагеназа-индуцированный геморрагический инсульт, экспериментальная модель, лейкоциты, нейтрофилы, полиморфноядерные клетки, мононуклеары, микроглия, макрофаги

### INTRODUCTION

Stroke is the second main cause of death worldwide and a major reason of mortality and morbidity [1–3]. Hemorrhagic stroke, a result of rupture to a blood vessel in the brain, is poorly understood and relatively understudied [4–6].

Hemorrhagic stroke (HS) is accountable for 20 percent of stroke cases [7, 8]. 30 percent of patients die within the first month and 23 percent die after a year. Only 65 percent of survivors function independently [9–11], the rest are significantly disabled and may need considerable help with daily tasks [12–15].

The main goal for developing a treatment for hemorrhagic stroke patients lays in the fundamental understanding of the nature of its reparative mechanisms.

There are currently few *in vivo* models for studying hemorrhagic stroke, the most frequently used are: blood and collagenase injection into the brain of experimental animal [16–19]. In our study we gave the preference to the collagenase injection model based on its properties to destroy the basal lamina of the blood vessels, thus causing a «natural» blood leak into surrounding tissues, in contrast to blood injection when the blood is administered in bolus and does not represent the mechanistic nature of hemorrhagic stroke. The standardization of the damage in hemorrhagic stroke is of the utmost importance. The blood injection model has been

reported to be inconsistent [17, 20], whilst the collagenase injection model seems to result in reproducible round-shape hematoma.

Hemorrhagic stroke represents one of the aseptic forms of inflammation as a compensatory defensive reaction of the organism to intracerebral hemorrhage damage. However, this concept of hemorrhagic stroke has not been developed further than a basic idea of inflammatory involvement. Present works that investigate certain markers of inflammatory reaction [2, 21–25] do not answer the problem as a whole, as they are directed to particular tasks and lay out the concept of inflammation as one of the natural reparative mechanism of hemorrhagic stroke.

One of the leading factors in the inflammatory process are leukocytes [26]. Polymorphonuclear leukocytes migrate to the lesion focus, «clean up» from the damaged tissues with further mononuclear reaction, which morphology is determined by the blood stem cells, and further connective tissue scarring [27]. The quality of these processes and the connective tissue scar as the result of these processes define the outcome of the inflammation [28–31]. Mononuclear leukocytes in the hemorrhagic stroke zone are represented by the microglial/macrophages reaction [32–35].

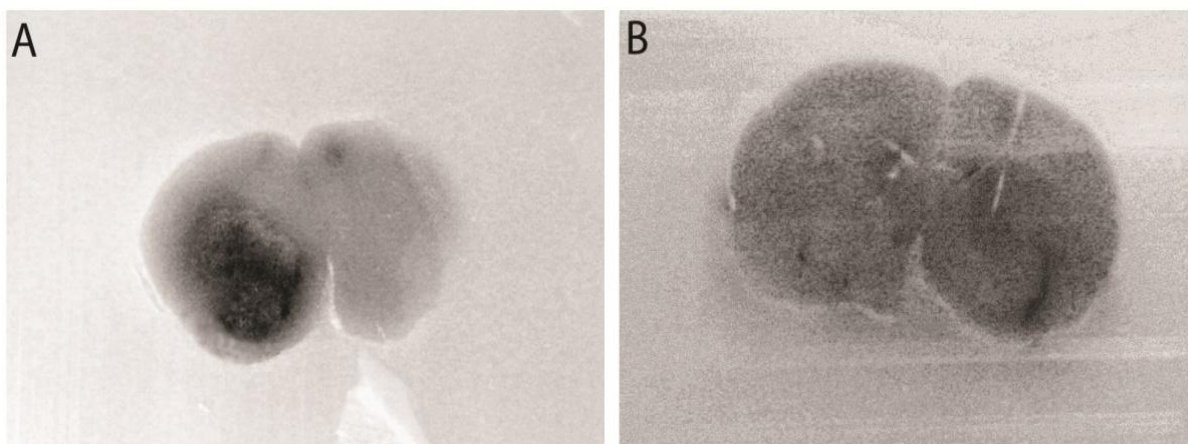
We have not found any publication that simultaneously examined changes in the blood leukocytes and in the hemorrhagic stroke zone hence the reasoning behind this current work.

## **MATERIALS AND METHODS**

### **Animals and experimental design**

24 Sprague-Dawley male rats (250–350 g) were divided into 2 groups: group of hemorrhagic stroke and control group with 12 animals in each respectively. Experimental animals were anesthetized with izoflurane. The midline incision was made in the dorsal region of the scalp, revealing sagittal suture with location of bregma. Using stereotaxic frame (Stoelting) the cranial burr hole was drilled 3 mm lateral to bregma and 0,2 mm anterior. Using 26g needle 0,2U/2  $\mu$ l

Collagenase IV-S (Sigma Aldrich) or 2  $\mu$ l of sterile saline were injected into the right basal ganglia (5,5 mm ventral from the skull surface). Infusion was performed over 2 minutes and the needle was kept at the place of injection for 2 minutes to avoid backflow of the fluid [18, 36]. Bone wax (Johnson and Johnson) was applied into the thickness of the bone and the wound have been closed with mirsilk sutures (Ethicon). Buprenorphine was used as an analgesic (0,1U) post operation subcutaneously. The model provided a development of intracerebral hemorrhage of standard size and localization (Fig. 1).



**Fig. 1. Coronal section of the experimental rats brains performed through zone of injection of 0,2 U/2  $\mu$ l collagenase IV-S (A) and sterile saline (B) on the first day post operation**

Experimental animals were examined on days 1, 3, 5, 7, 14 and 21 post operation for white blood cells analysis, combined histological and immunohistological tests with subsequent densitometric analysis of polymorphonuclear leukocytes and microglial/macrophages.

The rats were sacrificed with lethobarb injection (1 ml i/p) according the procedures described in the Experimental Animals Act.

### **White blood cell analysis**

Rat tail vein blood was collected in EDTA tubes and used for white blood cell counts using an ADVIA 2120 hematology system (Bayer Health Care). The total level of white blood cells ( $*10^6/\mu$ L) was evaluated and the number of polymorphonuclears and lymphocytes (%) was calculated.

### **Myeloperoxidase staining**

Slides were treated with APTS solution and airdried for 24 hours. Sample sections were cut at a thickness of 5  $\mu$ M and placed on APTS slides. Each sample was dried over the night at 60 °C. Slides were dewaxed following standard procedures using xylene, IMS in different concentrations and running tap water. Antigen

retrieval was performed using a citrate buffer in a pre-heated water bath for the purpose of breaking the protein cross-links, therefore unmasking the antigens and epitopes in formalin-fixed and paraffin embedded tissue sections, thus enhancing the staining intensity of antibodies. After that sections were washed in PBS and allowed to cool. Liquid blocker pen was used to contour the tissue in the slides to prevent the leak of the liquids used. Goat serum was used to block a non-specific-binding in sections. Slides were incubated overnight at 4 °C with rabbit anti-human myeloperoxidase primary antibody (Dako UK Ltd) in 1:250 dilution. The next morning slides were washed with PBS, treated with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Sigma) and washed with PBS again, the slides were then incubated with ImmPress Kit secondary antibody (Vector). Before sections were exposed to 3,3'-diaminobenzidine tetrahychloride (DAB, Research Genetics), they were washed in PBS. Sections were counterstained with hematoxylin [32], differentiated in acid-alcohol, washed with hydrochloric acid and then rinsed in running tap water. Slides were then dehydrated using different concentrations of IMS and stored in xylene until ready to mount.



### OX-42 staining

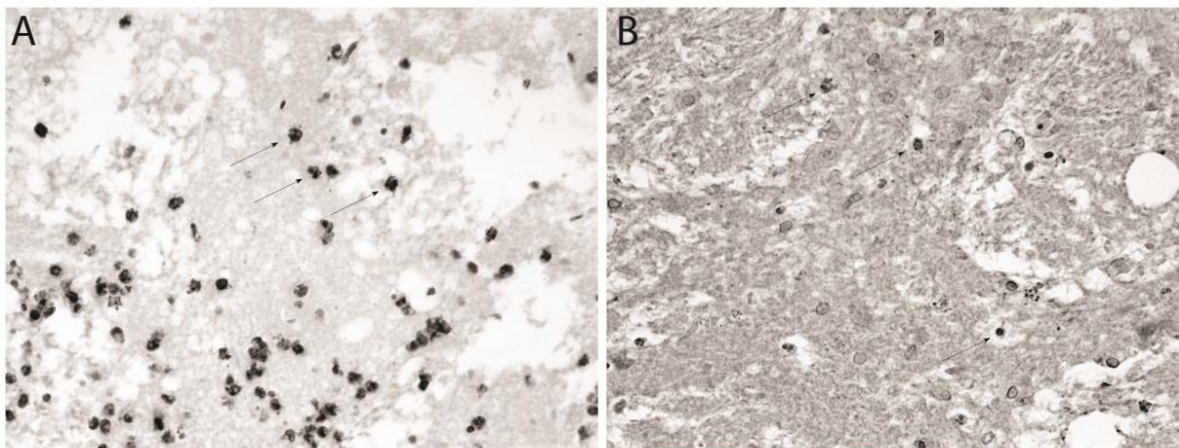
Slides were treated with APTS solution and air-dried for 24 hours. Sample sections were cut at a thickness of 5  $\mu\text{M}$  and placed on APTS slides. Each sample was dried over the night at 60  $^{\circ}\text{C}$ . Slides were dewaxed with standard procedures using xylene, IMS in different concentrations and running tap water. Antigen retrieval was performed using a citrate buffer in a pre-heated water bath for the purpose of breaking the protein cross-links, which unmask the antigens and epitopes in formalin-fixed and paraffin embedded tissue sections, thereby enhancing the staining intensity of antibodies. After that sections were washed in PBS and left to cool. Liquid blocker pen was used to contour the tissue on the slides to prevent the leakage of the liquids used. Normal horse serum was used to block non-specific-binding in sections. Slides were incubated overnight at 4  $^{\circ}\text{C}$  with mouse anti-rat CD11b (OX42 clone) primary antibody (AbD Serotec) in 1:100 dilution. Next morning slides were washed with PBS, treated with  $\text{H}_2\text{O}_2$  (Sigma) and washed with PBS again. ImmPressKit secondary antibody (Vector) was applied with slides afterwards. Before sections

were exposed to 3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride (DAB, Research Genetics), they were washed in PBS. Slides were differentiated in acid-alcohol, washed with hydrochloric acid and then rinsed in running tap water. Slides were then dehydrated using different concentrations of IMS and stored in xylene until ready to mount.

### Densitometric cell count

Densitometric analysis is performed on the brain slices stained for MPO, OX42 and hematoxylin using free available software ImageJ. Slice images are taken using DPX controller software microscopically at 400 times optical magnification in 7 random different fields of view. The number of cells is calculated in all the fields of view and presented as a mean for the slice. MPO positive stained cells were identified by the positive immunological DAB staining and nuclei counterstaining at x400 magnification. OX-42 positive stained cells were identified by the positive immunological DAB staining at x400 magnification.

An example of positive staining for polymorphonuclears and microglia/macrophages is represented on the Fig. 2.



**Fig. 2. Positive MPO stained polymorphonuclears, counterstained with hematoxylin (A). Positive OX-42 stained microglia cell/macrophage (B). X400 magnification**

### Statistical evaluation

Results obtained were statistically examined using SPSS Statistics 17.0 software. The mean and standard error of the mean were calculated. The significance of the differences between post-op data to pre-operational data in each animal group was evaluated using parametric (Student-test) and non-parametric (Mann-Whitney test). The data on the graphs is represented by the mean with standard error of the mean. Zero-point represents pre-operational data.

### RESULTS

The saline injection group did not display any significant changes throughout the days of experiment. The collagenase injection group demonstrated a decrease in the number of white blood cells on day 1, however, the levels then increased to match those of the saline injection group by day 3. By day 7 the white blood cell count had again increased. Eventually by day 14 the WBC levels had fallen back to those of the saline. The data are represented on Fig. 3.

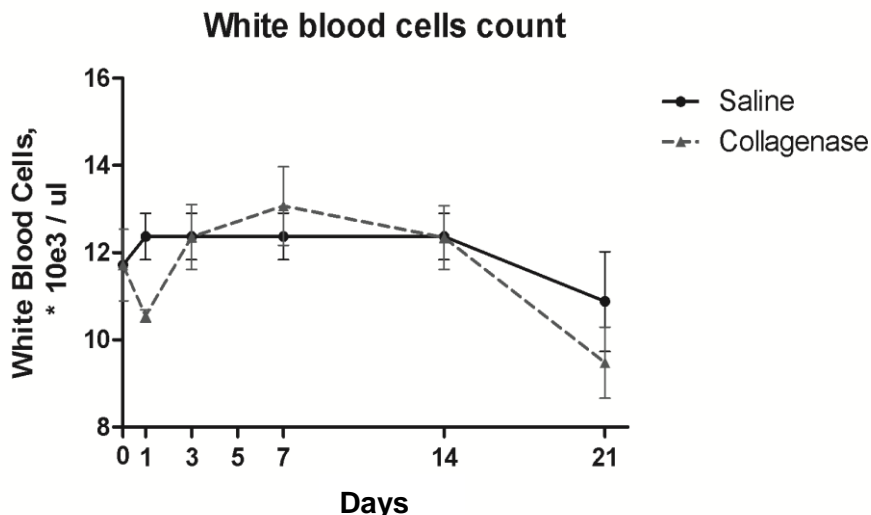


Fig. 3. White blood cells count over 21 days of experiment

The saline injection group showed a 5 % — increase on day 1 when compared to pre-operational data, which was lower than the one in collagenase injection group, with an eventual return to the state of pre-operational data by day 3 remaining at this level throughout the rest of experiment. Collagenase injection group showed

rapid 10 % — increase in peripheral blood polymorphonuclears number on day 1, further rapid decrease on day 3, which was lower than pre-operational level by 5 %, with further 10 % — increase on day 7 and subsequent decrease and return to the state of pre-operational data by day 14 and 21. The data are represented in Fig. 4.

### Peripheral blood polymorphonuclear cells count

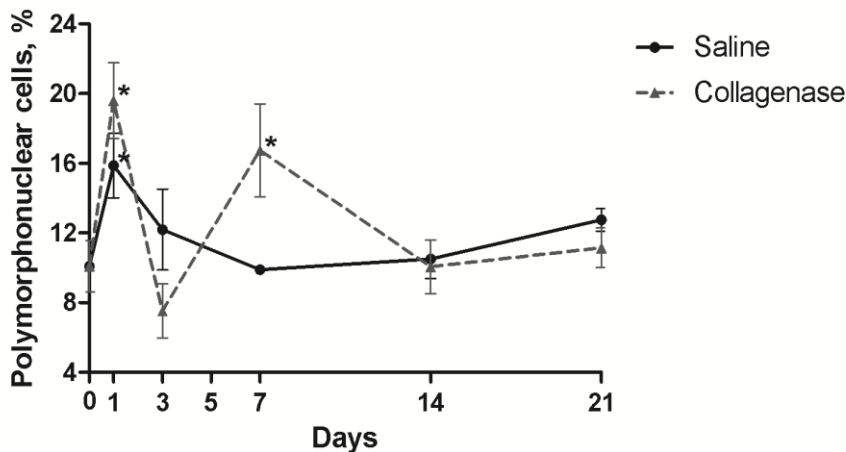


Fig. 4. Peripheral blood polymorphonuclear cells count over 21 days of experiment

The saline injection group indicated a small 2 % decrease on day 1, a 4 % increase on day 3, reaching the level of pre-operational data by day 7 with no further changes during the experiment. The collagenase injection group demonstrated a 6 % decrease in the number of peripheral blood lymphocytes on day 1, a pronounce and significant 12 % increase on day 3,

with subsequent decrease by day 7, which was below pre-operational level. On the 14<sup>th</sup> day of the experiment there was a small increase in the number of peripheral blood lymphocytes in the collagenase injection group by 5 % followed by a subsequent decrease and reaching the pre-operational data by day 21. The data are represented on Fig. 5.

### Peripheral blood mononuclear cells count

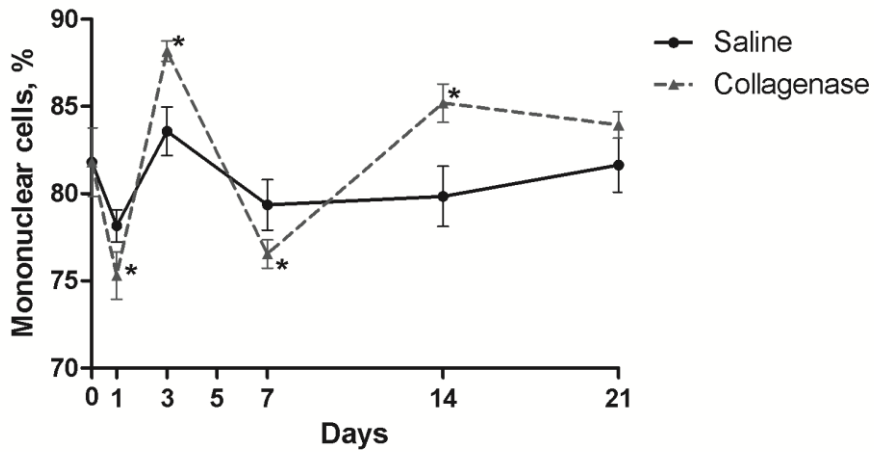


Fig. 5. Peripheral blood mononuclear cells count over 21 days of experiment

### Densitometric cell count

No polymorphonuclears were present in the region of injection throughout the experiment in the saline injection group. This was in stark contrast to the collagenase injection group which

demonstrated a significant 18-fold increase in the number of polymorphonuclears in the region of intracerebral hemorrhage on day 1. This increase, however, gradually decreased over days 3 and 5 reaching pre-operational data levels by day 7 and 14. The data are represented on Fig. 6.

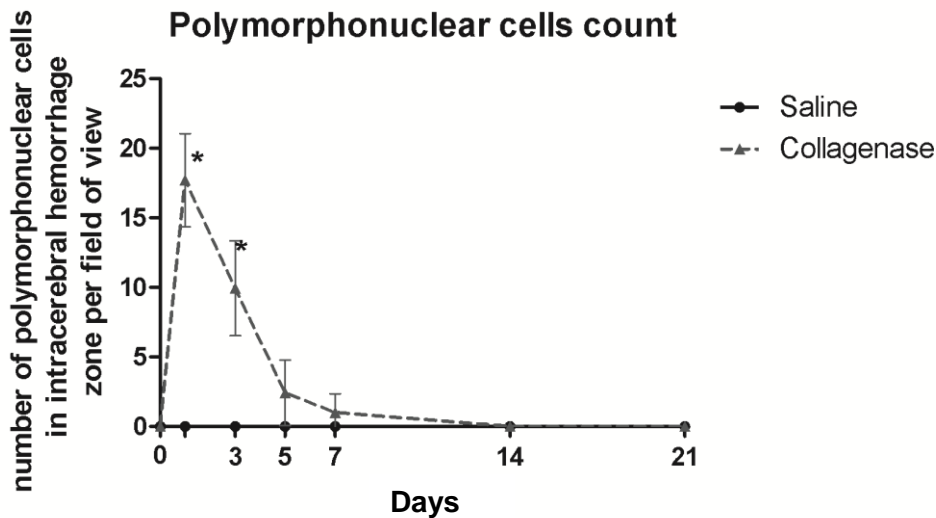


Fig. 6. Densitometric cell count analysis: number of polymorphonuclear cells in intracerebral hemorrhage zone per field of view

There was no difference in the number of microglial cells/macrophages compared to pre-operational data throughout the experiment in animals from the saline injection group. The collagenase injection group demonstrated a 20 — fold increase in the number of microglial cells/macrophages in the region of intracerebral hemorrhage on day 1, which was significantly higher than in saline injection

group. By the 3<sup>rd</sup> day of experiment a further 1,3 — fold increase in the number of microglial cells/macrophages in collagenase injection group was observed. However, this was followed by a gradual 1,75 — fold decrease on day 5, reaching the level of the saline injection group and pre-operational data by days 7 and 14. The data are represented on Fig. 7.



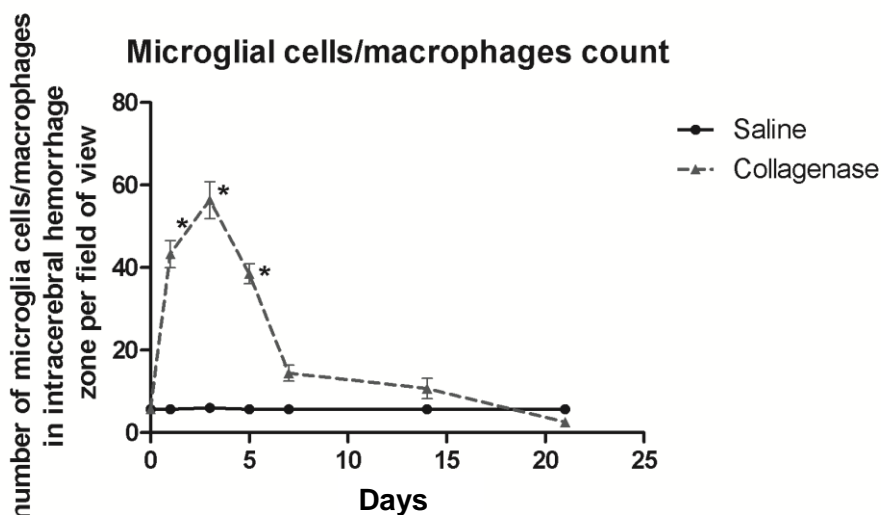


Fig. 7. Densitometric cell count analysis: number of microglia cells/macrophages in intracerebral hemorrhage zone per field of view

## DISCUSSION

Our experiments determined leukocyte changes in the blood and in the zone of hemorrhagic stroke and correlate them with changes associated with aseptic inflammation of any nature.

System level of inflammation possesses a pivotal role in inflammatory response. It mobilizes organism system regulations as a result to injury and organizes a reparative process with the best possible outcome. The main role in the system level of inflammation belongs to the general adaptation syndrome or stress-syndrome [37].

One of the most important factors of system level of inflammation is leukocyte reactions in peripheral blood [38, 39]. These reaction form cell pools that generate leukocyte infiltrations in zones of damage, which provide destruction and elimination of injured structures and their replacement with connective tissue [44].

Most biochemical factors of inflammation, such as transaminases, phosphatases, reactive stage proteins, leukotrienes, cytokines (TNF alpha in particular) are connected with leukocyte reactions in peripheral blood [41–43].

Leukocyte reactions are generally greater in microbial inflammation and smaller in aseptic inflammation [44–46]. During microbial inflammation, the leukocytosis factors are represented by the products of microorganisms' catabolism and lesion focus, in contrast to aseptic inflammation when leukocytosis factors are represented by products of lesion focus only.

In our research, the saline injection group did not demonstrate changes in WBC from pre-operational data. The collagenase injection group demonstrated a decrease in the number of WBC on day 1 followed by an increase peaking

on day 7 and subsequent reduction to the level of saline injection group and pre-operational data level. These changes of WBC in experimental animals subjected to collagenase injection meet a scheme of leukocyte changes in aseptic inflammation [47].

Leukocyte reaction during inflammation in experimental animals are mainly characterized with phase changes in quantity and activity of polymorphonuclears and lymphocytes [48–50], which is what we observed in the results of current paper.

By injecting saline, although there is no intracerebral bleeding, there is damage to the skull skin and bone integrity, to the brain tissue by needle insertion and pressurizing the tissue due to the liquid being injected, thus triggering an inflammatory response of the organism that was observed on a system level. This was demonstrated by an increase in peripheral blood polymorphonuclears on day 1 with further its stabilization by day 5 and a small increase in the number of peripheral blood lymphocytes on day 3 with further stabilization by day 5. Initial changes of leukocytes in the system level of saline injection group suggest adaptive mechanism of inflammation to any injury of the body, indicating an immediate response on the system level [25].

Polymorphonuclear reaction in peripheral blood possesses phase characteristics. Although changes in peripheral blood polymorphonuclears in collagenase injection group are similar to the ones in saline injection group on day 1, the rate is much more pronounced. In contrast to the saline injection group, when starting from day 1 we observed a decrease in the number of peripheral blood polymorphonuclears towards the level of pre-operational data, the level of polymorphonuclears in the collagenase injection

tion group demonstrated a significant decrease which was lower than in the pre-operational data on day 3 followed by a pronounced increase on day 7, which was stabilized to pre-operational data level only by day 14. A pronounced increase in the number of polymorphonuclears in peripheral blood on the first day of experimental hemorrhagic stroke may be explained with system reaction of the body to injury and stress and follows the processes that take place in aseptic inflammation [51]. A rapid decrease in the number of blood polymorphonuclears on day 3 in collagenase injection group can be explained by their consumption in zone of intracerebral hemorrhage, where the processes of destruction are under way [52], and by release of lymphocytes into the main stream [53]. Day 7 increase in the number of peripheral blood polymorphonuclears may be explained by large number of polymorphonuclears consumed with zone of intracerebral hemorrhage and thus the need to restore its numbers, and with their role in initiating the reparative processes [52].

Lymphocytic reaction in peripheral blood possesses phase characteristics as well. A rapid increase in their number on day 3 might develop from stimuli that come from a destruction zone and their decrease on day 5 might be explained by their consumption in zone of intracerebral hemorrhage. Further increased number of peripheral blood lymphocytes till the end of experiment correlates with patients' hemorrhagic stroke data and might be explained by change in their role from microglial cells/macrophages to the ones that provide a proliferative stage of inflammation of tissue replacement [54–57].

Changes observed in the number of blood leukocytes, phase changes of polymorphonuclears and lymphocytes in particular, in general correspond to the changes observed in human patients [24, 47, 58–62].

Being a physiological substance, saline injection did not result in any intracerebral hemorrhage in the hemisphere subjected to treatment. In contrast, collagenase injection resulted in a hematoma which occupied 30 % of the affected hemisphere. This is due to collagenase properties of disrupting a basal lamina of the vessels, thus contributing to the blood leak [63].

Saline injection did not affect the level of polymorphonuclears present in zone of needle insertion, nor any changes in the number of microglial cells/macrophages. In contrast, collagenase injection showed a rapid increase in the number of polymorphonuclears in zone of intracerebral hemorrhage, which peaked on day 1 and gradually decreased to the level of pre-

operational data by day 5 and 7. As for microglial cells/macrophages, collagenase injection group showed an increase in their number in the region of intracerebral hemorrhage with maximal peak on day 3 with subsequent gradual decrease and reaching the levels of pre-operational data.

An increased number of polymorphonuclears in the zone of intracerebral hemorrhage correlated with other authors, who indicated polymorphonuclear infiltration in other experimental models of hemorrhagic stroke to begin and be present in the zone of intracerebral hemorrhage within 12 hours post ictus [32, 64]. Polymorphonuclear infiltration within the zone of intracerebral hemorrhage in our experimental model correlated with the basis of aseptic inflammation whereby polymorphonuclear attraction into zone of injury with the purpose to destroy damaged tissues [35], with other inflammatory models of hemorrhagic stroke [32, 40] and human patients' data with hemorrhagic stroke [65, 66]. The destruction of damaged tissue in early stages of inflammation occurs via a variety of bioactive enzymes released from polymorphonuclears in the zone of injury, such as gelatinase, collagenase, glucuronidase, elastase, myeloperoxidase, phosphatase, etc. [67, 68, 69, 70, 71]. Polymorphonuclears activity and attraction is regulated via production of a various cytokines [72, 2], e. g. TNF-alpha has been shown to mediate apoptosis and burst of polymorphonuclears [42], produced by macrophages and various antibodies produced in body to control polymorphonuclears life span [73]. Barone and Feuerstein showed that peripherally derived cytokines can cross the blood-brain barrier [74], the permeability of which increases after intracerebral hemorrhage [75]. There is a strong link between polymorphonuclears in the early stage of inflammation to its next stage of microglia/macrophage infiltration and this was described by Atzeni et al., who demonstrated that polymorphonuclears are responsible for early activation of T- and B-lymphocytes [76].

An increase in the number of microglial cells/macrophages that was observed in our experimental model of hemorrhagic stroke, which peaked on day 3, is explained by demands of lesion focus, that is already undergoing the processes of destruction, elimination of damaged tissue, that agrees with basis of aseptic inflammation. It was shown that microglial cells/macrophages are engaged with the number of cytokines, which in our case are widely produced by polymorphonuclears and with products of catabolism in the injured zone, thus gaining a signal for their further activation and infiltration [77, 2]. Microglial cell/macrophages

changes correlated with human patients data suffering hemorrhagic stroke [78, 46] and work by other authors in their experimental models of hemorrhagic stroke [64, 79, 80] which indicated them to peak around 48 hours post ictus. Finishing their cleavage role, microglial cells/macrophages undergo apoptosis as a preparation for the next stage of inflammation. Bzowka et al. demonstrated that macrophages undergoing apoptosis change their cytokine production profile, indicating a downregulation of pro-inflammatory cytokines and upregulation of anti-inflammatory ones, leading to proliferation stimulation [81]. Apart from cytokines produced in microglial cells/macrophages, a variety of proteases released from those, such as cathepsins for example, contribute to tissue repair as well [82].

Further decreases in the number of polymorphonuclears and microglial cells/macrophages in the zone of intracerebral hemorrhage and their increase in peripheral blood that was observed on day 7 for polymorphonuclears and prolonged increase in the number of peripheral blood lymphocytes starting from day 14 suggest their involvement in the signalling and engagement process of recovery. Butterfield et al. demonstrated these

cells to be responsible and strongly connected to the reparative processes running in inflammation [52]. A strong connection between cell kinetics in zone of intracerebral hemorrhage and in peripheral blood suggests a strong link between system level with local level of inflammation.

## CONCLUSION

Hemorrhagic stroke should be considered one of the aseptic forms of inflammation as a response to intracerebral hemorrhage damage. The main role during these phenomena belongs to the leukocytes, which should be investigated in a combined study on the blood and hemorrhagic stroke zone levels. Dynamics of changes in blood leukocytes and leukocytes in the hemorrhagic stroke zone are synchronized by time. There is approx 48 hours delay in the peak levels between polymorphonuclear and mononuclear leukocytosis both in blood and hemorrhagic stroke zone.

If we consider hemorrhagic stroke as one of the forms of aseptic inflammation we can develop new approaches to its diagnosis and treatment and consider interventions into kinetics of blood and hemorrhagic stroke zone leukocytes.

## REFERENCE LIST

1. Frizzell J. P. Acute stroke : pathophysiology, diagnosis, and treatment / J. P. Frizzell // AACN.Clin.Issues. — 2005. — № 16 (4). — P. 421—440.
2. Wang J., Dore S. Inflammation after intracerebral hemorrhage / J. Wang, S. Dore // Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism. — 2007. — № 27 (5). — P. 894—908.
3. Worthley L. I., Holt A. W. Acute haemorrhagic stroke / L. I. Worthley, A. W. Holt // Crit Care Resusc. — 2000. — № 2 (3). — P. 209—219.
4. Badjatia N., Rosand J. Intracerebral hemorrhage / N. Badjatia, J. Rosand // Neurologist. — 2005. — № 11 (6). — P. 311—324.
5. Rincon F, Mayer SA. Clinical review : Critical care management of spontaneous intracerebral hemorrhage. Crit Care. — 2008. — № 12 (6). — P. 237.
6. Smith EE, Rosand J, Greenberg SM. Hemorrhagic stroke. Neuroimaging Clin.N.Am. — 2005. — № 15 (2). — P. 259—72, ix.
7. Gere J. Epidemiology of hemorrhagic strokes / [J. Gere, D. Minier, G. V. Osseby, G. Couvreur, T. Moreau, F. Ricolfi, M. Giroud] // Journal of Neuroradiology. — 2003. — № 30 (5). — P. 291—297.
8. Testai F. D., Aiyagari V. Acute hemorrhagic stroke pathophysiology and medical interventions : blood pressure control, management of anticoagulant-associated brain hemorrhage and general management principles / F. D. Testai, V. Aiyagari // Neurol.Clin. — 2008. — № 26 (4). — P. 963—985.
9. Bamford J. A Prospective-Study of Acute Cerebrovascular-Disease in the Community - the Oxfordshire Community Stroke Project 1981-86.2. Incidence, Case Fatality Rates and Overall Outcome at One Year of Cerebral Infarction, Primary Intracerebral and Subarachnoid Hemorrhage / J. Bamford, P. Sandercock, M. Dennis, J. Burn, C. Warlow // Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry. — 1990. — № 53 (1). — P. 16—22.
10. Lovelock C. E. Change in incidence and aetiology of intracerebral haemorrhage in Oxfordshire, UK, between 1981 and 2006 : a population-based study / C. E. Lovelock, A. J. Molyneux, P. M. Rothwell // Lancet Neurol. — 2007. — № 6 (6). — P. 487—493.
11. Santalucia P. Intracerebral hemorrhage : medical treatment / P. Santalucia // Neurol.Sci. — 2008. — № 29 Suppl 2. — S271—S273.
12. Guresir E. Subarachnoid hemorrhage and intracerebral hematoma : incidence, prognostic factors, and outcome / [E. Guresir, J. Beck, H. Vatter, M. Setzer, R. Gerlach, V. Seifert, A. Raabe] // Neurosurgery. — 2008. — № 63 (6). — P. 1088—1093.

13. Konatschnig T. Ten years' experience at a major stroke center / [T. Konatschnig, A. Knoll, A. Hug, W. Hacke, P. Ringleb] // *Nervenarzt*. — 2009. — № 80 (2). — P. 166—173.
14. Schepers V. P. Functional recovery differs between ischaemic and haemorrhagic stroke patients / V. P. Schepers, M. Ketelaar, A. J. Visser-Meily, J. W. de G. V. Twisk, E. Lindeman // *J. Rehabil. Med.* — 2008. — № 40 (6). — P. 487—489.
15. Wang D. Z., Talkad A. V. Treatment of intracerebral hemorrhage : what should we do now? / D. Z. Wang, A. V. Talkad // *Curr.Neurol.Neurosci.Rep.* — 2009. — № 9 (1). — P. 13—18.
16. He Y. Autophagy after experimental intracerebral hemorrhage / [Y. He, S. Wan, Y. Hua, R. F. Keep, G. Xi] // *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. — 2008. — № 28 (5). — P. 897—905.
17. MacLellan C. L. Skilled reaching impairments follow intrastriatal hemorrhagic stroke in rats / C. L. MacLellan, S. Gyawali, F. Colbourne // *Behavioural Brain Research*. — 2006. — № 175 (1). — P. 82—89.
18. Strbian D. Rodent models of hemorrhagic stroke / D. Strbian, A. Durukan, T. Tatlisumak // *Curr. Pharm. Des.* — 2008. — № 14 (4). — P. 352—358.
19. Wasserman J. K. Glial responses, neuron death and lesion resolution after intracerebral hemorrhage in young vs. aged rats / J. K. Wasserman, H. Yang, L. C. Schlichter // *European Journal of Neuroscience*. — 2008. — № 28 (7). — P. 1316—1328.
20. Xue M. Comparison of brain cell death and inflammatory reaction in three models of intracerebral hemorrhage in adult rats / M. Xue, M. R. Del Bigio // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* — 2003. — № 12 (3). — P. 152—159.
21. Bestue-Cardiel M. Leukocytes and primary intracerebral hemorrhage / [M. Bestue-Cardiel, J. Martin-Martinez, C. Iturriaga-Heras, J. R. ra-Callizo, A. Oliveros-Juste] // *Rev. Neurol.* — 1999. — № 29 (10). — P. 968—971.
22. Godoy-Torres D. A., Pineiro G. Inflammatory response in spontaneous intracerebral haemorrhage / [D. A. Godoy-Torres, G. Pineiro] // *Rev.Neurol.* — 2005. — № 40 (8). — P. 492—497.
23. Guo F. Q. Study of relationship between inflammatory response and apoptosis in perihematoma region in patients with intracerebral hemorrhage / F. Q. Guo, X. J. Li, L. Y. Chen, [et al.] // *Zhongguo Wei Zhong. Bing. Ji. Jiu. Yi. Xue.* — 2006. — № 18 (5). — P. 290—293.
24. Perera M. N. Inflammation following stroke / M. N. Perera, H. K. Ma, S. Arakawa, D. W. Howells, R. Markus, C. C. Rowe, G. A. Donnan // *Journal of Clinical Neuroscience*. — 2006. — № 13 (1). — P. 1—8.
25. Yoshimoto Y. Acute systemic inflammatory response syndrome in subarachnoid hemorrhage / Y. Yoshimoto, Y. Tanaka, K. Hoya // *Stroke*. — 2001. — № 32 (9). — P. 1989—1993.
26. Suzuki S. Acute leukocyte and temperature response in hypertensive intracerebral hemorrhage / [S. Suzuki, R. E. Kelley, B. K. Dandapani, Y. Reyes-Iglesias, W. D. Dietrich, R. C. Duncan] // *Stroke*. — 1995. — № 26 (6). — P. 1020—1023.
27. Andres R. H. Cell replacement therapy for intracerebral hemorrhage / [R. H. Andres, R. Guzman, A. D. Ducray, P. Mordasini, A. Gera, A. Barth, H. R. Widmer, G. K. Steinberg] // *Neurosurg.Focus.* — 2008. — № 24 (3–4). — E16.
28. Dziedzic T. Clinical significance of acute phase reaction in stroke patients / T. Dziedzic // *Front Biosci.* — 2008. — № 13. — P. 2922—2927.
29. Qu C. C. Diagnosis and treatment of chronic expanding intracerebral hematoma / [C. C. Qu, R. Yu, Z. G. Wang, S. J. Xu, G. M. Xu, Y. G. Liu, Q. L. Zhang] // *Zhonghua Yi. Xue. Za Zhi.* — 2008. — № 88 (11). — P. 746—748.
30. Silva Y. Molecular signatures of vascular injury are associated with early growth of intracerebral hemorrhage / [Y. Silva, R. Leira, J. Tejada, J. M. Lainez, J. Castillo, A. Davalos] // *Stroke* 2005. — № 36 (1). — P. 86—91.
31. Welsh P. Associations of proinflammatory cytokines with the risk of recurrent stroke / P. Welsh, G. D. Lowe, J. Chalmers, D. J. Campbell, A. Rumley, B. C. Neal, S. W. MacMahon, M. Woodward // *Stroke* 2008. — № 39 (8). — P. 2226—2230.
32. Gong C. Acute inflammatory reaction following experimental intracerebral hemorrhage in rat / C. Gong, J. T. Hoff, R. F. Keep // *Brain Research*. — 2000. — № 871 (1). — P. 57—65.
33. Hickenbottom S. L. Nuclear factor-kappaB and cell death after experimental intracerebral hemorrhage in rats / S. L. Hickenbottom, J. C. Grotta, R. Strong, L. A. Denner, J. Aronowski // *Stroke* 1999. — № 30 (11). — P. 2472—2477.
34. Wu J. Microglial activation and brain injury after intracerebral hemorrhage / J. Wu, S. Yang, G. Xi, S. Song, G. Fu, R. F. Keep, Y. Hua // *Acta Neurochir.Suppl.* — 2008. — № 105. — P. 59—65.
35. Xue M. Intracerebral injection of autologous whole blood in rats : time course of inflammation and cell death / M. Xue, M. R. Del Bigio // *Neurosci. Lett.* — 2000. — № 283 (3). — P. 230—232.
36. Rodrigues C. M. P. Tauroursodeoxycholic acid reduces apoptosis and protects against neurological injury after acute hemorrhagic stroke in rats / [C. M. P. Rodrigues, S. Sola, Z. H. Nan, R. E. Castro,

- P. S. Ribeiro, W. C. Low, C. J. Steer] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* — 2003. — № 100 (10). — P. 6087—6092.
37. Selye H., Fortier C. Adaptive reaction to stress / H. Selye, C. Fortier // *Psychosom. Med.* — 1950. — № 12 (3). — P. 149—157.
  38. Becker K. J. Inflammation and acute stroke / K. J. Becker // *Curr. Opin. Neurol.* — 1998. — № 11 (1). — P. 45—49.
  39. Kleinig T. J., Vink R. Suppression of inflammation in ischemic and hemorrhagic stroke : therapeutic options / T. J. Kleinig, R. Vink // *Curr. Opin. Neurol.* — 2009. — № 22 (3). — P. 294—301.
  40. Frangogiannis N. G. Targeting the inflammatory response in healing myocardial infarcts / N. G. Frangogiannis // *Curr. Med. Chem.* — 2006. — № 13 (16). — P. 1877—1893.
  41. Carlson N. G. IL-1 alpha, IL-1 beta, IL-6, and TNF-alpha impart neuroprotection to an excitotoxin through distinct pathways / N. G. Carlson, W. A. Wieggl, J. Chen, [et al.] // *J. Immunol.* — 1999. — № 163 (7). — P. 3963—3968.
  42. Otsuka Y. Inhibition of neutrophil migration by tumor necrosis factor. Ex vivo and in vivo studies in comparison with in vitro effect / Y. Otsuka, K. Nagano, K. Hori, J. Oh-ishi, H. Hayashi, N. Watanabe, Y. Niitsu // *J. Immunol.* — 1990. — № 145 (8). — P. 2639—2643.
  43. Zaremba J., Losy J. Cytokines in clinical and experimental ischemic stroke / J. Zaremba, J. Losy // *Neurol. Neurochir. Pol.* — 2004. — № 38 (1 Suppl 1). — P. S57—S62.
  44. Emsley H. C., Tyrrell P. J. Inflammation and infection in clinical stroke / H. C. Emsley, P. J. Tyrrell // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 2002. — № 22 (12). — P. 1399—1419.
  45. Nakai K. Brain abscess following intracerebral haemorrhage / K. Nakai, T. Yamamoto, S. Yasuda, A. Matsumura // *J. Clin. Neurosci.* — 2006. — № 13 (10). — P. 1047—1051.
  46. Wang J., Dore S. Inflammation after intracerebral hemorrhage / J. Wang, S. Dore // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 2007. — № 27 (5). — P. 894—908.
  47. Christensen H., Boysen G. C-reactive protein and white blood cell count increases in the first 24 hours after acute stroke / H. Christensen, G. Boysen // *Cerebrovasc. Dis.* — 2004. — № 18 (3). — P. 214—219.
  48. Kitahara M. Changes in peripheral lymphocytes count in unconscious patients treated at home with Japanese herbal medicines (Hozai) / M. Kitahara, S. Ishikawa, K. Hara, S. Kanno, F. Ogata, K. Naruo, A. Yaguchi // *Gan To Kagaku Ryoho.* — 2002. — № 29 Suppl 3. — P. 526—529.
  49. Rovlias A., Kotsou S. The blood leukocyte count and its prognostic significance in severe head injury / A. Rovlias, S. Kotsou // *Surg. Neurol.* — 2001. — № 55 (4). — P. 190—196.
  50. Xue M., Del Bigio M. R. Intracerebral injection of autologous whole blood in rats : time course of inflammation and cell death / M. Xue, M. R. Del Bigio // *Neurosci. Lett.* — 2000. — № 283 (3). — P. 230—232.
  51. Papassotiropou I. Severe aseptic inflammation caused by long distance running (246 km) does not increase procalcitonin / I. Papassotiropou, V. G. Alexiou, M. Tsironi, K. Skenderi, A. Spanos, M. E. Falagas // *Eur. J. Clin. Invest.* — 2008. — № 38 (4). — P. 276—279.
  52. Butterfield T. A. The dual roles of neutrophils and macrophages in inflammation : a critical balance between tissue damage and repair / T. A. Butterfield, T. M. Best, M. A. Merrick // *J. Athl. Train.* — 2006. — № 41 (4). — P. 457—465.
  53. Furze R. C., Rankin S. M. The role of the bone marrow in neutrophil clearance under homeostatic conditions in the mouse / R. C. Furze, S. M. Rankin // *FASEB J.* — 2008. — № 22 (9). — P. 3111—3119.
  54. Boyce D. E. The role of lymphocytes in human dermal wound healing / D. E. Boyce, W. D. Jones, F. Ruge, K. G. Harding, K. Moore // *British Journal of Dermatology.* — 2000. — № 143 (1). — P. 59—65.
  55. Farini A. T and B lymphocyte depletion has a marked effect on the fibrosis of dystrophic skeletal muscles in the scid/mdx mouse / A. Farini, M. Meregalli, M. Belicchi, M. Battistelli, [et al.] // *J. Pathol.* — 2007. — № 213 (2). — P. 229—238.
  56. Huaux F. Eosinophils and T lymphocytes possess distinct roles in bleomycin-induced lung injury and fibrosis / [F. Huaux, T. Liu, B. McGarry, M. Ullenbruch, Z. Xing, S. H. Phan] // *J. Immunol.* — 2003. — № 171 (10). — P. 5470—5481.
  57. Martin C. W., Muir I. F. K. The Role of Lymphocytes in Wound-Healing / C. W. Martin, I. F. K. Muir // *British Journal of Plastic Surgery.* — 1990. — № 43 (6). — P. 655—662.
  58. Christensen H., Boysen G. C-reactive protein and white blood cell count increases in the first 24 hours after acute stroke / H. Christensen, G. Boysen // *Cerebrovasc. Dis.* — 2004. — № 18 (3). — P. 214—219.
  59. Christensen H. Plasma cytokines in acute stroke / H. Christensen, G. Boysen, E. Christensen, H. H. Johannesen, K. Bendtzen // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* — 2002. — № 11 (2). — P. 72—79.
  60. Pedersen E. D. Systemic complement activation following human acute ischaemic stroke / E. D. Pedersen, U. Waje-Andreassen, C. A. Vedeler, G. Aamodt, T. E. Mollnes // *Clin. Exp. Immunol.* — 2004. — № 137 (1). — P. 117—122.

61. Suzuki S. Acute leukocyte and temperature response in hypertensive intracerebral hemorrhage / S. Suzuki, R. E. Kelley, B. K. Dandapani, Y. Reyes-Iglesias, W. D. Dietrich, R. C. Duncan // *Stroke*. — 1995. — № 26 (6). — P. 1020—1023.
62. Zaremba J., Losy J. The levels of TNF-alpha in cerebrospinal fluid and serum do not correlate with the counts of the white blood cells in acute phase of ischaemic stroke / J. Zaremba, J. Losy // *Folia Morphol. (Warsz.)*. — 2001. — № 60 (2). — P. 91—97.
63. Rosenberg G. A., Navratil M. Metalloproteinase inhibition blocks edema in intracerebral hemorrhage in the rat / G. A. Rosenberg, M. Navratil // *Neurology*. — 1997. — № 48 (4). — P. 921—926.
64. Del Bigio M. R. Experimental intracerebral hemorrhage in rats. Magnetic resonance imaging and histopathological correlates / M. R. Del Bigio, H. J. Yan, R. Buist, J. Peeling // *Stroke*. — 1996. — № 27 (12). — P. 2312—2319.
65. MacKenzie J. M., Clayton J. A. Early cellular events in the penumbra of human spontaneous intracerebral hemorrhage / J. M. MacKenzie, J. A. Clayton // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* — 1999. — № 8 (1). — P. 1—8.
66. Mena H. Human cerebral infarct : a proposed histopathologic classification based on 137 cases / H. Mena, D. Cadavid, E. J. Rushing // *Acta Neuropathol.* — 2004. — № 108 (6). — P. 524—530.
67. Castle A. G. Properties of p-nitrophenyl phosphatase activity from porcine neutrophils / A. G. Castle, A. Ling, R. Chibber // *Int. J. Biochem.* — 1984. — № 16 (4). — P. 411—416.
68. Chevrier I. Myeloperoxidase genetic polymorphisms modulate human neutrophil enzyme activity : genetic determinants for atherosclerosis? / [I. Chevrier, D. A. Tregouet, S. Massonnet-Castel, P. Beaune, M. A. Lorient] // *Atherosclerosis*. — 2006. — № 188 (1). — P. 150—154.
69. Kettle A. J., Winterbourn C. C. A kinetic analysis of the catalase activity of myeloperoxidase / A. J. Kettle, C. C. Winterbourn // *Biochemistry*. — 2001. — № 40 (34). — P. 10204—10212.
70. Sopata I. Neutrophil enzyme activities in carrageenan-induced inflammation in rats / I. Sopata, E. Wojtecka-Lukasik, J. Wize, S. Maslinski // *Agents Actions*. — 1989. — № 28 (1–2). — P. 89—92.
71. Turner R. Neutrophil enzyme activities in rheumatoid inflammation / R. Turner, M. Martin, J. Schroff, W. Treadway, L. DeChatelet // *Inflammation*. — 1979. — № 3 (3). — P. 319—327.
72. Takizawa T. Inflammatory cytokine cascade released by leukocytes in cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage / [T. Takizawa, T. Tada, K. Kitazawa, Y. Tanaka, K. Hongo, M. Kameko, K. I. Uemura] // *Neurol. Res.* — 2001. — № 23 (7). — P. 724—730.
73. Chitnis D. Inhibition of apoptosis in polymorphonuclear neutrophils from burn patients / [D. Chitnis, C. Dickerson, A. M. Munster, R. A. Winchurch] // *J. Leukoc. Biol.* — 1996. — № 59 (6). — P. 835—839.
74. Barone F. C., Feuerstein G. Z. Inflammatory mediators and stroke : new opportunities for novel therapeutics / F. C. Barone, G. Z. Feuerstein // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 1999. — № 19 (8). — P. 819—834.
75. Lampl Y. Prognostic significance of blood brain barrier permeability in acute hemorrhagic stroke / [Y. Lampl, O. Shmuilovich, J. Lockman, M. Sadeh, M. Lorberboym] // *Cerebrovasc. Dis.* — 2005. — № 20 (6). — P. 433—437.
76. Atzeni F. Induction of CD69 activation molecule on human neutrophils by GM-CSF, IFN-gamma, and IFN-alpha / [F. Atzeni, M. Schena, A. M. Ongari, M. Carrabba, P. Bonara, F. Minonzio, F. Capsoni] // *Cell Immunol.* — 2002. — № 220 (1). — P. 20—29.
77. Hanisch U. K. Microglia as a source and target of cytokines / U. K. Hanisch // *Glia*. — 2002. — № 40 (2). — P. 140—155.
78. Skinner R. Psychoneuroimmunology of stroke / R. Skinner, R. Georgiou, P. Thornton, N. Rothwell // *Neurol. Clin.* — 2006. — № 24 (3). — P. 561—583.
79. Kowianski P. Evolution of microglial and astroglial response during experimental intracerebral haemorrhage in the rat / P. Kowianski, Z. Karwacki, J. Dziewiatkowski, [et al.] // *Folia Neuropathologica*. — 2003. — № 41 (3). — P. 123—130.
80. Power C. Intracerebral hemorrhage induces macrophage activation and matrix metalloproteinases / C. Power, S. Henry, M. R. Del Bigio, P. H. Larsen [et al.] // *Annals of Neurology* 2003. — № 53 (6). — P. 731—742.
81. Bzowska M. Increased IL-10 production during spontaneous apoptosis of monocytes / M. Bzowska, K. Guzik, K. Barczyk, M. Ernst, H. D. Flad, J. Pryjma // *Eur. J. Immunol.* — 2002. — № 32 (7). — P. 2011—2020.
82. Wang J., Tsirka S. E. Contribution of extracellular proteolysis and microglia to intracerebral hemorrhage / J. Wang, S. E. Tsirka // *Neurocritical Care*. — 2005. — № 3 (1). — P. 77—85.

## Клінічні дослідження

УДК: 616.9-084-085.371

### ЦИТОКІНОВА РЕАКЦІЯ ОРГАНІЗМУ У ПОСТВАКЦИНАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ

*А. Ю. Волянський*

ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова НАМН України», м. Харків, Україна

Виявлено, що за імунізації вакциною будь-якого типу (бактеріальною, вірусною, молекулярною або корпускулярною, комплексною або монопрепаратом) формування напруженого довготривалого вакцинального імунітету супроводжується підвищеною продукцією та вмістом у сироватці крові пацієнтів у перший поствакцинальний місяць основних імунорегуляторних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-15, ІЛ-21), які є важливими факторами активації лімфоцитів, кооперативної взаємодії між клітинами, що подають антиген, Т- та В-клітинами, визрівання В-лімфоцитів та формування клітин імунологічної пам'яті.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** вакцинальний імунітет, продукція цитокінів

### ЦИТОКИНОВАЯ РЕАКЦИЯ ОРГАНИЗМА В ПОСТВАКЦИНАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

*А. Ю. Волянский*

ГУ «Институт микробиологии и иммунологии имени И. И. Мечникова НАМН Украины», г. Харьков, Украина

Обнаружено, что при иммунизации вакциной любого типа (бактериальной, вирусной, молекулярной или корпускулярной, комплексной или монопрепаратом) формирование напряженного продолжительного вакцинального иммунитета сопровождается повышенной продукцией и содержанием в сыворотке крови пациентов во время первого поствакцинального месяца основных иммунорегуляторных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-15, ИЛ-21), являющихся важными факторами активации, кооперативного взаимодействия антигенпредставляющих клеток, Т- и В-лимфоцитов, созревания В-лимфоцитов и формирования клеток иммунологической памяти.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** вакцинальный иммунитет, продукция цитокинов

### THE ORGANISM CYTOKINIC REACTION IN POSTVACCINAL PERIOD

*A. Yu. Volyanskiy*

State establishment «I. I. Mechnycov Institute of Microbiology and Immunology of National Academy of Medical Science of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

The formation of strained and long immunity associated with high production and maintenance of the primary immunoregulatory cytokines (IL1, IL-2, IL-15, IL-21) in blood serum of patients in the first month later on immunization by any vaccine type (bacterial, viral, molecular or corpuscular, complex or monovaccine) as was founded. This cytokines are important factors of the activation, co-operative interaction between antigen-presenting cells, T- and B-lymphocytes, B-lymphocytes maturation and formation of immunologic memory cells.

**KEY WORDS:** vaccinal immunity, cytokinic production

На теперішній час захворюваність і смертність від інфекційних та неінфекційних хронічних соматичних хвороб у світі потребує постійного удосконалення вакцинопрофілактики. Це диктується неухильним зростанням числа захворювань у щеплених,

підвищенням частоти дитячих інфекцій у осіб, старших за 18 років, збільшенням числа ускладнень після перенесених захворювань, швидким згасанням вакцинального імунітету з віком, проблематичністю створення напруженого імунітету у літніх осіб.

Ефективна боротьба з інфекціями потребує не тільки документального 95 %-го охоплення вакцинацією, але і фактичного досягнення захищеності від інфекцій більше 95 % населення, оскільки слабкий імунітет і вразливість до інфекційних захворювань створює нішу для циркуляції збудників і слугує джерелом розвитку епідемій та пандемій [1, 2].

У зв'язку з цим особливої актуальності набуває питання підвищення ефективності вакцинопрофілактики, що має бути досягнуто шляхом конструювання високоімунногенних та нереактогенних багатокомпонентних вакцинних препаратів, а також примусового включення імунних регуляторних механізмів у формування повноцінного довготривалого поствакцинального імунітету. На шляху його вирішення уявляється важливим вивчення поствакцинального процесу, який охоплює всі регуляторні системи організму, а також характеру імунних перебудов у поствакцинальному періоді в залежності від компонентності та властивостей антигенів вакцинних препаратів.

Виходячи з цього, *метою* даного дослідження було встановлення зв'язку між рівнем поствакцинальних антитіл (АТ), тривалістю їх перебування у крові та цитокиновою реакцією організму при щепленнях різними типами вакцин.

Робота виконана в рамках науково-дослідних робіт ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова НАМН України» «Дослідження впливу функціональних порушень тиреоїдного статусу організму на антитілогенез за умов вакцинації в експерименті», № держреєстрації 0105U001109, та «Взаємозв'язок імунногенності актуальних протигрипозних вакцин з особливостями їх нуклеопротеїдного складу», № держреєстрації 0110U001418.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Об'єктом дослідження була сироватка крові 4-х основних груп пацієнтів, імунованих різними типами вакцин: дифтерійно-правцевим анатоксином (АДП) (18-річні підлітки, щеплені раніше за віком — 40 осіб), вакциною проти кору (діти віком 6 років, щеплені раніше віком 12 місяців — 46 осіб), протистафілококовою вакциною (молоді люди віком 20–24 років — 50 осіб), грипозною вакциною «Інфлювак» в період епідемічного підйому захворюваності на грип (вересень-жовтень) (молоді люди віком 20–25 років — 100 осіб). Всі пацієнти були включені до протоколу досліджень поствакцинальних реакцій і ускладнень після щеплень не мали.

Вивчення вмісту специфічних АТ у сироватці крові вакцинованих пацієнтів проводилося за 1 міс., 6 міс. та 1 рік після введення препаратів. Дослідження вмісту цитокинів у сироватці крові щеплених пацієнтів здійснювалося через 7 днів, 1 міс., 3 міс. та 1 рік після вакцинації.

Рівень напруженості протидифтерійного та протиправцевого імунітету визначався в РПГА з використанням еритроцитарних діагностикумів (дифтерійного та правцевого) антигенних рідких (АТВТ «Біомед» імені І. І. Мечникова, Москва, Росія). Захисним для дифтерії вважався титр 1:40 (при активності діагностикуму 1:3200) і вищий, для правця — 1:20 (при активності діагностикуму 1:1280) і вищий. Рівень напруженості протикорового імунітету визначався за допомогою твердофазного ІФА з використанням тест-систем «Векто-корь-IgG-стрип» (с. Кольцове Новосибірської обл., Росія) та НДІЕМ ім. Пастера (СПб, Росія). Титр антистафілококових антитіл вивчали в РПГА згідно з інструкцією до набору.

Рівень протигрипозних АТ до гемаглютиніну вірусу А (H1N1) визначали у РГГА (реакції гальмування гемаглютинації) [3]. Титр антитіл до вірусів грипу А (H3N2) та В не визначали, оскільки у більшості досліджуваних осіб (73 та 86 % відповідно) він до вакцинації визначався у захисних кількостях — > 1:40. Питома вага осіб, які до вакцинації мали АТ до вірусу грипу А (H1N1) у захисному титрі (1:40), становила 21 %.

З метою видалення неспецифічних інгібіторів гемаглютинації, які можуть міститися у досліджуваних сироватках, перед здійсненням аналізу всі зразки оброблялися нейрамінідазою холерних вібріонів, що, не впливаючи на специфічні антитіла, руйнує інгібітори гемаглютинації до вірусів А у сироватках людини і тварин.

Після видалення неспецифічних інгібіторів готували двократні розведення сироваток у ямках плексигласового планшету, починаючи з 1:10 до 1:640 і вище в об'ємі 0,2 мл. До кожного розведення сироватки додавали 0,2 мл робочої дози антигену (4 АО). Суміш перемішували у шейкері при кімнатній температурі і залишали при  $T = 20 \pm 2^\circ\text{C}$  на 30 хв., потім у кожну ямку додавали 0,4 мл 1 % суспензії курячих еритроцитів. Суміш повторно перемішували у шейкері, залишали при  $T = 20 \pm 2^\circ\text{C}$  на 40–45 хв. (до осідання еритроцитів у контролі), після чого проводили урахування результатів реакції. За наявності специфічних антитіл у сироватці спостерігалася затримка аглютинації еритроцитів. За титр сироватки брали граничне розведення, що викликало повну затримку гемаглютинації.



Затримка гемаглютинації свідчить про відповідність типу антигену і взятої сироватки; відсутність затримки гемаглютинації свідчить про невідповідність типу взятої сироватки. Препарат враховували як специфічний, якщо він не реагував в РГГА з гетерологічною сироваткою.

Концентрацію ІЛ-1<sub>β</sub>, ІЛ-2, ІЛ-10, ІЛ-15, ІЛ-21, ТФР<sub>β</sub> та ІНФ<sub>γ</sub> у зазначені терміни після вакцинації вивчали методом твердофазового ІФА, використовуючи набори ЗАТ «Вектор-Бест» (с. Кольцове Новосибірської обл., Росія) та ТОВ «Альвекс» (Харків, Україна). Результати ІФА оцінювали за допомогою фотометру «Stat Fax 303+» (США).

Для аналізу одержаних даних використано математичні методи оцінки, за допомогою яких з визначеною імовірністю зроблено

висновки відповідно параметрам розподілу; для визначення розходження між середніми значеннями використовували параметричний t-критерій Стьюдента та непараметричний T-критерій Вілкоксона. Перевірка знайдених розходжень проводилася на рівні значимості  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Після вакцинації АДП та вакциною проти кору у всіх щеплених пацієнтів спостерігався захисний титр антитоксичних протидифтерійних та протиправцевих антитіл, а також протикорових антитіл протягом року (табл. 1, 2). Слід зазначити, що за 1 рік у всіх вакцинованих титри антитіл зберігалися на рівні, що визначався в них за 1 місяць після щеплення зазначеними вакцинами.

Таблиця 1

**Титр протидифтерійних та протиправцевих антиоксинів у 18-річних пацієнтів, що щеплені АДП, протягом 1 року після імунізації (n = 40)**

Терміни після імунізації	Кількість пацієнтів з титром протидифтерійних АТ							
	1:10	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640	1:1280 і більше
1 міс.	–	–	–	–	–	–	3 (7,5 %)	37 (92,5 %)
6 міс.	–	–	–	–	–	–	3 (7,5 %)	37 (92,5 %)
1 рік	–	–	–	–	–	2 (5 %)	3 (7,5 %)	35 (87,5 %)
Терміни після імунізації	Кількість пацієнтів з титром протиправцевих АТ							
	1:10	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640	1:1280 і більше
1 міс.	–	–	–	–	–	–	1 (2,5 %)	39 (97,5 %)
6 міс.	–	–	–	–	–	–	1 (2,5 %)	39 (97,5 %)
1 рік	–	–	–	–	–	1 (2,5 %)	2 (5 %)	37 (92,5 %)

Таблиця 2

**Концентрація специфічних антитіл у 6-річних пацієнтів, що щеплені протикоровою вакциною, протягом 1 року після імунізації (n = 46)**

Терміни після імунізації	Кількість пацієнтів з титром протикорових АТ (МО/мл)						
	< 0,20	0,21–0,30	0,31–0,40	0,41–0,50	0,51–0,60	0,61–0,80	0,81–1,0 і більше
1 міс.	–	–	1	3 (6,5 %)	7 (15,2 %)	20 (45,6 %)	15 (32,6 %)
6 міс.	–	–	1	3 (6,5 %)	7 (15,2 %)	20 (45,6 %)	15 (32,6 %)
1 рік	–	1	3 (2,1 %)	3 (6,5 %)	6 (13,0 %)	22 (50,0 %)	11 (28,2 %)

Дослідження титру протикорових антитіл у попередньо щеплених за графіком дітей віком 12–14 років м. Харкова (досліджено 360 сироваток) виявило у 89,2 % з них антитіла у захисних титрах (0,20 МО/мл і більше) (табл. 3). У 10,8 % таких пацієнтів титр протикорових антитіл був меншим від 0,20 МО/мл.

Вивчення титру протидифтерійних та протиправцевих антитіл у популяції обстежених віком 24–25 років (досліджено 400 сироваток), раніше щеплених за календарем, виявило, що відповідно у 84,0 та 96,0 % з них специфічні антитіла присутні у захисних

кількостях (протидифтерійні — > 1:40, протиправцеві — > 1:20).

Через 1 місяць після вакцинації препаратом «Інфлювак» захисний титр АТ (1:40 та вищий) до вірусу А (H1N1) реєструвався у 86 % пацієнтів (табл. 3). До вакцинації такий рівень специфічних АТ було виявлено у 21 людини. Кратність підвищення титру склала більше, ніж у 10 разів. Через 6 міс. захисний титр АТ зберігався у 70 % імунізованих, через 1 рік — у 20 %; у 17 чоловік — 1:40, у 7 чоловік — 1:80. У 80 зі 100 імунізованих пацієнтів значення титрів були нижчими, ніж 1:40, у 36 — 1:10 і менші, у 44 — 1:20.

Таблиця 3

**Титр протигрипозних антитіл до А(Н1N1) у пацієнтів, що щеплені вакциною «Інфлювак»,  
протягом 1 року після імунізації (n = 100)**

Терміни імунізації	Кількість пацієнтів з титром протигрипозних АТ (абс. ч., %)							
	1:10 і менше	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640	1:1280 і більше
До вакцинації	43	36	16	5	0	0	0	0
1 міс. після вакцинації	6	8	13	21	28	15	8	1
6 міс. після вакцинації	10	20	31	27	9	3	0	0
1 рік після вакцинації	36	44	17	3	0	0	0	0

Одноразова вакцинація стафілококовою вакциною приводила до виробки специфічних АТ у всіх імунізованих осіб (50 чоловік) (табл. 4). У 80 % пацієнтів за 1 міс. спостерігалось 10-разове збільшення у сироватці крові кількості АТ порівняно з вихідним рівнем, у 12 % відбувалося 4-разове збільшення, у 8 % — 15-разове підвищення титру АТ за 6 міс. У всіх

пацієнтів спостерігалось зниження титру специфічних протистафілококових АТ. За 1 рік в основній 2-й групі пацієнтів титр АТ знизився у 6,1 разів. У 6 чоловік з низьким титром АТ після вакцинації за 1 рік він практично повертався до вихідних значень, у осіб з високим титром АТ за 1 рік він залишався найвищим серед усіх імунізованих.

Таблиця 4

**Концентрація протистафілококових АТ (МО/мл) протягом 1 року у 20–24-річних пацієнтів  
після імунізації стафілококовою вакциною (n = 50) (M ± m)**

Групи щеплених	Кількість щеплених	До імунізації	Терміни після імунізації		
			1 міс.	6 міс.	1 рік
1	6	0,57 ± 0,06	2,3 ± 0,3	1,9 ± 0,2	0,7 ± 0,08
2	40	0,75 ± 0,08	7,4 ± 0,8	5,1 ± 0,6	1,2 ± 0,1
3	4	0,83 ± 0,08	13,1 ± 1,4	10,6 ± 1,1	1,6 ± 0,2

*Примітка:* всі пацієнти, імунізовані стафілококовою вакциною, були поділені на групи у відповідності до сили реакції на щеплення і рівня АТ у сироватці крові.

Отримані дані вказують на те, що на вакцинацію АДП та протикоровою вакциною формується напружений і тривалий імунітет. Більше ніж у 90 % імунізованих осіб він зберігається протягом низки років (6 років). На грипозну та стафілококову вакцини виробляється короткочасний та менш напружений імунітет. Через 1 рік у переважній більшості імунізованих осіб антитіла у захисних титрах не визначаються (за нашими спостереженнями, у 80 % імунізованих проти грипу та у 88 % — стафілококовою вакциною).

Було встановлено, що імунізація АДП стимулює продукцію ІЛ-1<sub>β</sub>, ІЛ-2, ІЛ-10, ІЛ-15, ІЛ-21 та підвищує вміст цих цитокінів у сироватці крові у поствакцинальному періоді. При цьому вміст ІНФ<sub>γ</sub> та ТФР<sub>β</sub> у всі строки спостереження суттєво не змінювався. Підвищення рівня цитокінів у сироватці крові мало транзиторний характер і було найбільшим у перший місяць після імунізації. Найбільший підйом реєструвався на 7-у добу імунізації, що, очевидно, відображує напруженість імунної відповіді у цей період і важливість клітинної активації та

клітинних взаємодій через цитокіни. Серед вивчених цитокінів у перший поствакцинальний місяць найбільший підйом було відмічено: щодо ІЛ-1<sub>β</sub> — на 7-у добу у 7,5 разів та через 1 міс. — у 5,7 разів; щодо ІЛ-2 — у 4,0 та 4,3 разів відповідно (табл. 5).

Привертає увагу той факт, що зростання концентрації прозапального цитокіну ІЛ-1<sub>β</sub> супроводжувався зростанням вмісту проти-запального цитокіну ІЛ-10. Як витікає з наведених даних, приріст вмісту ІЛ-1<sub>β</sub> був вагомим, ніж ІЛ-10. На 7-у добу кількість ІЛ-1<sub>β</sub> збільшувалася у 7,5 разів, ІЛ-10 — у 1,9 разів. Через 1 міс вміст ІЛ-1<sub>β</sub> у сироватці крові перевищував рівень до імунізації у 5,7 разів, ІЛ-10 — у 1,4 разів.

Збільшення концентрації у сироватці крові ІЛ-21, на відміну від інших інтерлейкінів, спостерігалось через 1 міс після імунізації і залишалося підвищеним і через 3 міс. Концентрація ІЛ-2, ІЛ-15, ІЛ-21 реєструвалася вищою за їх вміст до вакцинації і через 3 міс, при цьому вміст ІЛ-1<sub>β</sub> та ІЛ-10 на цей строк повертався до значень норми.

За імунізації коровою вакциною спостерігалася динаміка зростання у сироватці

Таблиця 5

## Вміст цитокінів в сироватці крові пацієнтів в різні терміни після вакцинації АДП (М ± m)

Цитокіни, пг/мл	До вакцинації	Термін після вакцинації			
		7 діб	1 міс.	3 міс.	1 рік
ІЛ-1 $\beta$	1,8 ± 0,20	13,6 ± 1,65*	10,3 ± 1,36*	2,2 ± 0,23	1,8 ± 0,20
ІЛ-2	2,4 ± 0,23	9,7 ± 1,21*	10,5 ± 1,13*	3,7 ± 0,51*	2,4 ± 0,21
ІЛ-10	8,1 ± 0,92	15,6 ± 1,7*	11,9 ± 1,4*	10,1 ± 1,2	8,1 ± 0,9
ІЛ-15	3,6 ± 0,32	12,9 ± 1,24*	13,6 ± 1,41*	4,5 ± 0,5*	3,7 ± 0,36
ІЛ-21	2,1 ± 0,22	2,2 ± 0,22	8,5 ± 0,84*	4,4 ± 0,73*	2,4 ± 0,22
ТФР $\beta$	1,7 ± 0,20	2,1 ± 0,22	1,9 ± 0,20	1,7 ± 0,20	1,7 ± 0,20
ІНФ $\gamma$	9,8 ± 1,21	10,1 ± 1,22	10,7 ± 1,22	10,5 ± 1,22	9,8 ± 1,21

Примітка:

\* —  $p < 0,05$  між значеннями вмісту цитокінів до та після вакцинації.

крові концентрації інтерлейкінів ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-2, ІЛ-10, ІЛ-15, ІЛ-21 подібна до тої, що була за імунізації АДП. На відміну від пацієнтів, імунізованих АДП-вакциною, імунізація вакциною проти кору викликала у перший

місяць підйом концентрації ІНФ $\gamma$  (табл. 6). У цих пацієнтів, як і у імунізованих АДП, показники цитокінового статусу через 1 рік після вакцинації мали вихідні довакцинальні значення.

Таблиця 6

## Вміст цитокінів у сироватці крові пацієнтів в різні терміни після імунізації протикоровою вакциною (М ± m)

Цитокіни, пг/мл	До вакцинації	Термін після вакцинації			
		7 діб	1 міс.	3 міс.	1 рік
ІЛ-1 $\beta$	1,9 ± 0,21	15,4 ± 1,8*	9,2 ± 1,1*	2,4 ± 0,30	1,9 ± 0,20
ІЛ-2	2,1 ± 0,23	7,2 ± 0,85*	10,4 ± 1,2*	3,0 ± 0,51*	2,3 ± 0,23
ІЛ-10	7,6 ± 0,83	14,1 ± 1,73*	12,0 ± 1,24*	8,4 ± 0,93	7,7 ± 0,84
ІЛ-15	3,1 ± 0,33	12,4 ± 1,17*	14,3 ± 1,56*	5,1 ± 0,91*	3,8 ± 0,38
ІЛ-21	2,0 ± 0,22	2,4 ± 0,23	8,0 ± 1,12*	4,4 ± 0,64*	2,4 ± 0,22
ТФР $\beta$	1,8 ± 0,21	1,8 ± 0,21	1,9 ± 0,21	1,8 ± 0,21	1,8 ± 0,21
ІНФ $\gamma$	9,7 ± 1,03	11,8 ± 1,33*	11,9 ± 1,10*	10,3 ± 1,01	9,8 ± 1,03

Примітка:

\* —  $p < 0,05$  між значеннями вмісту цитокінів до та після вакцинації.

За імунізації вакциною «Інфлювак» цитокінова реакція осіб з високою продукцією АТ (2 група) та осіб зі слабкою виробкою АТ (1 група) була відмінною — у осіб 1-ої групи вона була значно слабшою, ніж у осіб 2-ої групи. На 7-у добу після імунізації зростання концентрації ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-2, ІЛ-10, ІЛ-15 у осіб 1-ої групи складало відповідно: 5,2; 1,6; 1,3; 2,7 разів, у пацієнтів 2-ої групи — 6,8; 2,4; 1,4; 5,0 разів відповідно. Через 1 міс. у осіб 2-ої групи концентрація даних цитокінів залишалася вищою від рівня до імунізації, тоді як у осіб 1-ої групи вона достовірно не розрізнялася. Через 3 міс. у осіб 1-ої та 2-ої груп, імунізованих вакциною «Інфлювак», рівень зазначених цитокінів дорівнював нормі (табл. 7).

У осіб 2-ої групи, імунізованих вакциною «Інфлювак», які демонстрували високу продукцію АТ, у перший місяць після вакцинації спостерігався менший підйом концентрації у сироватці крові ІЛ-2, ІЛ-15 та ІЛ-21, які відіграють важливу роль у формуванні імунної

пам'яті, порівняно з показниками пацієнтів, імунізованих АДП та коровою вакцинами. У осіб 1-ої групи із слабкою продукцією АТ, на відміну від пацієнтів 2-ої групи, імунізація яких приводила до виробки АТ у захисних титрах, у жоден з вивчених часових інтервалів не спостерігалось достовірного підвищення ІЛ-21 (табл. 7).

Імунізація вакциною «Інфлювак» у осіб 2-ої групи, на відміну від осіб 1-ої групи, приводила до підвищення через 1 міс вмісту ІНФ $\gamma$  у сироватці крові.

Цитокінова реакція на імунізацію стафілококовою вакциною була подібною до тієї, що спостерігалася на імунізацію вакциною «Інфлювак» (табл. 7, 8).

Відомо, що цитокіни відіграють вельми важливу роль у розвитку гуморальних і клітинних імунних реакцій та формуванні клітин пам'яті. Під їх впливом відбуваються процеси гемопоезу та лімфоцитопоезу, вони беруть участь у підтриманні пулу антиген-реактивних лімфоцитів, контролюють та

Таблиця 7

**Вміст цитокінів у сироватці крові пацієнтів в різні терміни після імунізації вакциною «Інфлювак» (M ± m)**

Цитокіни, пг/мл	Групи	До вакцинації	Термін після вакцинації			
			7 діб	1 міс.	3 міс.	1 рік
ІЛ-1β	1	1,8 ± 0,32	9,4 ± 1,07*	2,5 ± 0,38	1,9 ± 0,33	1,8 ± 0,32
	2	1,8 ± 0,41	12,3 ± 1,37***	6,1 ± 4,7***	2,2 ± 0,42	1,9 ± 0,41
ІЛ-2	1	2,3 ± 0,32	3,8 ± 0,43*	3,0 ± 0,40	2,3 ± 0,33	2,3 ± 0,32
	2	2,3 ± 0,43	4,7 ± 0,57***	6,3 ± 0,72***	2,8 ± 0,34	2,3 ± 0,42
ІЛ-10	1	8,0 ± 1,09	10,8 ± 1,13*	9,1 ± 1,36	8,1 ± 1,09	8,0 ± 1,09
	2	8,0 ± 1,51	11,6 ± 1,16*	8,6 ± 2,03	8,3 ± 0,54	8,0 ± 1,51
ІЛ-15	1	3,4 ± 0,31	9,4 ± 0,93*	4,1 ± 0,51	3,6 ± 0,31	3,6 ± 0,31
	2	3,5 ± 0,62	10,4 ± 1,05*	11,5 ± 1,42***	4,4 ± 0,41***	3,6 ± 0,62
ІЛ-21	1	2,0 ± 0,20	2,1 ± 0,40	2,6 ± 0,51	2,1 ± 0,24	2,0 ± 0,20
	2	2,1 ± 0,40	2,1 ± 0,40	4,8 ± 0,51***	3,5 ± 0,41***	2,2 ± 0,41
ТФРβ	1	1,7 ± 0,21	1,7 ± 0,21	2,0 ± 0,25	1,9 ± 0,23	1,7 ± 0,21
	2	1,6 ± 0,37	1,6 ± 0,37	1,7 ± 0,37	1,6 ± 0,37	1,6 ± 0,37
ІНФγ	1	9,6 ± 1,02	11,0 ± 1,09	10,6 ± 1,12	9,6 ± 1,02	9,6 ± 1,02
	2	9,5 ± 1,10	12,8 ± 1,16***	12,0 ± 1,13*	9,8 ± 1,10	9,6 ± 1,10

**Примітки:**

1-а група — особи з низьким титрами протигрипових АТ;

2-а група — особи із захисними титрами протигрипових АТ.

\* — достовірність відмінностей показників до та після вакцинації (p &lt; 0,05);

\*\* — достовірність відмінностей показників 1-ої та 2-ої груп (p &lt; 0,05).

Таблиця 8

**Вміст цитокінів у сироватці крові пацієнтів у різні терміни після імунізації стафілоковою вакциною (M ± m)**

Цитокіни, пг/мл	Групи	До вакцинації	Термін після вакцинації			
			7 діб	1 міс.	3 міс.	1 рік
ІЛ-1β	1	1,9 ± 0,30	10,6 ± 1,60*	4,6 ± 0,55*	2,0 ± 0,30	1,9 ± 0,30
	2	1,8 ± 0,20	14,0 ± 1,51***	8,1 ± 0,82***	2,5 ± 0,31*	1,8 ± 0,20
ІЛ-2	1	2,2 ± 0,35	3,2 ± 0,36*	3,1 ± 0,36*	2,4 ± 0,38	2,2 ± 0,35
	2	2,3 ± 0,24	4,3 ± 0,51***	3,9 ± 0,41***	2,6 ± 0,36	2,3 ± 0,24
ІЛ-10	1	8,1 ± 1,53	12,4 ± 1,83*	9,7 ± 1,56	9,2 ± 1,53	8,1 ± 1,53
	2	8,0 ± 0,84	14,9 ± 1,47*	12,2 ± 1,34*	8,9 ± 0,84	8,0 ± 0,84
ІЛ-15	1	3,5 ± 0,76	4,6 ± 0,74*	3,7 ± 0,43	3,8 ± 0,76	3,5 ± 0,76
	2	3,5 ± 0,37	6,3 ± 0,72***	6,8 ± 0,76***	4,1 ± 0,39	3,5 ± 0,37
ІЛ-21	1	2,0 ± 0,43	2,0 ± 0,43	3,0 ± 0,33*	2,3 ± 0,45*	2,0 ± 0,43
	2	2,0 ± 0,21	2,1 ± 0,21	3,9 ± 0,44***	3,4 ± 0,31***	2,2 ± 0,21
ТФРβ	1	1,7 ± 0,31	1,7 ± 0,31	1,8 ± 0,31	1,8 ± 0,31	1,7 ± 0,31
	2	1,7 ± 0,18	1,7 ± 0,18	1,9 ± 0,18	1,9 ± 0,18	1,7 ± 0,18
ІНФγ	1	9,7 ± 1,34	9,7 ± 1,34	9,8 ± 1,34	9,7 ± 1,34	9,7 ± 1,34
	2	9,7 ± 1,17	9,8 ± 1,18	10,3 ± 1,19	9,9 ± 1,19	9,7 ± 1,17

**Примітки:**

1-а група — особи з низьким титрами протистафілококових АТ;

2-а група — особи із захисними титрами протистафілококових АТ.

\* — достовірність відмінностей показників до та після вакцинації (p &lt; 0,05);

\*\* — достовірність відмінностей показників 1-ої та 2-ої груп (p &lt; 0,05).

регулюють процеси формування Т-цитотоксичних клітин та антитілопродуцентів, переключення синтезу імуноглобулінів з одного класу на інший. Цитокіни є обов'язковими учасниками імунозапальної реакції, а також незамінними факторами розвитку повноцінної імунної відповіді. Такі цитокіни, як ІЛ-1 (прозапальний цитокін), є кофакторами Т-хелперів, разом з антигеном запускають їх до проліферації, збільшують експресію на

клітинах рецептору до ІЛ-2 та його продукцію лімфоцитами. ІЛ-1 також є кофактором активації та проліферації В-клітин.

ІЛ-2 стимулює проліферацію Т-хелперів (Th<sub>0</sub>) та їх диференціювання у Th<sub>1</sub>- та Th<sub>2</sub>-цитотоксичні клітини, сприяє підтриманню пулу Т-загальних лімфоцитів (CD3<sup>+</sup>-клітин). Під впливом ІЛ-2 В-лімфоцити диференціюються у плазматичні клітини.

ІЛ-10 належить до багатофункціональних

цитокинів. Він здатен пригнічувати процеси активації Т-лімфоцитів та їх ефекторні функції, є протизапальним цитокином.

ІЛ-15 являє собою головний гомеостатичний цитокин для Т-клітин пам'яті [4–6], стимулятор Т-клітинної проліферації, комітоген диференціювання активованих В-лімфоцитів [7].

ІЛ-21 є важливим фактором підтримання імунної пам'яті. Продукується виключно Т-клітинами пам'яті. Наївні та активовані CD4<sup>+</sup>-клітини даний цитокин не виробляють [6].

ТФР<sub>β</sub> пригнічує проліферацію Т-лімфоцитів та формування Т-кілерів, розвиток запальної реакції за рахунок пригнічення продукції прозапальних цитокинів (ІЛ-1 та ін.).

ІНФ<sub>γ</sub> сприяє диференціюванню Th<sub>0</sub>-клітин у Th<sub>1</sub>-клітини, є необхідним для визрівання Т-цитотоксичних лімфоцитів. У В-клітин ІНФ<sub>γ</sub> викликає переключення синтезу імуноглобулінів на IgG2 та IgG3, посилює продукцію клітинами ІЛ-2.

За нашими даними, у пацієнтів, імунізованих стафілококовою вакциною, які відповідали високою виробкою специфічних АТ, цитокинова реакція на вакцинацію була вищою, ніж у пацієнтів зі слабкою виробкою АТ. У обох груп цих пацієнтів рівень підвищення вмісту у крові ІЛ-1<sub>β</sub> у перший місяць після імунізації був вищим від такого у осіб, імунізованих вакциною «Інфлювак», а підвищення концентрації ІЛ-2, навпаки, було значно меншим. У осіб з обох груп (з високою (2-а) та низькою (1-а) продукцією антистафілококових АТ), на відміну від пацієнтів, імунізованих вакциною «Інфлювак», не відбувалося зростання концентрації ІНФ<sub>γ</sub> у сироватці крові. Пацієнти з високою (2-а група) продукцією антистафілококових АТ, порівняно з пацієнтами з високою виробкою антигрипозних АТ (2-а група), а також тими, що були імунізовані АДП та коровою вакцинами, не демонстрували значного підвищення у поствакцинальному періоді ІЛ-15 та ІЛ-21. Реакція ІЛ-10 та ТФР<sub>β</sub> на вакцинацію стафілококовою вакциною була подібною до такої ж у осіб, імунізованих вакциною «Інфлювак».

Таким чином, отримані дані свідчать про

те, що вакцинація викликає підвищення продукції цитокинів ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-15, що відіграють важливу роль у розвитку імунних реакцій, активації макрофагально-фагоцитарних клітин, Т- та В-лімфоцитів та їх кооперативній взаємодії, проліферації та визрівання у ефекторні одиниці. Активація продукції прозапального цитокину ІЛ-1<sub>β</sub> під впливом щеплення супроводжується активацією секреції протизапального цитокину ІЛ-10, який відіграє стримуючу роль у розвитку імунної реакції у запальному напрямку та дозволяє контролювати баланс між прозапальними та протизапальними процесами. За імунізації вивченими вакцинними препаратами не спостерігається активної продукції цитокинів з супресорними властивостями (ТФР<sub>β</sub>), здатних чинити інгібуючий вплив на розвиток імунних реакцій та формування довготривалого імунітету. Формування клітин пам'яті у поствакцинальному періоді супроводжується підвищенням продукції гомеостатичного для цих клітин ІЛ-15, а також секрецією ІЛ-21, підвищений вміст якого у сироватці крові вказує на активний перебіг процесу формування клітин пам'яті.

## ВИСНОВКИ

1. Імунізація вакцинним препаратом будь-якого типу (бактеріальним, вірусним, корпускулярним, молекулярним, комплексним або моновакциною) викликає активацію продукції ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-15 — індукторів проліферації та диференціювання Т- та В-лімфоцитів, стимуляторів функціональної активності моноцитарно-макрофагальних клітин, клітинної кооперативної взаємодії в імунній відповіді.

2. Формування стійкого довготривалого вакцинного імунітету характеризується високим продукуванням ІЛ-15 та ІЛ-21 — факторів підтримання гомеостазу клітин імунологічної пам'яті.

Перспективним напрямком продовження даного дослідження можна вважати вивчення змін у складі клітинних популяцій та динаміці накопичення Т- та В-клітин пам'яті у поствакцинальному періоді за імунізації різними типами вакцин.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Чернишова Л. І. Інфекційні захворювання та їх імунопрофілактика у дітей / Л. І. Чернишова // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2007. — № 5 (10). — С. 9—14.
2. Костинов М. П., Лавров В. Ф. Вакцины нового поколения в профилактике инфекционных заболеваний / М. П. Костинов, В. Ф. Лавров. — [изд. 2-е, доп.] — М. : МДВ, 2010. — 192 с.
3. Бектимиров Т. А. Методы определения показателей качества иммунобиологических препаратов для профилактики и диагностики гриппа : Методические указания / Т. А. Бектимиров, Н. И. Лонская, Н. А. Агафонова, [и др.]. — М. : Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2003. — 32 с.
4. Finch D. K. Identification of a potent anti-IL-15 antibody with opposing mechanisms of action in vitro and

- in vivo / D. K. Finch, A. Midha, C. L. Buchanan, [et al.] // Brit. J. Pharmacol. — 2011. — Vol. 162, issue 2. — P. 480—490.
5. Stoklaser T. A. MHC class I and TCR avidity control the CD8 T cell response to IL-15/IL-15Ra complex / [T. A. Stoklaser, S. L. Colpitts, H. M. Smilowitz, L. Lefrancois] // J. Immunol. — 2010. — № 1, Vol. 185 (11). — P. 6857—6865.
6. Zeng R. Synergy of IL-21 and IL-15 in regulating CD8<sup>+</sup> T cell expansion and function / R. Zeng, R. Spolski, S. E. Finkelstein [et al.] // J. Exp. Med. — 2005. — Vol. 201. — P. 139—148.
7. Попов Н. Н. Клиническая иммунология и аллергология: Учеб. пособие / Н. Н. Попов, В. Ф. Лавров, Э. Н. Солошенко. — М.: ООО Фирма «Реинфор», 2004. — 624 с.

УДК: 616.24-007.272-036.12+616.37-002-036.12]-037

## **ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПОЄДНАНИМ ПЕРЕБІГОМ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ І ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ**

*Н. М. Железнякова*

Харківський національний медичний університет, Україна

---

У статті розглянуті аспекти якості життя хворих з ізольованим перебігом ХОЗЛ і при його поєднанні з хронічним панкреатитом (ХП). Якість життя оцінювалася методом анкетування з застосуванням загальномедичних (опитувальник SF-36) і спеціалізованих респіраторних (опитувальник госпіталю святого Георгія — SGRQ) опитувальників якості життя. Проведено аналіз отриманих результатів і виявлено, що супутній ХП негативно впливає на якість життя пацієнтів з ХОЗЛ.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** якість життя, хронічне обструктивне захворювання легень, хронічний панкреатит, опитувальник SF-36, респіраторний опитувальник госпіталю святого Георгія

## **ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ И ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА**

*Н. М. Железнякова*

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

---

В статье рассмотрены аспекты качества жизни больных с изолированным течением ХОЗЛ и при его сочетании с хроническим панкреатитом (ХП). Качество жизни оценивалось методом анкетирования с применением общемедицинских (опросник SF-36) и специализированных респираторных (опросник госпиталя святого Георгия — SGRQ) опросников качества жизни. Проведен анализ полученных результатов и выявлено, что сопутствующий ХП оказывает негативное влияние на качество жизни пациентов с ХОЗЛ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** качество жизни, хроническое обструктивное заболевание легких, хронический панкреатит, опросник SF-36, респираторный опросник госпиталя святого Георгия

## **QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH COMBINED COURSE OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND CHRONIC PANCREATITIS**

*N. M. Zheleznyakova*

Kharkiv National Medical University, Ukraine

---

The article deals with aspects of quality of life of patients with isolated COPD and combined with chronic pancreatitis (CP). Quality of life was assessed with general medical (SF-36 questionnaire) and specialized

respiratory (St. George's Hospital Questionnaire — SGRQ) questionnaires quality of life. It was found that the accompanying CP has a negative effect on quality of life of patients with COPD.

**KEY WORDS:** quality of life, chronic obstructive pulmonary disease, chronic pancreatitis, the SF-36 questionnaire, St. George's Hospital Questionnaire

На теперішній час у світі зберігається висока захворюваність та смертність від хронічних обструктивних захворювань легень (ХОЗЛ), які протягом багатьох років є однією з провідних причин смертності населення у багатьох економічно розвинених країнах світу і являє значиму медичну і соціальну проблему [1, 2]. Так експерти ВООЗ відзначають, що за останні 30 років рівень смертності від ХОЗЛ у світі збільшився у 1,63 рази. Щорічно внаслідок цього захворювання помирає близько 3 млн людей, що більше ніж від раку молочної залози та цукрового діабету разом узятих. За прогнозами фахівців у 2020 році ХОЗЛ буде посідати 3-є місце в структурі причин смертності [2].

За даними Інституту фізіотерапії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського АМН України на ХОЗЛ страждає близько 7 % населення України, що приблизно складає 3 млн осіб [3]. Причому, це захворювання переважно охоплює працездатне населення середнього віку і вимагає тривалого, а в більшості випадків, довічного лікування, що веде до значних економічних втрат.

Поєднання різних захворювань внутрішніх органів на даний час набуває пильної уваги багатьох дослідників. Це обумовлено клінічною необхідністю, тобто амбулаторне та стаціонарне лікування більшості пацієнтів та їх диспансеризація передбачає урахування супутньої патології та розробку адекватних схем терапії [4–6].

Досить часто перебіг хронічного обструктивного захворювання легень поєднується з хронічним панкреатитом (ХП), якій займає одне з провідних місць в структурі хвороб травного тракту [7, 8]. Епідеміологічні дослідження вказують, що поширеність ХП серед населення різних країн варіює від 0,2 до 0,68 %. У Європі цей показник дорівнює 25–26,4 випадки на 100 тис. населення [9–11]. Серед механізмів, які сприяють хронічному перебігу панкреатиту та ХОЗЛ, велика увага приділяється синдрому хронічної запальної реакції, який обумовлює латентний перебіг коморбідних станів та системність ураження інших органів [7, 8, 4, 5]. Таким чином, можна припустити, що поєднання ХОЗЛ і хронічного панкреатиту може сприяти взаємообтяжливому впливу: провокувати подовження стадії загострення, перешкоджати формуванню повноцінної ремісії, приводити до розвитку ускладнень і т. ін.

В останні десятиліття відзначені безперечні успіхи в лікуванні як пацієнтів з ХОЗЛ, так і з ХП, що пов'язано зі швидкими темпами розвитку клінічної фармакології та розробкою нових вискоефективних схем терапії даної категорії хворих. Проте хронічний характер патології, обмеження функціональних можливостей, необхідність тривалої, а в деяких ситуаціях, і постійної терапії, незмінно призводить до модифікації способу життя пацієнта, що, в свою чергу, ініціює появу проблем соціальної адаптації та погіршення якості життя (ЯЖ) [12, 13].

Відповідно до рекомендацій ВООЗ, ЯЖ визначається як індивідуальне співвідношення людиною свого становища в житті суспільства з власними цілями, планами, можливостями і ступенем загальної невлатованості. На оцінку ЯЖ впливає цілий ряд факторів: фізичний, психічний і емоційний стан людини, а також ступінь його незалежності, громадське положення, особисті уявлення і стан навколишнього середовища [2]. Однак не варто забувати про такий важливий показник ЯЖ, як здатність хворої людини адаптуватися до проявів свого захворювання і відчувати себе комфортно в цій ситуації. Тому, в той час, як для лікаря одним з головних завдань при веденні хворого є досягнення клініко-лабораторної ремісії та запобігання прогресування захворювання, для пацієнта першочерговою метою є поліпшення самопочуття і всіх аспектів ЯЖ, що, в умовах наявності коморбідної патології, набуває особливого значення.

Все вищевказане послужило підставою для проведення даного дослідження, **метою** якого стало вивчення впливу супутнього ХП на аспекти якості життя хворих на ХОЗЛ.

## **МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ**

Під спостереженням знаходилося 95 пацієнтів з ХОЗЛ віком від 34 до 59 років (середній вік  $42,5 \pm 6,8$  років), з яких чоловіків було 59 (62,1 %), жінок — 36 (37,9 %). Даний діагноз був встановлений на попередніх етапах спостереження хворих з урахуванням результатів спірометричного дослідження. Тривалість анамнезу ХОЗЛ в середньому по групі склала  $14,2 \pm 4,9$  років. У 39 (41,1 %) випадках мав місце ізольований перебіг ХОЗЛ (група порівняння). У 56 спостереженнях (58,9 %) ХОЗЛ перебігало на тлі хронічного панкреатиту (основна

група), з анамнезом захворювання останнього  $9,6 \pm 3,7$  років. Порушення екскреторної функції підшлункової залози (ПЗ) реєструвалося в усіх хворих: у 25 — легка і у 31 випадках — середньої тяжкості (за результатами вмісту еластази-1 у калі). Пацієнти обох груп були зіставлені за статтю, віком, освітою, стадією ХОЗЛ, ступенем екскреторної недостатності ПЗ, тривалістю захворювання.

Якість життя пацієнтів досліджувалася за допомогою наступних опитувальників: стандартизований неспецифічний опитувальник SF-36 (Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Status) — 36 питань, що дозволяють найбільшою мірою оцінювати взаємозв'язок ЯЖ з соціальним статусом, психічним здоров'ям і загальним благополуччям індивідуума; респіраторний опитувальник госпіталю святого Георгія (SGRQ) — 76 питань, структурованих таким чином, що відповіді на них відображають суб'єктивну оцінку пацієнтом респіраторних порушень, фізичної активності та її обмежень, психосоціальної адаптації, вплив статусу здоров'я на трудову і повсякденну діяльність, емоційного сприйняття хвороби, відносин з близькими людьми, потреби в лікуванні та прогнозу захворювання.

Опитувальник SF-36 складається з 36 питань, об'єднаних у 8 наступних шкал: фізична активність — ФА (оцінює міру самообслуговування, ходьбу, підйом по сходах, перенесення важких речей, а також виконання значних фізичних навантажень); роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності РФ (характеризує ступінь обмеження повсякденної діяльності через проблеми з фізичним здоров'ям), інтенсивність болю — ІБ (відображає інтенсивність болювого синдрому та його вплив на здатність займатися нормальною діяльністю); загальний стан здоров'я ( оцінка ЗСЗ); життєва активність — ЖА (оцінка відчуття пацієнтом повноти сил та енергії); соціальна активність — СА (задоволеність спілкуванням, проведенням часу з друзями, родиною, сусідами, колегами); роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності — РЕ (оцінка ступеня, в якій емоційний стан заважає виконанню роботи або іншої звичайної повсякденної діяльності, включаючи великі витрати часу на їх виконання, зменшення обсягу зробленої роботи, зниження її якості); психічне здоров'я — ПЗ (характеризує настрій, наявність депресії, тривоги, оцінює загальний показник позитивних емоцій).

Фізичний статус пацієнта оцінюється за п'ятьма шкалами (ФА, РФ, ІБ, ЗСЗ, ЖА),

психосоціальний статус також характеризується п'ятьма шкалами (РЕ, СА, ПЗ, ЗСЗ, ЖА). Причому показники ЗСЗ та ЖА визначаються як фізичним, так і психічним статусом людини.

Максимальне значення для всіх шкал, при повній відсутності обмежень чи порушень здоров'я, дорівнювало 100. Чим вищим був показник по кожній шкалі, тим кращою була ЯЖ по цьому параметру.

При аналізі ЯЖ за респіраторним опитувальником госпіталю святого Георгія (SGRQ) в якості оціночних параметрів застосовуються 4 узагальнених шкали: «Симптоми» — суб'єктивна оцінка пацієнтом ступеня виразності клінічних ознак ХОЗЛ; «Активність» — суб'єктивна оцінка пацієнтом ступеня обмеження фізичної активності, зумовленої захворюванням; «Вплив» — суб'єктивна оцінка пацієнтом виразності психологічних і соціальних проблем в результаті захворювання і «Сума» — загальний показник ЯЖ, що характеризує в цілому негативний вплив ХОЗЛ на стан здоров'я.

Оцінка кожної шкали проводиться по 100-бальній системі. Оціночні критерії є зворотними: чим вищий бал, тим більш негативним є вплив хвороби на ЯЖ пацієнта. Даний опитувальник дозволяє розраховувати ЯЖ хворих як у цілому, так і окремо за кожною із трьох шкал.

Статистична обробка отриманих результатів проводилася за допомогою однієї багатofакторного дисперсійного аналізу (пакет ліцензійних програм «Microsoft Excel», «Statistica 6.0»).

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Результати анкетування хворих за опитувальником SF-36 наведено у табл. 1.

Як показано у табл. 1, наявність супутнього ХП вірогідно погіршувала ЯЖ хворих на ХОЗЛ за всіма шкалами, що відображають фізичний стан пацієнта, а саме — фізичну активність, роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності, інтенсивність болю, загальний стан здоров'я, життєву активність.

При оцінці психосоціального статусу також відмічався негативний вплив на ЯЖ супутнього ХП, що підтверджувалося вірогідним зниженням його показників у основній групі, окрім показників соціальної адаптації та психічного здоров'я, відмінності у яких по групах були не достовірними.

Значне пригнічення «фізичної активності» у пацієнтів основної групи, при зіставленні з групою порівняння, було обумовлене обмеженням можливостей пацієнта викону-



Таблиця 1

## Показники якості життя за опитувальником SF-36 в балах у обстежених хворих (M ± m)

Шкала	Хворі на ХОЗЛ та ХП (n = 56)	Хворі на ХОЗЛ (n = 39)
ФА	49,5 ± 2,9*	62,7 ± 3,3
РФ	32,9 ± 2,6*	51,4 ± 3,9
ІБ	58,5 ± 4,5*	42,3 ± 4,3
ЗСЗ	45,1 ± 3,2*	56,2 ± 3,7
ЖА	46,4 ± 2,9*	54,4 ± 3,2
СА	46,3 ± 2,7	44,9 ± 3,4
РЕ	40,6 ± 3,9*	57,8 ± 4,1
ПЗ	57,2 ± 3,2	60,3 ± 4,3

Примітка:

\* — розбіжності достовірні порівняно з аналогічним показником групи порівняння.

вати типові повсякденні фізичні навантаження. Це у свою чергу призводило до зниження показників «ролі фізичних та емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності», тобто фізична неспроможність пацієнта ініціювала появу проблем у емоційній сфері, що може справляти негативний вплив на лікування та реабілітацію хворого.

Усі ці фактори сприяли зниженню оцінки «загального стану здоров'я» у пацієнтів з поєднаним перебігом ХОЗЛ та ХП, що є

провідним показником сприйняття пацієнтом наявності хвороби.

При аналізі показників, що враховувались при анкетуванні за опитувальником SGRQ (табл. 2), виявлено, що наявність супутнього ХП у пацієнтів із ХОЗЛ вірогідно посилює негативний вплив захворювання на виразність клінічних ознак, ступень обмеження фізичної активності, поглиблює психологічні та соціальні проблеми пов'язані із захворюванням та погіршує загальний показник ЯЖ.

Таблиця 2

## Показники якості життя за опитувальником SGRQ в балах у обстежених хворих (M ± m)

Показник	Хворі на ХОЗЛ та ХП (n=56)	Хворі на ХОЗЛ (n=39)
Симптоми	65,8 ± 4,2*	55,8 ± 3,2
Активність	62,7 ± 3,7*	46,4 ± 2,7
Вплив	42,1 ± 3,1*	25,2 ± 1,9
Сума	52,3 ± 4,3*	36,8 ± 2,7

Примітка:

\* — розбіжності достовірні порівняно з аналогічним показником групи порівняння.

Таким чином, можна припустити, що кількісна варіабельність компонентів якості життя, що проявляються змінами в певних шкалах опитувальника SF-36 та респіраторного опитувальника госпіталю святого Георгія є віддзеркаленням співвідношення впливів ХОЗЛ та хронічного панкреатиту на суб'єктивне сприйняття пацієнтом свого захворювання та, у зв'язку з його наявністю, можливості особистісної активної адаптації в оточуючому середовищі.

**ВИСНОВКИ**

Супутні патології, а саме ХП, у пацієнтів

з ХОЗЛ справляє значний вплив на якість життя, що проявляється виразними змінами у суб'єктивному сприйнятті пацієнтом свого фізичного та психосоціального статусу. Дані обставини можуть вносити певні корективи у перебіг захворювання, ефективність лікування та реабілітаційних заходів у хворих з поєднаним перебігом ХОЗЛ та ХП, що слід враховувати при веденні даної категорії хворих.

Перспективним напрямком є вивчення спільних патогенетичних механізмів у пацієнтів з поєднаним перебігом ХОЗЛ і ХП та визначення їх впливу на окремі показники ЯЖ.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2010. — Available from : <http://www.goldcopd.org/>.
2. World Health report. World Health Organization. — Available from : <http://www.who.int/respiratory/copd/en/>.

3. Фещенко Ю. И. Актуальные вопросы хронического обструктивного заболевания легких / Ю. И. Фещенко // Український пульмонологічний журнал. — 2010. — № 1. — С. 6—11.
4. Шмелев Е. И. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания / Е. И. Шмелев // Пульмонология. — 2007. — № 2. — С. 5—9.
5. Chatila W. M. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease / W. M. Chatila, V. M. Thomashow, O. A. Minai // Proc. Am. Thorac. Soc. — 2008. — Vol. 5. — P. 549—555.
6. Fabbri L. M. Complex chronic comorbidities of COPD / L. M. Fabbri, F. Luppi, B. Beghe, [et al.] // Eur. Respir. J. — 2008. — Vol. 31. — P. 204—212.
7. Христич Т. Н. Клинико-патогенетические особенности сочетания хронического панкреатита и хронической обструктивной болезни легких / Т. Н. Христич, Л. Д. Кушнир // Укр. тер. журн. — 2006. — № 1. — С. 62—63.
8. Христич Т. М., Телекі Я. М. Значення синдрому системної запальної відповіді у розвитку хронічного обструктивного захворювання легень із супутнім хронічним панкреатитом / Т. М. Христич, Я. М. Телекі // Вісник Вінницького Національного мед. університету. — 2008. — № 12 (1). — С. 213.
9. Бабак О. Я. Новые подходы к терапии ферментными препаратами у больных с хроническим панкреатитом / О. Я. Бабак, А. Е. Гриднев, В. М. Чернова // Сучасна гастроентерологія. — 2011. — № 2 (58). — С. 49—55.
10. Минушкин О. Н. Хронический панкреатит: эпидемиология, этиология, классификация / О. Н. Минушкин // Фарматека. — 2007. — № 2. — С. 53—56.
11. Molero Richard X. Chronic pancreatitis / Richard X. Molero // Gastroenterol. Hepatol. — 2008. — Vol. 31, Suppl. 4. — P. 76—82.
12. Чучалин А. Г. Качество жизни у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: можем ли мы ожидать большего? (результаты национального исследования ИКАР-ХОБЛ) / А. Г. Чучалин, А. С. Белевский, С. И. Овчаренко, И. А. Королева // Пульмонология. — 2006. — № 5. — С. 19—27.
13. Kardos P. Primary care physician assessment of COPD severity: European Health-related Quality of Life in COPD study / P. Kardos, P. W. Jones, M. L. Levy, [et al.] // Eur. Resp. J. — 2010. — V. 36, Suppl. 54. — P. 4228.

УДК: 616.127:616.61

## ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ КАРДИОРЕНАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ 4 ТИПА

Э. Куруубадзе<sup>1</sup>, М. А. Власенко<sup>1</sup>, О. А. Власенко<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

<sup>2</sup> Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина

Ремоделирование миокарда левого желудочка изучено у 107 больных хронической болезнью почек (ХБП): хроническим гломерулонефритом 54 больных, хроническим пиелонефритом — 36 и 17 диабетической нефропатией, с артериальной гипертонией II-III степени. ХБП I стадии была у 42 больных, ХБП II — 20, ХБП III — 27 и ХБП IV — у 18 больных. Возникновение кардиоренального синдрома при нефрогенной артериальной гипертонии (АГ) проявляется ремоделированием миокарда левого желудочка (ЛЖ). Для ремоделирования миокарда ЛЖ у больных ХБП характерна гипертрофия миокарда ЛЖ по концентрическому типу и по мере прогрессирования ХБП появлением эксцентрической гипертрофии миокарда ЛЖ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ремоделирование миокарда, кардиоренальный синдром

## ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ МІОКАРДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ КАРДІОРЕНАЛЬНИЙ СИНДРОМ 4 ТИПУ

Е. Куршубадзе<sup>1</sup>, М. А. Власенко<sup>1</sup>, О. О. Власенко<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

<sup>2</sup> Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

Ремоделювання міокарда лівого шлуночка вивчено у 107 хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН): на хронічний гломерулонефрит 54 хворих, на хронічний пієлонефрит — 36 та 17 — на діабетичну нефропатію з наявністю артеріальної гіпертонії II–III стадії. ХХН I стадії була у 42 хворих, ХХН II — у 20, ХХН III — 27 та ХХН IV — 18 хворих. Виникнення кардіоренального синдрому при нефрогенній артеріальній гіпертонії (АГ) проявляється ремоделюванням міокарду лівого шлуночка (ЛШ). Для ремоделювання міокарду ЛШ у хворих на ХХН характерна гіпертрофія міокарду ЛШ концентричного типу і по мірі прогресування ХХН появою ексцентричної гіпертрофії міокарду ЛШ.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** ремоделювання міокарду, кардіоренальний синдром

## THE REMODELING OF LEFT VENTRICULAR MYOCARDIUM IN PATIENTS WITH 4 KIND OF CHRONIC CARDIORENAL SYNDROME

E. Kurchubadze<sup>1</sup>, M. A. Vlasenko<sup>1</sup>, O. O. Vlasenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kharkov medical academy of postgraduate education, Ukraine

<sup>2</sup> V. N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

Myocardial remodeling of left ventricular is examined in 107 patients of chronic kidney disease (CKD) with arterial hypertension of II–III stages: 54 chronic glomerulonephritis, 36 — chronic pielonephritis and 17 diabetic nephropathy. CKD was established of I stage (st) in 42 patients, II st — in 20 patients, III st in 27 patients and IV st in 18 patients. The formation of cardiorenal syndrome in patients with nephrogenic arterial hypertension is manifested by myocardial remodeling of the left ventricle with concentric hypertrophy. It is developed during early stage of chronic kidney disease meanwhile excentric hypertrophy of left myocardial ventricle is appeared with progression of chronic kidney disease.

**KEY WORDS:** chronic kidney disease, myocardial remodeling, cardiorenal syndrome

Поняття кардіоренального синдрому, що існує в кардіології і нефрології, стає все більш актуальним в зв'язі з покращенням нефрологічної допомоги більшим числом хворих на захворювання нирок [1]. Синдром як такий пов'язаний з структурно-функціональними змінами серця і нирок, метаболічними порушеннями, нейрогуморальною і провоспалительною активацією, порушеннями ліпидного і мінерального обміну [2]. При цьому, в якості основних механізмів, що сприяють формуванню кардіоренального синдрому [3], розглядають підвищення артеріального і центрального венозного тиску, зниження перфузії нирки, внутрішньониркову гіпертензію, прооксидантний стрес, недостаточність ендогенних механізмів, що забезпечують ефективний салурез і натриурез за рахунок порушення в системі натрійуретических пептидів. Важливе значення має ендотеліальна дисфункція, системна провоспалительна і нейрогуморальна активація і деякі інші фактори. Доведено взаємне негативне вплив дисфункції нирок і серця [4], що виражається в появі і прогресуванні артеріальної гі-

пертонії і прогресуюче зниження ниркової функції при наростанні хронічної серцевої недостаточності (ХСН), схильність до судинних катастроф [5]. Безсумнісним є той факт, що близько половини хворих на хронічну хворобу нирок (ХБН) загинуть від серцево-судинної патології.

Серед причин кардіоренального синдрому, вплив яких здійснюється вже на ранніх етапах розвитку, заслуговує уваги артеріальна гіпертензія. При гіпертонічній хронічній хворобі серця навантаження ЛШ при артеріальній гіпертонії призводить до виникнення структурно-морфологічної перестройки міокарда, що об'єднують поняття «ремоделивання», для якого характерно наявність гіпертрофії, дилатації і зміни геометрії порожнин серця і міокарда в цілому, а також ультраструктури міокарда, що виражається, в кінцевому підсумку, ремоделиванням міокарда. Ремоделивання міокарда є невід'ємною складовою частиною, що визначає виникнення і прогресування серцевої недостаточності [6].

Робота є фрагментом науково-дослідницької роботи ХМАПО № госу-

дарственной регистрации 0106U003996 «Патогенетичні механізми ремоделювання міокарда при хронічній серцевій недостатності та особливості розвитку пошкодження клітинних та ендотеліальних структур при артеріальній гіпертензії симптоматичного генезу».

**Целью** настоящего исследования явилось изучение особенностей ремоделирования миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертонией почечного происхождения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 107 больных ХБП: мужчин 75 и женщин 38, причиной развития которой у 54 пациентов был хронический гломерулонефрит: 36 — хронический пиелонефрит и 17 — диабетическая нефропатия. Сохраненная функция почек (ХБП I) стадии была у 42 больных, хроническая почечная недостаточность (ХБП II) стадии у 20 больных, ХБП III стадии — у 27 и ХБП IV стадии — у 18 пациентов. Продолжительность заболевания с момента установления диагноза находилась от 2 до 18 лет. У 36 больных (33,6 %) диагноз был установлен впервые, причем у 18 (15,9 %) при обследовании по поводу другого заболевания. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Сократительную способность миокарда и показатели гемодинамики изучали с помощью ультразвуковой эхокардиографии в М- и В-режимах на аппарате «Ultramark-9 ATL» (USA) и «ГИ 628 А» (Украина) до и после лечения. Измерение проводили согласно рекомендациям американского эхокардиографического общества. Измеряли толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП, см) и задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), см) в диастолу, определяли конечный диастолический (КДР, см) и конечный систолический размер (КСР, см) левого желудочка, диаметр левого предсердия (ЛП, см). рассчитывали объем левого желудочка в систолу (КСО, мл) и в диастолу (КДО, мл) по формуле L. Teicholz. массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле Devereux R. В. определяли индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. Гипертрофию левого желудочка считали умеренной при значениях ИММЛЖ от 90 до 130 г/м<sup>2</sup> у мужчин и до 100 г/м<sup>2</sup> у женщин, выраженной при значениях ИММЛЖ выше 130 г/м<sup>2</sup> у мужчин и выше 100 г/м<sup>2</sup> у женщин.

Геометрическую модель ЛЖ изучали с учетом таких показателей, как относительная толщина стенки ЛЖ (ОТСЛЖ) и ИММЛЖ. Геометрическую модель ЛЖ считали концентрической при ИММЛЖ более 125 г/м<sup>2</sup> и ОТСЛЖ более 0,45 см, эксцентрической — при ИММЛЖ более 125 г/м<sup>2</sup> и ОТСЛЖ менее 0,45 см, диагноз концентрического ремоделирования ЛЖ устанавливали при ИММЛЖ менее 125 г/м<sup>2</sup> и ОТСЛЖ более 0,45 см, геометрию ЛЖ считали нормальной при ИММЛЖ менее 125 г/м<sup>2</sup> и ОТСЛЖ менее 0,45 см.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием статистического пакета Statistica 6.0 (Statsoft Inc.). Данные приведены в виде медианы 25 % и 75 % квартилей (Me[Me(n)-Me(v)]). Для оценки межгрупповых различий параметров с правильным распределением применяли параметрический t-критерий, с непараметрическим распределением — критерий Манна-Уитни. Для установления корреляционной связи определяли коэффициент корреляции по Пирсону и ранговый по Спирмену [7].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Повышение артериального давления (АД) имело место у всех больных. Средний уровень АД был наибольшим у больных ХБП IV стадии составляя (186,7 ± 2,0) мм рт. ст. систолического и диастолического (106,2 ± ± 8,6) мм рт. ст. Уровень Нв был понижен, начиная с ХБП III стадия, в разовых порциях микроальбуминурия (от 30 до 300 мкг/л) обнаруживалась у 17 (15,9 %) больных, протеинурия до 1 г/л — у 58 (54,2 % больных), от 1 до 3 г/л — у 19 больных (17,8 %) и более 3 г/л — у остальных 6 (12,1 %) больных.

Нормальная геометрия у больных артериальной гипертонией была установлена у 8 (7,5 %), концентрическое ремоделирование у 15 (14,0 %), концентрическая гипертрофия у 52 (48,5 %) и эксцентрическая гипертрофия — у 32 (29,0 %). Причем, нормальная геометрия наблюдалась только у больных ХБП I стадии, где она составила 19,1 % из 42 больных. В этой же группе больных концентрическое ремоделирование имело место у 9 (21,4 %), концентрическая гипертрофия у 15 (35,7%) и эксцентрическая гипертрофия — у 10 (26,8 %) больных.

При ХБП II стадии у 5 (25 %) больных имело место концентрическое ремоделирование, а гипертрофия миокарда встречалась у 15 больных (75,0 %). При этом частота концентрической и эксцентрической гипер-

Клиническая характеристика обследованных больных

Показатели	Стадии ХБП			
	I	II	III	IV
n	42	20	27	18
М/Ж	30/12	12/8	23/4	10/8
АД, (М ± sd)				
Систолическое	166,0 ± 16,3	186,2 ± 19,2	187,7 ± 31,2	195,0 ± 22,7
Диастолическое	94,6 ± 9,5	108,1 ± 5,3	106,2 ± 8,6	109,0 ± 3,8
Креатинин крови (М ± sd)	0,061 ± 0,010	0,113 ± 0,030	0,363 ± 0,160	1,06 ± 0,03
Нв, г/л (М ± sd)	126,2 ± 14,4	126,3 ± 20,5	104,6 ± 13,7	92,6 ± 20,3
СКФ, мл/мин. (М ± sd)	104,0 ± 15,5	56,8 ± 8,4	32,2 ± 6,2	18,4 ± 9,8
Заболевания (n, %):				
Хрон. гломерулонефрит	16 (38,1 %)	8 (40 %)	14 (51,9 %)	16 (88,9 %)
Хрон. пиелонефрит	19 (45,24 %)	6 (30 %)	9 (33,3 %)	2 (11,1 %)
Диабетическая нефропатия	7 (16,7 %)	6 (30 %)	4 (14,8 %)	
Всего (n, %)	42 (39,3 %)	20 (18,7 %)	27 (25,2 %)	18 (16,8 %)

Таблица 2

Частота и характер ремоделирования в зависимости от наличия ХБП

Типы ремоделирования	Частота ремоделирования, стадии ХБП (n, %)				
	I	II	III	IV	Всего
n	42	20	27	18	107
НГ	8 (19,1 %)	—	—	—	8 (7,5 %)
КР	9 (21,4 %)	5 (25,0 %)	1 (3,7 %)	—	15 (14,0 %)
ЭГ	10 (26,8 %)	5 (25,0 %)	9 (33,3 %)	8 (44,4 %)	32 (29,9 %)
ГЛЖ:					
Умеренная ИММЛЖ 80–100 г/м <sup>2</sup>	8 (19,1 %)	4 (20 %)	1 (3,7 %)	—	13 (12,1 %)
Выраженная ИММЛЖ >100 г/м <sup>2</sup>	34 (80,9 %)	16 (80 %)	26 (96,3 %)	18 (100 %)	94 (87,9 %)
Всего	42 (100 %)	20 (100 %)	27 (100 %)	18 (100 %)	107 (100 %)

трофии миокарда левого желудочка было — у 56,0 % и 25,0 % соответственно.

Прогрессирование до ХБП до III стадии характеризовалось увеличением числа больных с концентрической гипертрофией до 62,9 % ( $p < 0,05$ ), в то время как частота эксцентрической гипертрофии оставалась почти такой же как и при ХБП-II, составляя 33,8 %. Существенно уменьшилась частота концентрического ремоделирования до 3,7 % ( $p < 0,01$  по сравнению с больными КГ и ЭГ).

У больных ХБП IV стадии концентрическая гипертрофия встречалась у 55,6 %, что было недостоверно ниже частоты КГ при ХБП II. Увеличилась частота эксцентрической гипертрофии до 44,4 %, что также достоверно не отличалось как от КГ в группе больных ХБП III так и ЭГ у больных с ХБП II стадии.

Следовательно, наибольшую частоту ремоделирования миокарда левого желудочка у больных с ХБП составляют концентрическая и эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, встречающаяся у 80,4 % всех больных и возникающие уже до развития почечной не-

достаточности. Концентрическая гипертрофия при этом наиболее часто встречается у больных ХБП III и IV стадии, а частота эксцентрической гипертрофии увеличивается по мере прогрессирования ХБП.

Изменение структурно-морфологических показателей миокарда левого желудочка в зависимости от стадии ХБП проявлялись увеличением конечно-систолических и конечно-диастолических размеров и объемов сердца.

По сравнению с показателями контрольной группы при отсутствии ХБП имело место только незначительно, на 3,7 % увеличение КСО.

У больных ХБП II стадии КСО было увеличено по сравнению с контролем на 52,7 % ( $p < 0,01$ ) и КДО на 30,4 % ( $p < 0,05$ ).

ХБП III стадии характеризовалась увеличением КСО по сравнению с контролем на 31,8 % ( $p < 0,01$ ), а КДО на 16,1 % ( $p < 0,05$ ). При IV стадии ХБП увеличение КСО по сравнению с контролем составило 32,0 % ( $p < 0,01$ ), а увеличение КДО только 7,3 % ( $p > 0,05$ ).

Структурно-морфологические изменения миокарда левого желудочка у больных АГ почечного происхождения ( $M \pm m$ )

Показатели	Стадии ХБП				Контрольная группа
	I	II	III	IV	
n	42	20	27	18	25
КДО, см <sup>3</sup>	124,82 ± 21,4	161,79 ± 24,7	144,07 ± 21,8	133,28 ± 32,4	124,18 ± 28,2
КСО, см <sup>3</sup>	50,1 ± 11,7	73,87 ± 16,9	63,83 ± 18,9	63,9 ± 14,3	48,42 ± 9,61
ТМЖП, см	1,16 ± 0,28	1,39 ± 0,37	1,37 ± 0,35	1,26 ± 0,28	0,91 ± 0,04
ТЗСЛЖ, см	1,04 ± 0,13	1,24 ± 0,33	1,40 ± 0,25	1,45 ± 0,17	1,02 ± 0,03
ОТСЛЖ, см	0,38 ± 0,13	0,38 ± 0,91	0,49 ± 0,91	0,52 ± 0,05	0,35 ± 0,06
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	103,4 ± 26,8	149,9 ± 31,7	141,8 ± 31,4	119,8 ± 20,8	83,8 ± 19,8

Примечание: уровень достоверности указан в тексте.

При сопоставлении изменений КСО и КДО в зависимости от стадии ХБП наиболее существенное увеличение этих показателей имело место у больных ХБП II. По мере нарастания ХБП происходило уменьшение как конечно-систолического, так и конечно-диастолического объемов, не достигающих однако показателей контрольной группы больных без наличия ХБП.

Изменение миокарда левого желудочка: толщины задней стенки и перегородки, а также относительной толщины стенок, проявлялись прогрессирующим в зависимости от стадии ХБП утолщением миокарда задней стенки левого желудочка и некоторым уменьшением толщины миокарда межжелудочковой перегородки у больных ХБП IV. Так толщина задней стенки ЛЖ у больных ХБП I было одинаково с таковыми показателями контрольной группы, в то время как при ХБП II она была увеличена на 21,6 % ( $p < 0,05$ ) ХБП III — на 38,2 % ( $p < 0,01$ ) и ХБП IV на 42,2 % ( $p < 0,01$ ).

Толщина миокарда межжелудочковой перегородки у больных ХБП II превышала показатели контрольной группы на 52,7 % ( $p < 0,01$ ), при ХБП III — на 50,5 % ( $p < 0,01$ ) и при ХБП IV — на 27,5 % ( $p < 0,05$ ).

Эти изменения толщины миокарда левого желудочка сопровождалось прогрессирующим увеличением ОТСЛЖ, показатели которой у больных ХБП I были увеличены только на 8,6 % ( $p < 0,05$ ) существенное увеличение показателей ОТСЛЖ имело место только у больных ХБП III и ХБП IV на 40 % и 48,6 % ( $p < 0,01$ ).

Наиболее значительные изменения структурно-морфологических показателей миокарда касались ИММЛЖ.

Эти показатели были достоверно увеличены у всех больных САГ как при наличии хронической почечной недостаточности, так и без таковой ИММЛЖ на 23,9 % ( $p < 0,01$ ) превышал показатели контрольной группы у

больных ХБП I, на 78,9 % при ХБП II ( $p < 0,01$ ), на 69,2 % у больных ХБП IV ( $p < 0,01$ ) и на 2,9 % при ХБП IV ( $p < 0,01$ ).

При этом у больных ХБП I индекс массы миокарда умеренно коррелировал с уровнем систолического артериального давления ( $r = 0,38$ ;  $p < 0,05$ ).

Положительная умеренная корреляция наблюдалась с систолическим и диастолическим артериальным давлением у больных ХБП II ( $r = 0,38$  и  $0,36$  соответственно,  $p < 0,05$ ), ХБП III ( $r = 0,39$  и  $0,35$ ;  $p < 0,05$ ) и ХБП IV ( $r = 0,48$  и  $0,35$ , соответственно  $p < 0,05$ ). Кроме того начиная с III стадии ХБП имела место положительная корреляция между ОТСЛЖ и систолическим и диастолическим давлением, которая составила при ХБП IV ( $r = 0,32$  и  $0,34$  соответственно). Установлена также сильная отрицательная корреляция между ИММЛЖ и ОТСЛЖ с одной стороны и уровнем гемоглобина у больных ХБП III ( $r = -0,77$  и  $r = -0,72$ ;  $p < 0,05$  соответственно) при ХБП IV ( $r = -0,38$  и  $r = -0,35$ ;  $p < 0,05$  соответственно).

Анализируя изменения индекса массы миокарда левого желудочка в целом у больных ХБП в зависимости от стадии ХБП, необходимо отметить, что максимальных показателей ИММЛЖ был у больных ХБП II, где он превышал не только уровень контрольной группы, но и больных с ХБП I на 44,9 % ( $p < 0,01$ ), ХБП III на 5 % ( $p > 0,05$ ), а ХБП IV на 20 % ( $p < 0,05$ ).

Следовательно, увеличение массы миокарда левого желудочка у больных в наибольшей степени достигает в стадии ХБП II, а затем прогрессивно уменьшается по мере нарастания тяжести хронической почечной недостаточности. Аналогичные изменения происходят и с толщиной межжелудочковой перегородки, хотя толщина задней стенки продолжает увеличиваться. Это свидетельствует о прогрессирующей

мышечных изменений миокарда левого желудочка: усиления дилатации левого желудочка и повышения частоты эксцентрической гипертрофии миокарда.

Сердечнососудистые нарушения (ССН) у лиц с недиабетическими и недиабетическими паренхиматозными заболеваниями почек (ПЗП), особенно у больных с наличием хронической почечной недостаточности (ХПН), многообразны и выявляются с высокой частотой [8]. ССН, развивающиеся при паренхиматозных заболеваниях почек, оказывают существенное влияние на прогноз данных заболеваний. В многоцентровых исследованиях, посвященных изучению различных аспектов ССН при заболеваниях почек в целом и у лиц с ХПН в частности, представлено, что АГ, ишемическая болезнь сердца (ИБС), желудочковые аритмии и СН являются факторами неблагоприятного кардиального прогноза, риска развития внезапной смерти и повышения уровня общей летальности [9]. Так, по данным Европейской ассоциации диализа и трансплантации, а также Почечного реестра США, ССН являются наиболее частыми причинами смерти больных с выраженной и терминальной ХПН как до начала лечения с замещением функции почек (гемодиализ, перитонеальный диализ и трансплантация почек), так и в ходе диализного лечения и после трансплантации почек, и составляют 30–52 % всех случаев общей летальности в популяции. В структуре общей летальности больных, находящихся на лечении с замещением функции почек, инфаркты миокарда составляют 7–15 %, внезапная кардиальная смерть — 12–27 % и сердечная недостаточность — 3–5 % [8]. Кроме того, представлены убедительные доказательства, что такие ССН, как АГ и дислипидемии играют важную роль в прогрессировании паренхиматозных заболеваний почек [5].

Дисфункция нефронов при заболеваниях почек, снижение фильтрации натрия и повышение его реабсорбции представляет один из основных моментов симптоматической артериальной гипертензии как основного фактора ремоделирования миокарда [9]. Повышение чувствительности гладкомышечных клеток сосудистой стенки к прессорным влияниям гуморальных факторов и снижение влияния вазодилататорных субстанций, а также задержка натрия приводит к развитию гиперволемии. При артериальной гипертензии хроническая перегрузка сердца давлением и объемом приводит к развитию в нем структурных изменений, одним из которых является гипертрофия

миокарда левого желудочка сердца [10]. На определенном этапе до развития хронической почечной недостаточности гипертрофия левого желудочка имеет приспособительное значение за счет увеличения толщины стенки левого желудочка, с другой, и сохранения возможности развивать достаточное внутривентрикулярное давление в систолу. Прогрессирующее увеличение массы левого желудочка, снижение коронарного резерва в результате несоответствия кровоснабжения потребностям массы миокарда левого желудочка, хроническая перегрузка и гипоксия миокарда изменяют электрофизиологические воздействия на механизм сокращение-расслабление кардиомиоцитов [10]. Увеличивается количество коллагенового матрикса в миокарде, усиливаются процессы апоптоза [3]. Это приводит к последующему этапу ремоделирования левого желудочка, при котором совокупность изменений его формы и функционирования, возникающих в ответ на гемодинамические условия и патологические процессы в миокарде. Морфологическим субстратом этих изменений является дилатация полостей левого желудочка, а в ремоделированных гипертрофированных клетках миокарда увеличивается количество лизосомальных структур [11]. Высокая лизосомальная и фагоцитарная активность лейкоцитов, наблюдавшаяся в миокарде, свидетельствует о запуске процесса цитоплазматической дегенерации под управлением самоконтролируемого запрограммированного аутолиза. Хронический саморазрушающий протеолиз в пораженных кардиоцитах и апоптозные морфологические изменения ядер или цитоплазмы могут привести к контролируемой смерти кардиоцитов гипертрофированного миокарда. Это в свою очередь, может быть причиной развития хронической сердечной недостаточности.

## **ВЫВОДЫ**

1. Основными структурно-функциональными изменениями при кардиоренальном синдроме с артериальной гипертензией является концентрическая гипертрофия миокарда с увеличением конечно-систолического и конечно-диастолического объемов левого желудочка, развивающаяся уже на ранних стадиях хронической болезни почек.

2. Прогрессирование хронической болезни почек сопровождается дальнейшей дилатацией полости левого желудочка и формированием эксцентрической гипертрофии миокарда и хронической сердечной недостаточности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bagshaw S. M. Epidemiology of cardiorenal syndromes : workgroup statements from the 7<sup>th</sup> ADQI Consensus Conference / S. M. Bagshaw, D. N. Cruz, N. Aspromonte [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* — 2010. — V. 25. — P. 1406—1616.
2. Bongartz L. G. The severe cardiorenal syndrome : «Guyton revisited» / L. G. Bongartz, M. J. Cramer, P. A. Doevendans, [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2005. — V. 26. — P. 11—17.
3. Nobria A. Cardiorenal interactions : insights from the ESCAPE trial / A. Nobria, V. Hosselblad, A. Stebbins [et al.] // *J. A. Coll. Cardiol.* — 2008. — V. 51. — P. 1264—1268.
4. McCullough P. A. Prevention of cardiorenal syndromes : workgroup statements from the 7<sup>th</sup> ADQI Consensus Conference / P. A. McCullough, M. Hoapio, S. Manvad [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* — 2010. — V. 25. — P. 1777—1784.
5. Coll B. Cardiovascular risk factors underestimate atherosclerotic burden in chronic kidney disease : usefulness of non-invasive tests in cardiovascular assessment / B. Coll, A. Betriu, M. Martinez-Alonso [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* — 2010. — V. 20. — P. 3017—3025.
6. Davenport A. ADQI 7<sup>th</sup> : the clinical management of the cardio-renal syndromes : workgroup statements from the 7<sup>th</sup> ADQI Consensus Conference / A. Davenport, S. D. Anver, A. Mebazaa [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* — 2010. — V. 25. — P. 2094—2106.
7. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — [2-е изд.] — К. : МОРИОН, 2001. — с. 408.
8. McCullough P. A. Cardiovascular disease in chronic kidney disease from cardiologist's perspective / P. A. McCullough // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* — 2004. — V. 13. — P. 591—600.
9. Sarnav M. J. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease : a statement from the American Heart Councils in kidney and cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention / M. J. Sarnav, A. S. Levey, Schoolwerth [et al.] // *Circulation.* — 2003. — V. 108. — P. 2154—2169.
10. Масляева Л. В. Особенности ремоделирования сердца и сосудов у больных гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2 типа / Л. В. Масляева, Л. А. Резник, С. Н. Коваль [и др.] // *Укр. терапевт. журн.* — 2005. — № 3. — С. 62—66.
11. Cohn J. N. Structural basis of heart failure : ventricular remodeling and its pharmacological inhibition / J. N. Cohn // *Circulation.* — 1995. — Vol. 91. — P. 2504—2507.

УДК: 616.12-008.46-036.12-037-085 "44=06" "45=01"

## ПРОГНОСТИЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ ПОКАЗНИКА СУМИ БАЛІВ МІНЕСОТСЬКОЇ АНКЕТИ ЯКОСТІ ЖИТТЯ ТА ЙОГО ЗМІН ПІД ЧАС ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ ЩОДО ЇХ 6-ТИ ТА 12-ТИ МІСЯЧНОГО ВИЖИВАННЯ

*О. О. Луцак, Л. П. Паращенко, П. М. Бабич, Л. Г. Воронков*

Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска»  
АМН України, м. Київ, Україна

Величина загальної суми балів стандартизованої ХСН-специфічної анкети якості життя MLHFQ, а також її зміни впродовж стаціонарного лікування, дозволяють орієнтовно передбачити вірогідність виживання пацієнтів із ХСН III–IV ФК за NYHA впродовж наступних 6-ти та 12-ти місяців. Інформативним предиктором неживання пацієнтів з клінічно маніфестованою ХСН протягом 6 місяців є сума балів за шкалою MLHFQ > 72 (ВШ = 2,64). Інформативним предиктором неживання пацієнтів з клінічно маніфестованою ХСН протягом 12 місяців є сума балів за шкалою MLHFQ > 69 (ВШ = 2,34). Предиктором неживання пацієнтів із клінічно маніфестованою ХСН впродовж 6-ти місяців є зміна суми балів за шкалою MLHFQ > 2,5 (ВШ = 4,97). Предиктором неживання пацієнтів із



клінічно маніфестованою ХСН впродовж 12-ти місяців є зміна суми балів за шкалою MLHFQ > 2,5 (ВШ = 3,50).

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** хронічна серцева недостатність, якість життя, анкетування

**ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЯ СУММЫ БАЛЛОВ  
МИННЕСОТСКОЙ АНКЕТЫ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И ЕГО ИЗМЕНЕНИЯ ВО ВРЕМЯ  
ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ  
ОТНОСИТЕЛЬНО ИХ 6-ТИ И 12-ТИ МЕСЯЧНОЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ**

*Е. А. Луцак, Л. П. Паращенко, П. Н. Бабич, Л. Г. Воронков*

Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика М. Д. Стражеска»  
АМН Украины, г. Киев, Украина

---

Величина общей суммы баллов стандартизированной ХСН-специфической анкеты качества жизни MLHFQ, а также ее и изменения во время стационарного лечения, допускают ориентировочно предположить вероятность выживания пациентов с ХСН III–IV ФК по NYHA за период следующих 6-ти и 12-ти месяцев. Информативным предиктором невыживания пациентов с клинически манифестированной ХСН за 6 месяцев есть сумма баллов по шкале MLHFQ > 72 (ОШ = 2,64). Информативным предиктором невыживания пациентов с клинически манифестированной ХСН за 12 месяцев есть сумма баллов по шкале MLHFQ > 69 (ОШ = 2,34). Предиктором невыживания пациентов с клинически манифестированной ХСН за 6-ть месяцев выявлено изменение суммы баллов по шкале MLHFQ > 2,5 (ОШ = 4,97). Предиктором невыживания пациентов с клинически манифестированной ХСН за 12-ть месяцев выявлено изменение суммы баллов по шкале MLHFQ > 2,5 (ОШ = 3,50).

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** хроническая сердечная недостаточность, качество жизни, анкетирование

**PROGNOSTIC VALUE OF MINNESOTA SURVEY OF QUALITY OF LIFE TOTAL SCORE  
AND ITS CHANGES DURING TREATMENT OF PATIENTS WITH CONGESTIVE HEART  
FAILURE IN THEIR 6 AND 12 MONTHS SURVIVAL**

*O. O. Lutsak, L. P. Parashchenyuk, P. M. Babych, L. G. Voronkov*

National Scientific Center «M. D. Strazhesko Institute of cardiology» MAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

---

Total score of standardized CHF-specific QOL survey MLHFQ, as well as it changes during treatment allow to foresee in approximation chances for survival in the patients with CHF of III–IV NYHA functional over the following 6 and 12 months of treatment. Total MLHQL score exceeding 72 (HR = 2,64) is an informative predictor of patients' with manifested CHF non-survival over the following 6 months. Total MLHQL score exceeding 69 (HR=2,34) is an informative predictor of patients' with manifested CHF non-survival over the following 12 months. Increase in the total score in > 2,5 is a predictor of patients' with clinically manifested CHF over the following 6 months (HR = 4,97) and 12 months (HR = 3,50).

**KEY WORDS:** congestive heart failure, quality of life, surveying

До недавнього часу визначення якості життя (ЯЖ) пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) проводилося переважно за допомогою хворобо-специфічної для цього клінічного синдрому Міннесотської анкети (МНФЛQ) [1, 2] та застосовувалося, в основному, для оцінки ефективності лікувально-відновлювальних заходів [3, 4]. Відомі спроби використовувати результати стандартизованого анкетування пацієнтів з ХСН щодо їх ЯЖ для визначення ризику їх смерті та інших клінічних подій [5, 6].

**Метою** нашого дослідження стало з'ясування передбачувальної спроможності показника суми балів Міннесотської анкети (MLHFQ) та його змін під час лікування у

пацієнтів із ХСН щодо прогнозу їх довготермінового (упродовж 6-ти та 12-ти місяців) виживання.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ**

Для дослідження передбачувальної спроможності показника суми балів за MLHFQ було обстежено 200 пацієнтів з ХСН II–IV класів за NYHA, віком від 18 до 75 років, які перебували на стаціонарному лікуванні у кардіологічному стаціонарі.

Серед досліджуваних було 150 чоловіків (75 %) та 50 жінок (25 %), хворих з ішемічною хворобою серця (ІХС) у поєднанні з гіпертонічною хворобою (ГХ) — 166 осіб (83 %). Ізольована ІХС спостерігалась у

19 (9,5 %) осіб. Пацієнтів з дилатативною кардіоміопатією (ДКМП) було 15 (7,5 %) осіб, інфаркт міокарду (ІМ) у минулому перенесли 47 пацієнтів (23,5 %). Постійна форма фібриляції передсердь (ФП) спостерігалась у 120 обстежених (60 %); персистуюча ФП на момент обстеження була виявлена у 15 пацієнтів (7,5 %), синусовий ритм на момент обстеження зберігався у 65 хворих (32,5 %).

Для дослідження змін показника суми балів за MLHFQ під час лікування було обстежено 191 пацієнт із ХСН III–IV класів за NYHA, віком від 18 до 75 років, які були госпіталізовані у кардіологічний стаціонар з приводу декомпенсації кровообігу. Серед досліджуваних було 143 чоловіки (74,8 %) та 48 жінок (25,1 %), хворих з ішемічною хворобою серця (ІХС) у поєднанні з гіпертонічною хворобою (ГХ) — 159 осіб (83,2 %). Ізольована ІХС спостерігалась у 19 (9,9 %) осіб. Пацієнтів з ДКМП було 13 (6,8 %) осіб, ІМ у минулому перенесли 46 пацієнтів (24 %). Постійна форма ФП спостерігалась у 113 обстежених (59 %); персистуюча ФП на момент обстеження була виявлена у 14 пацієнтів (7,3 %), синусовий ритм на момент обстеження зберігався у 64 хворих (33,5 %).

Клінічний діагноз встановлювали у відповідності з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів [7] на основі збору анамнезу, фізикального обстеження, даних лабораторно-інструментального обстеження: загальноклінічних аналізів, електрокардіограми, ехокардіографії, рентгенографії органів грудної порожнини. Діагноз ІХС встановлювали згідно з загальноприйнятими клінічними критеріями (стенокардія та/або документований перенесений інфаркт міокарда та/або відповідні дані коронарографії, попередньої велоергометрії), діагноз ДКМП — за критеріями ВОЗ після виключення інших причин дисфункції серця [8].

У дослідження не включали осіб старших за 75 років, з гострими формами ІХС, гострими порушеннями мозкового кровообігу, залишковими явищами гострого порушення мозкового кровообігу, ревматологічними хворобами, клапанними вадами серця; облітеруючим атеросклерозом артерій нижніх кінцівок; онкологічними та хронічними інфекційними захворюваннями; із швидкістю клубочкової фільтрації < 30 мл/хв., з виразковою хворобою шлунку та 12-палої кишки в стадії загострення, хронічним дисбактеріозом кишківника в стадії загострення, хронічним панкреатитом в стадії загострення,

хронічним холециститом в стадії загострення, інсулінозалежним цукровим діабетом, клінічно-вираженою патологією опорно-рухового апарату, гематологічними захворюваннями, а також пацієнти, що відмовились від анкетування.

Всім пацієнтам проводили загальноклінічний огляд, загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічне визначення концентрації натрію, калію, креатиніну, білірубину, глюкози, креатинфосфокінази (КФК), трансаміназ, холестерину, рутинна електрокардіографія (ЕКГ) у 12 відведеннях, ультразвукове дослідження серця за стандартною методикою.

Стан ЯЖ оцінювали на основі заповненої хворим анкети MLHFQ, за величиною отриманої суми балів, а саме бального індексу ЯЖ (БІЯЖ).

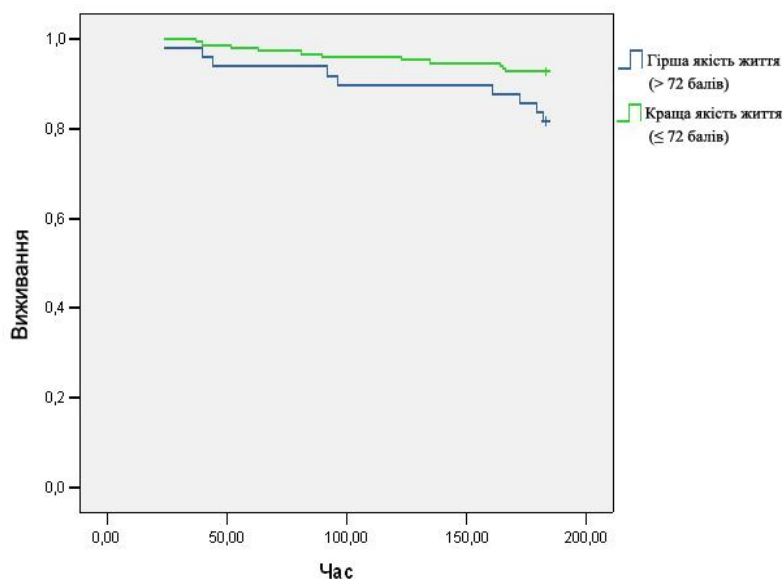
Зазначений опитувальник пацієнти заповнювали при поступленні у стаціонар та при виписці. Інформацію про подальшу клінічну долю кожного пацієнта отримували впродовж наступних 6–12 місяців після заповнення вищеописаної анкети.

Статистичний аналіз проводився за допомогою програмного продукту «STATISTICA» for Windows. Release 6.0, SPSS 13.0 та MS Excel [9]. Перевірку нормальності розподілу здійснювали за допомогою критерію Шапіро-Уїлка при рівні значущості 0,01.

Для розподілу пацієнтів на підгрупи з виживаністю, що найбільш істотно відрізняється, було застосовано кластерний аналіз. Надалі було виконано аналіз виживаності — побудовано криві виживаності за методом Каплана-Мейера [10] та оцінено статистичну істотність відмінностей між групами за допомогою логрангового критерію, узагальненого критерію Уїлкоксона та критерію Тарона-Варе [11]. Відношення ризиків було оцінено за допомогою однофакторного аналізу з використанням регресії Кокса [12].

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У результаті кластерного аналізу було виявлено 2 групи пацієнтів з ХСН за ЯЖ, оціненою за шкалою MLHFQ до лікування, в яких істотно відрізнялася 6-ти місячна виживаність. Відповідним граничним значенням для ІЯЖ була сума балів за шкалою MLHFQ, що дорівнювала 72 балам. Пацієнти, які мали суму балів 72 і менше (n = 151), характеризувалися достовірно кращою ЯЖ, у порівнянні з тими, які мали суму балів за Міннесотською анкетною понад 72 бали (n = 49).

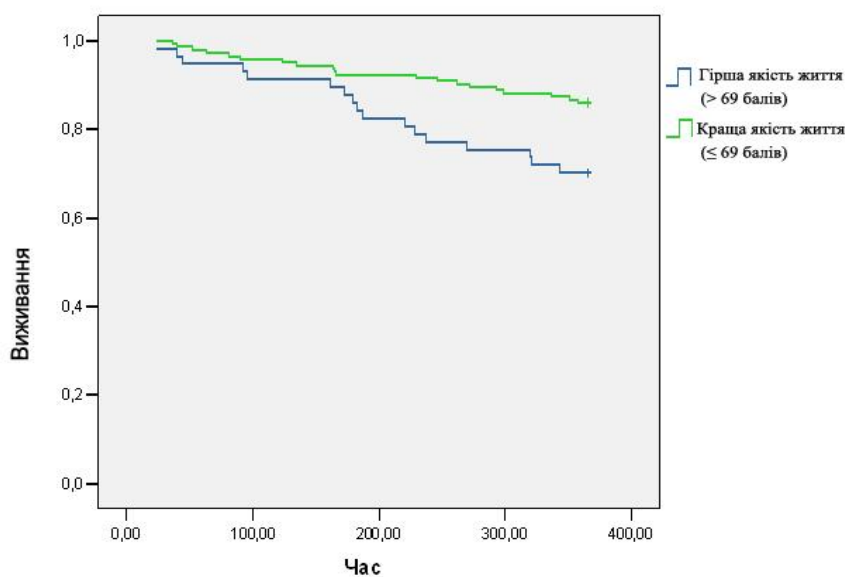


**Рис. 1. Криві виживаності впродовж 6 місяців у пацієнтів 1-ї та 2-ї підгруп за Міннесотською анкетю**

Логранговий тест:  $\chi^2 = 5,048$ ;  $P = 0,025$ ; узагальнений критерій Уїлкоксона:  $\chi^2 = 4,949$ ;  $P = 0,026$ ; критерій Тарона – Варє:  $\chi^2 = 4,999$ ;  $P = 0,025$ .

Відмінності в 6-ти місячній виживаності, оціненою по шкалі MLHFQ до лікування пацієнтів з ХСН, у виявлених групах були статистично достовірними за логранговим та іншими критеріями на користь кращої виживаності у групі з кращою ЯЖ (72 бали і менше) (рис. 1). Ризик пацієнта померти протягом 6-ти місяців у групі з гіршою ЯЖ був істотно вищим ніж у групі з кращою ЯЖ (ВШ: 2,641; 95% ДІ: 1,094 — 6,373,  $p = 0,025$ ).

З метою оцінки виживання пацієнтів з ХСН впродовж 12-ти місяців за БІЯЖ по анкеті MLHFQ, було виділено 2 групи хворих, в яких істотно відрізнялася 12-ти місячна виживаність. Граничним значенням, за яким відбувався розподіл на групи була сума балів за шкалою MLHFQ, що дорівнювала 69 балам. Пацієнти, які мали суму балів 69 і менше ( $n = 151$ ) віднесені в групу з кращою ЯЖ, а ті, які мали суму балів за MLHFQ понад 69 балів ( $n = 49$ ), віднесені в групу з гіршою ЯЖ.



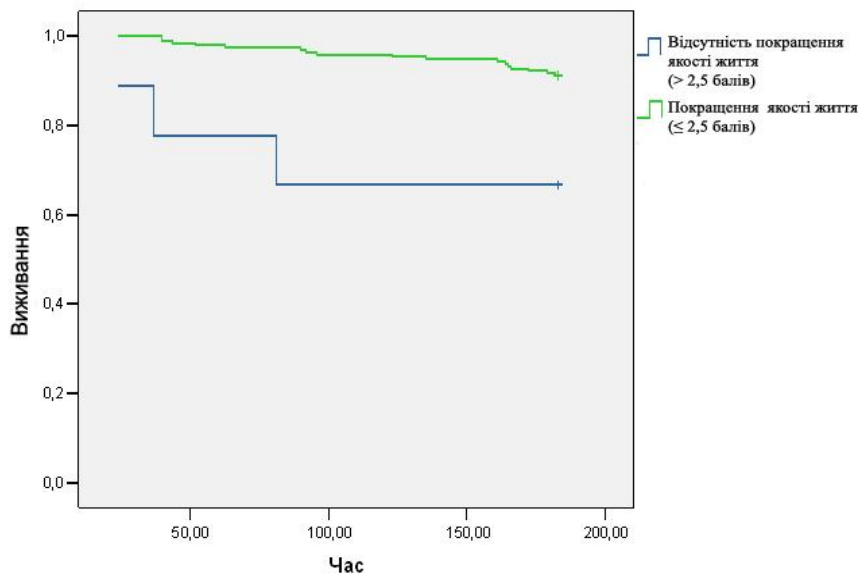
**Рис. 2. Криві виживаності впродовж 12-ти місяців у пацієнтів 1-ї та 2-ї підгруп в залежності від БІЯЖ за анкетю MLHFQ**

Логранговий тест:  $\chi^2 = 7,044$ ;  $p = 0,008$ ; узагальнений критерій Уїлкоксона:  $\chi^2 = 6,966$ ;  $p = 0,008$ ; критерій Тарона – Варє:  $\chi^2 = 7,013$ ;  $p = 0,008$ .

Виділені групи характеризувалися достовірними відмінностями, причому краща 12-ти місячна виживаність відповідала групі пацієнтів з кращою ЯЖ (рис. 2). Ризик пацієнта померти протягом 12-ти місяців у групі з гіршою ЯЖ був виявлений істотно вищим, ніж у групі з кращою ЯЖ (ВШ: 2,34; 95 % ДІ: 1,225 – 4,469,  $p = 0,008$ ).

Для оцінки динаміки стану ЯЖ у пацієнтів з ХСН за допомогою кластерного аналізу були виявлені групи пацієнтів за зміною ЯЖ, як мінімум 2,5 бали оціненою як різниця суми балів за шкалою MLHFQ до та після стаціонарного лікування, в яких

істотно відрізнялася 6-місячна виживаність. Відповідним граничним значенням для зміни ЯЖ була різниця суми балів у бік зниження (тобто покращення) більша за 2,5 бали. Усі пацієнти, які мали різницю у бік зниження 2,5 і менше були умовно віднесені в групу з покращенням ЯЖ, а ті, які мали зниження суми балів за анкетною MLHFQ понад 2,5 балів, віднесені в групу з відсутністю покращення ЯЖ. Таких пацієнтів, у яких була відсутність покращення ЯЖ виявилось небагато (9 пацієнтів), однак виживаність у цьому кластері була істотно гіршою (рис. 3).



**Рис. 3. Криві виживаності впродовж 6-ти місяців у пацієнтів 1-ї та 2-ї підгруп в залежності від зміни оцінки ЯЖ за анкетною MLHFQ**

Логранговий тест:  $\chi^2 = 8,089$ ;  $P = 0,004$ ; узагальнений критерій Уїлкоксона:  $\chi^2 = 8,799$ ;  $P = 0,003$ ; критерій Тарона – Варє:  $\chi^2 = 8,441$ ;  $P = 0,004$ .

Відмінності в 6-місячній виживаності у виявлених групах були статистично істотними за логранговим та іншими критеріями на користь кращої 6-місячної виживаності у групі з покращенням ЯЖ ( $\leq 2,5$  бали). Ризик пацієнта померти протягом 6-ти місяців у групі з відсутністю покращення ЯЖ був істотно вищим ніж у групі з покращенням ЯЖ (ВШ: 4,974; 95% ДІ: 1,456 — 16,984,  $p = 0,004$ ).

Для оцінки динаміки стану ЯЖ у пацієнтів з ХСН за допомогою кластерного аналізу були виявлені групи пацієнтів за зміною ЯЖ, як мінімум 2,5 бали, оціненою як різниця суми балів за шкалою MLHFQ до та після стаціонарного лікування, в яких істотно відрізнялася 12-місячна виживаність. Відповідним граничним значенням для зміни ЯЖ була різниця суми балів у бік зниження

(тобто покращення) більша за 2,5 бали. Усі пацієнти, які мали різницю суми балів 2,5 і менше були умовно віднесені в групу з покращенням ЯЖ, а ті, які мали зниження суми балів за анкетною MLHFQ понад 2,5 балів, віднесені в групу з відсутністю покращення ЯЖ. Таких пацієнтів, у яких була відсутність покращення ЯЖ виявилось небагато (9 пацієнтів), однак виживаність у цьому кластері була істотно гіршою (рис. 4).

Відмінності в 12-місячній виживаності у виявлених групах були статистично істотними за логранговим та іншими критеріями на користь кращої 12-місячної виживаності у групі з покращенням ЯЖ ( $\leq 2,5$  бали). Ризик пацієнта померти протягом 12-ти місяців у групі з відсутністю покращення ЯЖ був істотно вищим ніж у групі з покращенням ЯЖ (ВШ: 3,505; 95% ДІ: 1,241 — 9,897,  $p = 0,012$ ).

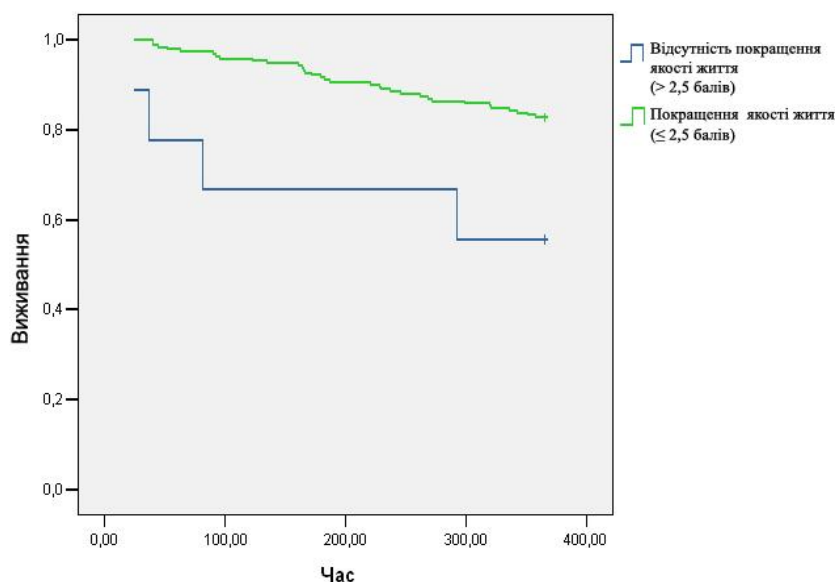


Рис. 4. Криві виживаності впродовж 12-ти місяців у пацієнтів 1-ї та 2-ї підгруп в залежності від зміни оцінки ЯЖ за анкетною MLHFQ

Логранговий тест:  $\chi^2 = 6,382$ ;  $P = 0,012$ ; узагальнений критерій Уїлкоксона:  $\chi^2 = 7,210$ ;  $P = 0,007$ ; критерій Тарона-Варе:  $\chi^2 = 6,791$ ;  $P = 0,009$ .

Основним результатом нашого дослідження є встановлення того факту, що оцінка самим пацієнтом з ХСН за даними стандартизованого опитника MLHFQ параметрів своєї ЯЖ дозволяє отримати важливу інформацію щодо його довготермінового виживання. Отримані дані можуть бути використані у практиці лікаря кардіолога при здійсненні диспансерного нагляду хворих з ХСН.

## ВИСНОВКИ

1. Величина загальної суми балів стандартизованої ХСН-специфічної анкети якості життя MLHFQ, а також її зміни впродовж стаціонарного лікування, дозволяють орієнтовно передбачити вірогідність виживання

пацієнтів із ХСН III – IV ФК за NYHA впродовж наступних 6-ти та 12-ти місяців.

2. Інформативним предиктором неживання пацієнтів з клінічно маніфестованою ХСН протягом 6 місяців є сума балів за шкалою MLHFQ  $> 72$  (ВШ = 2,64). Інформативним предиктором неживання пацієнтів з клінічно маніфестованою ХСН протягом 12 місяців є сума балів за шкалою MLHFQ  $> 69$  (ВШ = 2,34).

3. Предиктором неживання пацієнтів із клінічно маніфестованою ХСН впродовж 6-ти та 12-ти місяців є збільшення суми балів або відсутність її зменшення за шкалою MLHFQ (ВШ = 4,97 та ВШ = 3,50 відповідно).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гиляревский С. Р. Изучение качества жизни с хронической сердечной недостаточностью: современное состояние проблемы / С. Р. Гиляревский, В. А. Орлов, Н. Г. Бенделиани // Рос. кардиол. журн. — 2001. — № 3. — С. 58—72.
2. The validation of a new quality of life questionnaire for patients with congestive heart failure — an extension of the Cardiac Health Profile / B. Mannheimer, B. Andersson, L. Carlsson, P. Wahrborg / Scand. Cardiovasc. J. — 2007. — Vol. 41. — P. 235—241.
3. Влияние терапевтического обучения больных с выраженной хронической сердечной недостаточностью на качество их жизни и потребность в повторных госпитализациях: результаты 12-месячного рандомизированного исследования / С. Р. Гиляревский, В. А. Орлов, Л. К. Хамаганова [и др.] // Кардиология. — 2002. — № 5. — С. 56—61.
4. Tate C. W. Quality of life and prognosis in heart failure: results of the beta-blocker evaluation of survival trial (BEST) / C. W. Tate, A. D. Robertson, R. Zolty // J. Card. Failure. — 2007. — Vol. 13 (9). — P. 732—737.
5. Health-related quality of life as a predictor of hospital readmission and death among patients with heart failure / F. Rodriguez-Artalejo, P. Guallar-Castilon, C. Pascual [et al.] // Arch. Intern. Med. — 2005. — Vol. 165. — P. 1274—1279.

6. Identifying heart failure patients at high risk for near-term cardiovascular events with serial health status assessments / M. Kosiborod, G. Soto, P. Jones [et al.] // *Circulation*. — 2007. — Vol. 115. — P. 1975—1981.
7. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* — 2006. — Vol. 22. — P. 1527—1562.
8. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування // За редакцією В. М. Коваленка. — К. : Асоціація кардіологів України, 2008. — 121 с.
9. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. — М. : Медиа Сфера, 2002. — 312 с.
10. Kleinbaum D. G. Survival analysis: a self-learning text / D. G. Kleinbaum. — N. Y. : Springer, 1996. — 336 p.
11. Лапач С. Н. Статистика в науке и бизнесе / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — К. : Морион, 2002. — 640 с.
12. Бабич П. Н. Применение современных статистических методов в практике клинической исследований. Сообщение третье. Отношение шансов : понятие, вычисление и интерпретация / П. Н. Бабич, С. Н. Чубко, А. В. Лапач // *Український медичний часопис*. — 2005. — № 2. — С. 113—119.

УДК: 616.72-002.77-053.6:612.135

## ХАРАКТЕРИСТИКА МІКРОЦИРКУЛЯТОРНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ ПІДЛІТКІВ У КАТАМНЕЗІ

Г. В. Летьго<sup>1</sup>, І. С. Лебець<sup>2</sup>, О. Л. Говаленкова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

<sup>2</sup> ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України», м. Харків, Україна

Методом капіляроскопії нігтьового ложа вивчено стан системи мікроциркуляції (МЦ) у 43 підлітків, хворих на остеоартроз (ОА), який сформувався на тлі гіпермобільного синдрому (ГМС) та після перенесеного реактивного артриту. Дослідження системи МЦ проводили в стаціонарі до призначення терапії та через 1 місяць після лікування, яке включало нестероїдні протизапальні засоби 2–3 тижні і хондропротектори (терафлекс 1 капсула 3 рази на добу). Встановлено, що порушення у системі МЦ торкалися судинної, внутрішньосудинної та периваскулярної ланок. Судинні анатомічні зсуви, а саме зменшення кількості капілярів та їх рядків, дилатація та звивистість, нерівномірність у розташуванні сприяли агрегації еритроцитів, уповільненому кровообігу, які відображають внутрішньосудинні порушення, та замуненому, блідому фоні — показнику периваскулярної ланки системи МЦ. Дані ознаки були здебільшого притаманні більш тривалому патологічному процесі при ОА на тлі ГМС. Окреслено, що після призначення медикаментозної терапії частота патологічних проявів збоку системи МЦ знизилася. Це проявилось зростанням числа функціонуючих капілярів, нормалізацією кровообігу у більшості випадків.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** остеоартроз, підлітки, мікроциркуляція, капіляроскопія нігтьового ложа

## ХАРАКТЕРИСТИКА МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПОДРОСТКОВ С ОСТЕОАРТРОЗОМ В КАТАМНЕЗЕ

А. В. Летьго<sup>1</sup>, И. С. Лебець<sup>2</sup>, О. Л. Говаленкова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина

<sup>2</sup> ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков АМН Украины», г. Харьков, Украина

Методом капіляроскопії ногтевого ложа изучено состояние системы микроциркуляции (МЦ) у 43 подростков с остеоартрозом (ОА), сформировавшемся на фоне гипермобильного синдрома (ГМС) и

после перенесенного реактивного артрита. Исследование системы МЦ проводили в стационаре да назначения терапии и через 1 месяц после лечения, которое включало нестероидные противовоспалительные средства 2–3 недели и хондропротекторы (терафлекс 1 капсула 3 раза в сутки). Установлено, что нарушения в системе МЦ касаются всех ее звеньев — сосудистого, внутрисосудистого и периваскулярного. Сосудистые анатомические отклонения, а именно уменьшение количества капилляров и их рядов, дилатация и извитость, неравномерность расположения способствовали агрегации эритроцитов, замедлению кровотока, отражающие внутрисосудистые нарушения, и мутному, бледному фону — показателю периваскулярного звена. Данные признаки были более присущи длительному патологическому процессу при ОА на фоне ГМС. Также получено, что после назначения медикаментозной терапии частота патологических проявлений со стороны системы МЦ снизилась. Это отразилось в увеличении количества функционирующих капилляров, нормализации кровообращения в большинстве случаев.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** остеоартроз, подростки, микроциркуляция, капилляроскопия ногтевого ложа

## CHARACTERISTIC OF MICROCIRCULATORY ABNORMALITIES IN ADOLESCENTS WITH OSTEOARTHRISIS IN CATAMNESIS

*A. V. Letjago<sup>1</sup>, I. S. Lebets<sup>2</sup>, O. L. Govalenkova<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

<sup>2</sup> Institute of Children and Adolescents Health Care of the Academy of Medical Sciences, Kharkov, Ukraine

Using nail bed capillaroscopy, there has been examined microcirculation system (MCS) status in 43 adolescents with osteoarthritis (OA), which formation had been accompanied by hypermobile syndrome (HMS) and old reactive arthritis. MCS examination has been carried in hospital before administration of therapy and one month after; the therapy included nonsteroid anti-inflammatory preparations, administered during 2-3 weeks, and chondroprotectors (Teraflex, 1 capsule 3 times daily). It has been established that MCS abnormalities manifested themselves in vascular, intravascular and perivascular parts. Vascular anatomical abnormalities such as a decrease in quantity of capillaries and their rows; dilatation, sinuosity, irregular disposition, favoured the aggregation of erythrocytes and delayed blood circulation, - the factors of intravascular abnormalities, - and blurred, pale background - the factor of perivascular MCS part abnormality. Such features had been mostly present in a more prolonged pathological process of OA accompanied by HMS. It has been established that medicament therapy administration caused a decrease in MCS abnormalities frequency. It has been manifested by an increase in the number of functioning capillaries and blood circulation normalization in most cases.

**KEY WORDS:** osteoarthritis, adolescents, microcirculation, nail bed capillaroscopy

За статистичними даними країн усього світу остеоартроз (ОА) є однією з найбільших соціальних, економічних та психологічних проблем. У формуванні останньої певне значення має наявність у хворих постійного больового синдрому, обмеження повсякденної активності. Так, за даними Ананьєвої Л. П. [1], порушення рухливої активності у суглобах різного ступеня вираженості спостерігаються у 80 % дорослих із ОА, а 25 % хворих неспроможні виконувати звичайну домашню роботу. Економічні питання стосуються не тільки хворого на ОА, його сім'ї, але й усього суспільства також, і обумовлені витратами на лікування, реабілітацію, утриманням за рахунок державних коштів неспроможних обслуговувати себе пацієнтів.

Звертає на себе увагу той факт, що за останні декілька десятиріч поширеність ОА значно зросла. Зазначена тенденція спостерігається й на наш час. Прогнозується, що

до 2020 року близько 60 % населення усього світу буде страждати на ОА. Це пов'язують зі збільшенням відсотка людей похилого віку на тлі зниження народжуваності, бо саме похилий вік є основною віковою категорією, в якій розвивається ОА. Проте спостерігається загрозлива тенденція щодо формування даного захворювання й в осіб молодше 45 років, що в подальшому призводить до більш раннього вікового вилучення їх з трудового процесу.

Питання щодо причин та механізмів розвитку ОА турбували науковців ще з початку минулого сторіччя. Так, у фундаментальному рукописі академіка Н. А. Вельямінова «Учение о болезнях суставов с клинической точки зрения» (1924 рік), автором розглядаються існуючі на той час теорії розвитку ОА. В подальшому проблемою ОА займалися такі видатні вчені як М. М. Дитеріхс, С. А. Рейнберг, М. Г. Астапенко, інші науковці.

На сьогодні дослідники ставлять акценти на тому, що даний патологічний стан характеризується хронічним прогресуючим перебігом, дегенерацією суглобового хряща, структурними змінами субхондральної кістки та явним або прихованим синовітом. Зазначається, що патогенез ОА складається з багатьох ланцюжків, взаємодія яких і сприяє формуванню дегенеративно-деструктивних змін у суглобах та зумовлює розвиток різноманітних клінічних проявів хвороби. Сучасні дослідження з використанням новітніх технологій показали, що при ОА відбуваються значні біохімічні та імунологічні зсуви, які формуються на тлі механічних, запальних, вікових, ендокринних, мікроциркуляторних факторів тощо.

Провідні дослідження механізмів формування ОА показали, що деструкція суглобового хряща може формуватися на тлі різних факторів, а саме системної дисплазії сполучної тканини (гіпермобільний синдром — ГМС), спадкової схильності, надмірної ваги, травматичних та запальних уражень суглобів різного генезу тощо і ключовими патогенетичними ланками є біохімічні та імунологічні відхилення з подальшим катаболізмом сполучної тканини. Гіперпродукція прозапальних цитокинів (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ФНО- $\alpha$ ), розвиток синовіту у певній мірі є причиною мікроциркуляторних порушень (МП) в уражених суглобах. Слід зазначити, що у 80-х роках ХХ сторіччя МП у суглобовій системі вважалися основою остеоартрозного процесу [2]. Автор вказаної ідеї В. П. Котельников відмітив, що на початкових етапах ОА створюються умови для так званої артеріальної ішемії, яка є наслідком розладу кровообігу у системах суглобу. На тлі цього, перш за все, страждає гіаліновий хрящ, який не має власних кровоносних судин. Зі збільшенням тривалості такого стану починається розвиток дегенеративно-дистрофічних змін. Також вказувалося, що при ОА спостерігається зменшення васкуляризації капсули суглоба та синовіальної оболонки, а ступінь порушень у системі кровообігу прямо пропорційно впливає на вираженість дегенеративних змін. Подальші дослідження показали, що МП, а саме підсилення агрегаційних властивостей еритроцитів, гіперкоагуляція, анатомофункціональні відхилення у будові капілярного ряду, можуть розглядатися одним із можливих механізмів підтримки запалення і бути однією з причин прогресування деструктивного процесу у хрящовій тканині [3, 4].

Проте, незважаючи на значні досягнення у вивченні механізмів розвитку ОА, надання провідного значення ролі змін у системі

імунітету, біохімічних зсувів, питання щодо МП при даному захворюванні остаточно не визначені і є досить актуальними, особливо це стосується осіб підліткового віку. На сьогодні встановлено певне «змолодження» даного захворювання. На ранній розвиток ОА вказував ще В. П. Котельников у своїй монографії «Ишемический артроз» (1986 рік). Автор зазначав, що вік значної частини хворих на ОА не перевищує 40 років. В наш час дослідження І. С. Лебець зі співавторами показали, що ОА, який вважався раніше переважно патологією людей зрілого, похилого віку, формується вже у підлітків [5, 6]. Однією з проблем, які ставили перед собою науковці, було дослідження системи МЦ у підлітків, хворих на ОА. Встановлено, що перебіг даного захворювання характеризується значними відхиленнями у всіх ланках МЦ. Характерними були анатомічні та морфологічні порушення будови капілярного ряду, феномен агрегації еритроцитів, периваскулярний набряк та відкриті артеріо-венозні анастомози (АВА) [7, 8]. Проте, ці дослідження проводилися одноразово при встановленні діагнозу на групі хворих, у яких ОА розвинувся на тлі ГМС.

У наш час існують різні методи вивчення системи МЦ. Одним із простих і об'єктивних методів виявлення порушень на мікросудинному рівні є мікроскопія. В клінічній практиці переважно застосовуються капіляроскопія нігтьового ложа та біомікроскопія кон'юнктиви. Вважається, що зміни, які встановлюються при вивченні капілярів даних локалізацій, відображають такі ж у хворому органі чи системі органів. Деякі дослідники зазначають, що капіляроскопічні порушення у нігтьовому ложі з'являються дещо частіше, ніж аналогічні зміни при капіляроскопії бульварної кон'юнктиви ока [9]. Саме через це капіляроскопія нігтьового ложа знайшла більше застосування в клінічній практиці та наукових дослідженнях.

Не зважаючи на визначення факторів ризику ОА, відсутні дані стосовно особливостей порушень системи МЦ при різній природі дегенеративного процесу у суглобах. До теперішнього часу не визначено динаміку змін у стані МП на тлі патогенетичного хрящомодифікуючого та протизапального лікування ОА у підлітків, що важливо для оцінки його ефективності.

Робота виконувалася відповідно до планів науково-дослідних робіт ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України» в рамках теми «Розробити технологію попередження формування та прогресування остеоартрозу на тлі запальних та диспластичних уражень суглобів у підлітків».



**Мета дослідження** — вивчити динаміку МП при ОА у підлітків на тлі лікування із різними факторами ризику його розвитку.

## **МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ**

Під наглядом знаходилося 43 пацієнти з ОА 15–18 років. У 32 підлітків ОА сформувалася на тлі ГМС (перша група), у 11 осіб підліткового віку — після перенесеного РеА (друга група). Діагноз ОА встановлювався з урахуванням МКХ — 10 і критеріїв РЗ. Рентгенологічні зміни у суглобах відповідали I–II ступеням за класифікацією Kellgren. Дослідження МЦ проводили методом капіляроскопії нігтьового ложа (КНЛ) зранку, до прийому їжі, при температурі навколишнього середовища 20–22 °С за допомогою капіляроскопу М-70А. Для характеристики капіляроскопічної картини у підлітків користувалися методичними вказівками Н. В. Філіпової зі співав. [9], розробленими в ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України», за якими зважали на довжину та діаметр капілярних петель (у нормі нагадують «дамську шпильку»), кількість функціонуючих капілярів в 1 міліметрі (3–4 рядка по 7–10 капілярів у них), швидкість кровообігу, форму судинних петель, характер розташування капілярів вздовж нігтьового ложа (капіляри першого ряду розташовані рівномірно один до одного), інтенсивність периваскулярного фону, наявність і вираженість феномена агрегації еритроцитів. Обстеження проводили в два етапи. Перше дослідження системи МЦ проводили в стаціонарі після встановлення діагнозу, друге — через 1 місяць після лікування, яке включало нестероїдні протизапальні засоби 2–3 тижні і хондропротектори (терафлекс 1 капсула 3 рази на добу).

## **РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ**

При дослідженні стану МЦ у хворих з ОА незалежно від конкретного фактору ризику розвитку, встановлено різноманітні порушення, що торкаються усіх ланок МЦ — судинної, внутрішньосудинної та периваскулярної.

Встановлено, що при стаціонарному обстеженні у 53,49 % підлітків з ОА число функціонуючих капілярів було зниженим на тлі зменшення капілярних рядків (74,42 %). Для диспластичного процесу капілярна редукція була більш притаманною, ніж для запального (62,50 % проти 27,27 %,  $p < 0,01$ ). Перебіг ОА у цілому по групі хворих характеризувався й змінами в інших показниках судинної ланки: звивистості венозної гілки (83,72 %), артеріального відділу капіляра (23,26 %), артеріовенозного спів-

відношення (С:В) — венозна дилатація до 1:3 (72,09 %), скороченні капілярних петель (58,14 %), нерівномірному розташуванні капілярів (60,47 %). Проте частота даних відхилень не залежала від генезу деструкції суглобів. Аналізуючи отримані результати, можна сказати, що при ОА на тлі ГМС спостерігається зменшення ємності капілярного русла за рахунок недостатньої кількості функціонуючих капілярів та наявних деформованих, не спроможних виконувати свої функції у повному обсязі петель. ОА після перенесеного реактивного артрити також притаманні ознаки деформації капілярів, проте в більшості випадків визначається збереження їх кількості, що також вказує на зниження транскapілярного обміну, проте в дещо меншому розмірі ніж при ГМС. Тобто, коливання у кількості капілярів призводять до зсувів у процесах взаємодії в системі «клітина — кров», що безпосередньо відображається на функціональній спроможності підлеглих тканин.

Серед внутрішньосудинних порушень МЦ провідна роль надається реологічним розладам. Перш за все, це стосується агрегації еритроцитів та змін у швидкості кровообігу, так як агрегація еритроцитів безпосередньо впливає на зниження швидкості кровообігу, сприяє закупорці термінальних артерій і капілярів з подальшою гіпоксією тканин. У хворих на ОА підлітків феномен агрегації еритроцитів визначався у 62,79 %. В більшості випадків це була одинична агрегація (88,89 %), що в певній мірі вказує на можливість ліквідування стазу. Проте, навіть одинична агрегація еритроцитів може призводити до зниження лінійної швидкості току крові, що проявилось зернистістю кровообігу у 78,18 % хворих. Слід відмітити, що тенденція до агрегаційної здатності еритроцитів та уповільнення кровообігу визначалася як у першій (94,73 % та 73,91 % відповідно), так і у другій групі (88,89 % та 72,72 % відповідно).

Судинні та внутрішньосудинні порушення сполучалися у значній кількості хворих зі змінами на периваскулярному рівні. У 48,84 % осіб при першому дослідженні спостерігалось бліде забарвлення оточуючих капілярів тканин. В деякій мірі це може бути пов'язано зі зниженням кількості функціонуючих капілярів та зернистим кровообігом. Окрім того, визначався мутний капілярний фон у 37,21 % пацієнтів, який характеризувався нечіткими контурами структур фону, що може вказувати на порушення бар'єрної функції капілярів, або на запальну реакцію. У 25,58 % хворих виявлено відкриті АВА. В основному наявність АВА поєднувалася зі

стазом крові, закупоркою капілярів, що створювало умови для обхідного току крові за рахунок відкриття колатералей. Встановлено, що при ОА на тлі ГМС на відміну від другої групи хворих, у більшості осіб ( $p < 0,05$ ) діагностувався блідий периваскулярний фон. Це можна пояснити більшою частотою замутненого периваскулярного простору (40,62 %), відкритими АВА (18,75 %), низькою кількістю капілярів у рядку.

Досліджуючи систему МЦ у тих же пацієнтів через місяць після проведеного курсу терапевтичного лікування, визначені певні особливості в анатомо-функціональній будові капілярного русла.

У більшості хворих на ОА (60,47 %) незалежно від чинника ризику його розвитку спостерігалися досить суттєві позитивні тенденції з боку показників усіх ланок МЦ. Перш за все, це стосувалося судинної частини МЦ. Так, в загальній групі підлітків, хворих, звивистість венозного відділу капіляра при другому дослідженні діагностувалася рідше, ніж при першому (69,77 % проти 83,72 %,  $p < 0,05$ ). При аналізі САВ визначено, що нормальні значення цього показника спостерігалися у 44,19 % пацієнтів, що було значно більшим, ніж при обстеженні в стаціонарі ( $p < 0,01$ ). Змінилася також й чисельність капілярів за рахунок зростання кількості рядків ( $p < 0,01$ ) та кількості капілярів ( $p < 0,001$ ). Капіляри у рядку у більшості хворих розташовувалися рівномірно (53,49 % проти 39,53 %,  $p < 0,05$ ), причому скорочення петель спостерігалось тільки у третині пацієнтів (30,23 % проти 58,14 %,  $p < 0,05$ ). Аналізуючи показники МЦ залежно від чинника ризику розвитку ОА, встановлено, що в динаміці у хворих з ОА на тлі ГМС визначалося зростання кількості капілярних рядків (59,38 % проти 18,75 %,  $p < 0,01$ ), капілярів у них (46,88 % проти 9,38 %,  $p < 0,001$ ), які розташовувалися рівномірно у 65,63 % пацієнтів ( $p < 0,05$ ), а при ОА після РеА — зниження частоти звивистості венозної гілки капілярів (63,64 % проти 100 %,  $p < 0,01$ ).

Зміни у архітектонічній будові відобразилися й на внутрішньосудинній складовій. Зменшилася частота зниження уповільненого кровообігу (62,07 % проти 78,18 %,  $p < 0,05$ ), діагностувалася відсутність агрегації еритроцитів у 58,14 % підлітків, як численної, так і одиначної ( $p < 0,001$ ). Відмічено, що при ОА після перенесеного РеА агрегація еритроцитів визначалася у 45,45 %, що було значно меншим проявом МП ніж при першому дослідженні ( $p < 0,05$ ), причому вона була представлена лише одиначними елементами. В групі підлітків із ОА на тлі ГМС

встановлено зменшення частоти уповільненого кровообігу (47,37 % проти 73,91 %,  $p < 0,01$ ), проте у 52,63 % пацієнтів спостерігалось прискорення кровообігу, що очевидно є слідством компенсаторної реакції. Окрім того, агрегація еритроцитів була тільки одиначною (100 %) і встановлювалася значно рідше ніж при першому дослідженні (40,63 % проти 59,38 %,  $p < 0,05$ ).

Аналіз показників периваскулярного фону показав, що на тлі зменшення судинних та внутрішньосудинних порушень спостерігалися й певні ознаки нормалізації стану оточуючого капіляри середовища. Так, загалом зросла частота рожевого кольору фону (76,74 % проти 51,16 %,  $p < 0,05$ ) та відсутності АВА (90,70 % проти 74,42 %,  $p < 0,05$ ). Це відбувалося переважно в групі підлітків, у яких ОА сформувався на тлі ГМС (75,00 % проти 43,75 %,  $p < 0,01$  та 93,75 % проти 81,25 % відповідно).

Враховуючи отримані дані стосовно показників МЦ у підлітків, хворих на ОА, що сформувався після РеА та на тлі ГМС, є необхідність продовження дослідження в плані оцінки ефективності лікування через один рік і у подальшому після призначення терапії і на тлі лікування для оцінки його впливу на зміни у МЦ.

## ВИСНОВКИ

1. Методом капіляроскопії нігтьового ложа встановлено, що у підлітків, хворих на ОА, визначаються різноманітні порушення, які торкаються усіх ланок системи мікроциркуляції – судинної, внутрішньосудинної та периваскулярної. При обстеженні в стаціонарі показано, що є певні від'ємності у будові капілярного русла при ОА різного генезу. Так, для диспластичного процесу в більшій мірі притаманна деформованість капілярної мережі (звивистість, скорочення, дилатація, нерівномірність) з зменшенням кількості функціонуючих складових, що впливає на життєздатність тканин, що їм підпорядковуються. Перебіг запального процесу у суглобах також характеризувався ознаками деформації, проте визначалося більша кількість капілярів, а значить більша функціональна спроможність капілярного русла.

2. Друге обстеження стану МЦ показало, що після призначення терапії відбувається покращення мікроциркуляторних показників. На це вказувало зниження частоти венозної звивистості капілярів, дилатації, зростання кількості капілярних рядків та капілярів у них, визначалася тенденція до рівномірності капілярів у рядку. Дещо покращилися й реологічні властивості крові, а

саме у значній кількості пацієнтів уповільнений кровообіг та феномен агрегації еритроцитів не спостерігалися. Периваску-

лярні показники в динаміці характеризувалися рожевим фоном та відсутністю відкритих АВА.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Ананьева Л. П. Лечение анальгетиками центрального действия хронического болевого синдрома при заболеваниях костно-мышечной системы / Л. П. Ананьева, Р. М. Балабанова // *Consilium medicum*. — 2001. — Т. 3, № 9. — С. 428—432.
2. Котельников В. П. Периферическое кровообращение при деформирующем остеоартрозе / В. П. Котельников // *Вестн. хирургии*. — 1984. — № 8. — С. 20—23.
3. Королева С. В. Клинико-патогенетическое значение кинематической нестабильности коленных суставов в развитии остеоартроза, диагностика и дифференцированная коррекция : дис. ... доктора мед. наук : 14.00.05 / Королева Светлана Валерьевна. — Иваново, 2007. — 221 с.
4. Цвингер С. М. Клинико-патогенетическое значение изменений некоторых показателей воспаления и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных первичным остеоартрозом : автореф. дис. ... канд. мед. Наук : 14.01.04 / Цвингер Светлана Матвеевна. — Чита, 2011. — 27 с.
5. Лебець І. С. Оцінка ефективності лікування підлітків, хворих на остеоартроз колінних суглобів / І. С. Лебець, Н. С. Шевченко, О. В. Матвієнко, Г. В. Лєтяго, Д. А. Кашкалда, І. М. Неліна // *Таврический медико-биологический вестник*. — 2010. — Т. 13, № 2. — С. 55—56.
6. Лебець І. С. Принципи і тактика запобігання прогресуванню остеоартрозу в підлітків / [І. С. Лебець, Н. С. Шевченко, О. В. Матвієнко, Д. А. Кашкалда] // *Український ревматологічний журнал*. — 2010. — № 2. — С. 62—65.
7. Лебець І. С. Характеристика мікроциркуляторних порушень за даними капіляроскопії у підлітків, хворих на остеоартроз / І. С. Лебець, Г. В. Лєтяго // *Врачебная практика*. — 2006. — № 4. — С. 75—79.
8. Лебець І. С. Оценка показателей микроциркуляции у подростков с остеоартрозом / И. С. Лебець, А. В. Лєтяго // «Актуальні питання дитячої кардіоревматології» : Матеріали V (Ювілейної) Всеукраїнської науково-практичної конференції, (м. Євпаторія, 27—28 квітня 2006 р.). — Євпаторія, 2006. — С. 116.
9. Ранняя диагностика і прогнозування перебігу ускладнень цукрового діабету у дітей та підлітків : Метод. рек. / Скл.: Н. В. Філіпова, Л. Д. Нікітіна, Л. П. Левчук, [та ін.] — Харків, 2001. — 31 с.

УДК: 616.441-006.6+616.441-006.55: 519.688

## ЗАСТОСУВАННЯ ШТУЧНОЇ НЕЙРОННОЇ МЕРЕЖІ ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ АБО ПРИХОВАНОВОГО ІСНУВАННЯ РАКУ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ НА ФОНІ ЇЇ ДОБРОЯКІСНОЇ ПАТОЛОГІЇ

*О. В. Мужичук*

Харківський національний медичний університет, Україна

На основі комплексного обстеження 248 хворих на різноманітну патологію щитовидної залози, було створено штучну нейронну мережу для оцінки ризику виникнення або прихованого існування раку щитовидної залози на фоні доброякісної тиреоїдної патології. Навчання нейронної мережі проведено за даними обстеження 120 хворих, тестування — за даними 128. Навчена нейронна мережа має високу універсальність щодо різних варіантів фонові доброякісної патології, та є здатною з високою чутливістю (89,5 %) та специфічністю (80,3 %) прогнозувати наявності прихованого перебігу або ймовірності майбутнього виникнення тиреоїдного раку у хворих з доброякісною патологією щитовидної залози.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** штучна нейронна мережа, рак щитовидної залози, прогнозування ризику виникнення

## ПРИМЕНЕНИЕ ИСКУССТВЕННОЙ НЕЙРОННОЙ СЕТИ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЛИБО СКРЫТОГО ТЕЧЕНИЯ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ ЕЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

*А. В. Мужичук*

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

На основании комплексного обследования 248 больных с различной патологией щитовидной железы, была создана искусственная нейронная сеть для оценки риска возникновения либо скрытого течения рака щитовидной железы на фоне доброкачественной тиреоидной патологии. Обучение нейронной сети проведено на основании данных обследования 120 больных, тестирование — по данным 128. обученная нейронная сеть имеет высокую универсальность по отношению к различным вариантам фоновой доброкачественной патологии и способна с высокой чувствительностью (89,5 %) и специфичностью (80,3 %) прогнозировать наличие скрытого течения или вероятность возникновения в будущем тиреоидного рака у больных с доброкачественной патологией щитовидной железы.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** искусственная нейронная сеть, рак щитовидной железы, прогнозирование риска возникновения

## ARTIFICIAL NEURAL NETWORKS APPLICATION FOR PREDICTION OF CANCER RISK IN PATIENTS WITH THYROID BENIGN PATHOLOGY

*A. V. Muzhichuk*

Kharkiv National Medical University, Ukraine

On base of a comprehensive survey of 248 patients with different thyroid pathology, artificial neural network has been created. Its task was to predict the possibility of cancer risk in patients with thyroid benign pathology. Neural network training based on the data of surveys carried out 120 patients, testing according to 128. Trained artificial neural network is highly flexible with regard to the different variants of the background benign pathology and capable with high sensitivity (89,5 %) and specificity (80,3 %) forecast the existence of hidden currents or probability of occurrence in future thyroid cancer in patients with benign pathology.

**KEY WORDS:** artificial neural network, thyroid cancer risk

Останнім часом неухильно зростає значення інформаційного забезпечення різних медичних технологій [1, 2]. На сучасному етапі розвитку медицини, технічні можливості обстеження людини найчастіше перевищують можливості їхнього сукупного аналізу [3].

Сучасні технічні можливості дозволяють лікарям вийти на якісно новий рівень уявлення про захворювання. Різні медичні експертні системи дозволяють змодельовати перебіг захворювання у кожного конкретного хворого [4].

Серед експертних медичних систем особливе місце займають інтелектуальні системи, що самонавчаються. Вони засновані на методах автоматичної класифікації ситуацій з реальної практики або методах навчання на прикладах. Найбільш яскравий приклад таких систем — штучні нейронні мережі (ШНМ) [5–7]. У відмінності від експертних систем, що засновані на моделюванні процесів мислення, нейронні мережі нагадують структуру мозку, в якому велика кількість нейронів об'єднані численними зв'язками.

ШНМ являють собою нелінійні системи, які дозволяють класифікувати дані набагато

краще, ніж звичайно використовувані лінійні методи. У додатку до медичної діагностики, ШНМ дають можливість значно підвищити специфічність методу, не знижуючи його чутливості [8, 9].

При попередньому вивчені проблеми розвитку раку щитовидної залози на фоні її доброякісної патології [10–12], було встановлено різні особливості поєданого перебігу та зроблені деякі припущення щодо механізмів виникнення злоякісної пухлини. Отримані знання цілком необхідно застосовувати в сучасній онкотиреоїдології. Однак враховуючи багатогранність виявлених особливостей та розкритих механізмів, поєднання їх в простій лінійній моделі або алгоритмі є неможливим. Отже, необхідність комплексного аналізу великої кількості параметрів часто призводить до необхідності більш широкого використання різних методів комп'ютерної підтримки прийняття рішень.

Робота виконана у рамках НДР «Вивчення особливостей клінічного перебігу тиреоїдного раку на тлі доброякісної тиреоїдної патології та її вплив на розвиток раку щитовидної залози» (ОК № 0301U000169).

**Мета роботи:** створення та навчання ШНМ для оцінки ризику виникнення або прихованого існування раку щитовидної залози на фоні доброякісної тиреоїдної патології.

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Використано результати обстеження 248 хворих. Для попередження підгонки параметрів ШНМ під кількісні дані, всі випадки за допомогою генератора випадкових чисел були розподілені на дві множини — навчальну та тестову.

Для створення та навчання нейронної ме-

режі було використано дані комплексного обстеження 120 хворих. Тестову множину склали результати обстеження 128 хворих.

ШНМ збудована за принципом багат шарового персептрон з 31 входом, 100 прихованими шарами та 1 виходом. Програма для її функціонування написана на Object Pascal. Навчання ШНМ проведено методом зворотного поширення помилки. Кількість прихованих шарів підібрано таким чином, що ШНМ здатна вирішувати поставлену задачу без втрати спроможності до узагальнення. Враховані показники та їх розподіл наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Дані обстеження хворих, що використані при створенні штучної нейронної мережі

1	Стать	ч
		ж
2	Вік	до 20
		20–29
		30–39
		40–49
		50–59
		60–69
		70 та більше
3	Зріст	до 150
		150–159
		160–169
		170–179
		180–189
4	Вага	190 та більше
		< 40
		40–49
		50–59
		60–69
		70–79
		80–89
		90–99
		100–109
		110–119
120 та більше		
5	кількість вузлових утворень	1
		> 1
6	розмір більшого вузла	до 1 см
		1–1,5
		1,5–2
		2–2,5
		2,5–3
		3–3,5
3,5 та більше		
7	акустична щільність щитоподібної залози	звичайна
		підвищена
		знижена
8	структура щитоподібної залози за УЗД	гомогенна
		гетерогенна
9	контури вузла	чіткі
		нечіткі
10	характеристика вузла за акустичною щільністю	ехонегативний
		гіпоехогенний
		ізоехогенний
		гіперехогенний
		змішаний
11	капсула вузла	наявна
		відсутня

## Продовження таблиці 1

12	кальцинати у вузлі	наявні відсутні
13	анехогений обідок навколо вузла	наявний відсутній
14	тип васкуляризацій вузла	васкуляризація відсутня периферичний змішаний центральний
15	онкологічна спадковість	обтяжена необтяжена
16	тиреоїдна спадковість	обтяжена необтяжена
17	супутня злоякісна патологія в анамнезі	присутня відсутня
18	час існування вузлової патології (місяців)	< 6 (або виявлена вперше) 6–11 12–17 18–23 24–29 30–35 36–41 42–47 48–53 54–59 60–65 66–71 72–77 > 78
19	попереднє лікування патології щитоподібної залози тироксинам	проводилось не проводилось
20	динаміка розмірів вузла під час консервативного лікування	без динаміки (або оцінити неможливо) збільшення розмірів зменшення розмірів/зникнення
21	рівень Т3 у сироватці крові	збільшений біля верхньої межі норми в межах норми біля нижньої межі норми знижений
22	рівень Т4 у сироватці крові	збільшений біля верхньої межі норми в межах норми біля нижньої межі норми знижений
23	рівень ТТГ у сироватці крові	збільшений біля верхньої межі норми в межах норми біля нижньої межі норми знижений
24	більший рівень експресії p53 в пунктаті (IM/100)	показник що дорівнює IM/100 (від 0 до 1)
25	менший рівень експресії p53 в пунктаті (IM/100)	показник що дорівнює IM/100 (від 0 до 1)
26	більший рівень експресії p21 в пунктаті (IM/100)	показник що дорівнює IM/100 (від 0 до 1)
27	менший рівень експресії p21 в пунктаті (IM/100)	показник що дорівнює IM/100 (від 0 до 1)
28	більший рівень експресії p63 в пунктаті (IM/100)	показник що дорівнює IM/100 (від 0 до 1)
29	менший рівень експресії p63 в пунктаті (IM/100)	показник що дорівнює IM/100 (від 0 до 1)
30	більший рівень експресії Ki-67 в пунктаті (IM/100)	показник що дорівнює IM/100 (від 0 до 1)
31	менший рівень експресії Ki-67 в пунктаті (IM/100)	показник що дорівнює IM/100 (від 0 до 1)

Ознакою що верифікує був результат гістологічного дослідження — наявність або відсутність злоякісної пухлини.

Визначення чутливості, специфічності і оцінка вірогідності різниці між даними виконані за допомогою програми STATPLUS 2009 Professional 5.0, пакету «Basic Statistic/

Tables», засобами методу «t-test, single sample». Попередня перевірка на нормальність розподілення виконана за критеріями Колмогорова-Смирнова/Лілліфорса, Шапіро-Уїлка та комплексу критеріїв Д'Агостіно асиметрія, Д'Агостіно ексцес і Д'Агостіно загальне.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

З урахуванням певних особливостей як клінічного перебігу, так і біологічних властивостей пухлини, на першому етапі дослідження було проведено окремо серед хворих на папілярний (ПР) та фолікулярний (ФР) варіанти раку щитовидної залози (РЩЗ).

Також враховуючи, що різні доброякісні патологічні процеси в щитовидній залозі також мають різні клінічні, сонографічні, гормональні, біологічні та інші особливості, навчання нейронної мережі проводилось для кожної фонової доброякісної патології окремо. Були створені шість окремих груп залежно як від гістологічного варіанту пух-

лини, так і від виду фонової доброякісної патології (ДП).

Першу групу склали хворі на ПР з фоновим аутоімунним тиреоїдитом (АІТ) та пацієнти з вузловою формою АІТ. До другої були віднесені хворі з ПР на фоні вузлового колоїдного зобу (ВЗ) та з «чистим» ВЗ. Третю групу склали хворі на ПР, якій було діагностовано в товщі аденом, та пацієнти з аденомами (А). Четверту, п'яту та шосту групи були сформовані аналогічно серед хворих на ФР з зазначеними варіантами фонової доброякісної патології.

Після етапу навчання, нейронній мережі були пред'явлені 128 тестових випадків з заздалегідь відомими діагнозами (табл. 2).

Таблиця 2

**Результати прогнозування ризику прихованого існування РЩЗ залежно від виду фонової доброякісної патології та гістологічного варіанту пухлини**

Вид фонової або доброякісної патології		Результат			
		Наявність РЩЗ		Відсутність РЩЗ	
		<i>ПР</i>	<i>ФР</i>	<i>ПР</i>	<i>ФР</i>
АІТ	Вірний прогноз	9	10	11	11
	Невірний прогноз	0	0	0	0
	Загалом випадків	9	10	11	11
ВЗ	Вірний прогноз	11	9	12	12
	Невірний прогноз	0	0	0	0
	Загалом випадків	11	9	12	12
А	Вірний прогноз	10	8	12	13
	Невірний прогноз	0	0	0	0
	Загалом випадків	10	8	12	13

Як видно з наведеної таблиці, нейронна мережа за відомої ДП та очікуваного гістологічного варіанту пухлини, в усіх випадках надавала вірні відповіді щодо наявності прихованого раку. Але цілком зрозуміло, що передбачити той чи інший гістологічний варіант пухлини навіть при відомій фоневій ДП неможливо. Однак вміння чітко розпізнавати випадки прихованого раку при абсолютній специфічності «лабораторного» варіанту нейронної мережі дозволило продовжити роботу по створенню «робочого» варіанту.

Було поєднано групи хворих з різними морфологічними варіантами РЩЗ зі збереженням розподілу залежно від варіанту фонової ДП. В результаті поєднання сформовані три групи хворих. До першої увійшли хворі на РЩЗ з фоновим АІТ та вузловою формою АІТ. Другу склали хворі на РЩЗ, що був поєднаний з ВЗ та хворі на «чистий» ВЗ. До третьої групи були віднесені хворі на РЩЗ з фоновими аденомами та пацієнти з аденомами фолікулярної та папілярної структури.

Після проведеного навчання, нейронній мережі були пред'явлені тестові випадки з

заздалегідь відомими діагнозами (табл. 3). Для визначення чутливості та специфічності прогнозування було проведено зіставлення відомого, підтвердженого гістологічним дослідженням діагнозу з результатом, виданим штучною нейронною мережею.

При аналізі нейронною мережею 41 клінічного випадку, коли фоновою або доброякісною патологією був АІТ, істинно-позитивних випадків існування злоякісної пухлини було 18, хибно-негативних — 1. Відсутність злоякісного процесу вірно було встановлено у 20 хворих (істинно-негативні випадки), а в 2 випадках спостерігали гіпердіагностику (хибно-позитивні випадки). Отже, за АІТ чутливість створеної нейронної мережі в діагностиці злоякісного процесу склала  $94,7 \pm 3,5 \%$ , а специфічність —  $90,9 \pm 4,5 \%$ .

Прогнозування наявності неопластичного процесу у 44 хворих з ВЗ, серед яких у 20 на його фоні був рак встановило істинно-позитивний результат діагностики пухлини в 17 випадках. Хибно-негативний був у 3 хворих з поєднаною патологією. Серед 24 хворих з «чистим» ВЗ істинно-негативний прогноз щодо існування злоякісної пухлини

Таблиця 3

## Результати прогнозування ризику прихованого існування РЩЗ залежно від виду фонової ДП

Вид фонової або доброякісної патології		Результат	
		Наявність РЩЗ	Відсутність РЩЗ
АІТ	Вірний прогноз	18	20
	Невірний прогноз	1	2
	Загалом випадків	19	22
ВЗ	Вірний прогноз	17	20
	Невірний прогноз	3	4
	Загалом випадків	20	24
А	Вірний прогноз	13	23
	Невірний прогноз	5	2
	Загалом випадків	18	25

відзначали у 20, а хибно-позитивний — у 4. Чутливість нейронної мережі щодо існування злоякісної пухлини за наявності ВЗ склала  $85,0 \pm 5,4\%$ , а специфічність —  $83,3 \pm 5,6\%$ .

Обробка нейронною мережею 43 випадків з морфологічним діагнозом аденома, серед яких в 18 мале місце поєднана патологія, дозволила вірно встановити наявність злоякісної пухлини в 13 з них (істинно-позитивні випадки). Гіподіагностику (хибно-негативні випадки) спостерігали у 5 хворих. Доброякісний характер пухлини був вірно підтверджений у 23 випадках (істинно-негативні), а помилково прийнятий за злоякісний — в 2 (хибно-позитивні). Чутливість прогнозування в створеній штучній нейронній мережі при наявності аденоми становила  $72,2 \pm 6,9\%$ , а специфічність —  $92,0 \pm 4,1\%$ .

Таким чином, при кожному з доброякісних патологічних процесів створена ней-

ронна мережа з високою чутливістю та специфічністю була здатна впізнавати випадки поєднаної тиреоїдної патології.

Враховуючи той факт, що вірно встановити вид доброякісної тиреоїдної патології можливо не в кожному випадку та не в кожному лікувальному закладі, було запропоновано об'єднати всіх хворих як з поєднаною, так і з доброякісною тиреоїдною патологією в одну загальну групу. Частково доробленій штучній нейронній мережі для навчання було пред'явлено 120 випадків. На вхідні нейрони інформація про характер доброякісної патології не подавалась.

Після завершення тривалого періоду навчання, для перевірки адекватності прогнозування, створеній нейронній мережі було пред'явлено для аналізу 128 випадків як поєднаної, так і доброякісної тиреоїдної патології.

Результати прогнозування наведені в табл. 4.

Таблиця 4

## Результати прогнозування ризику прихованого існування РЩЗ

Прогнозування	Результат	
	Наявність РЩЗ	Відсутність РЩЗ
Вірний прогноз	51	57
Невірний прогноз	6	14
Загалом випадків	57	71

Істинно позитивний діагноз РЩЗ штучна нейронна мережа встановила в 51 випадку. Гіподіагностика (хибно-негативний діагноз) спостерігали в 6 випадках. Істинно-негативний прогноз щодо наявності злоякісної пухлини спостерігали в 57 випадках, хибно-позитивний — в 14. Отже, чутливість кінцевого варіанту ШНМ склала  $89,5 \pm 4,9\%$ , а специфічність —  $80,3 \pm 5,1\%$ , тобто були на достатньо високому рівні.

Таким чином, поєднання всіх патологічних станів в одну загальну мережу не призвело до зниження її чутливості та спе-

цифічності щодо виявлення прихованого поєднаного тиреоїдного раку.

Розроблена ШНМ була реалізована для практичного використання як візуальна сторінка з діалоговими вікнами. Користувач має можливість відповідаючи на запитання ввести всі параметри, що зазначені в табл. 1. Результат прогнозування виводиться у вигляді відсотка ризику виникнення або прихованого існування злоякісної пухлини. Під час обробки тестової множини отриманий результат прогнозування відрізнявся від абсолютного показника (від 0 чи 100 %) не



більш, ніж на 7–11 %. Виходячи з цього, нами запропоновано інтервал в 10 % від абсолютного показника вважати високоінформативним. Створена нейронна мережа здатна проводити розрахунок при неповному заповненні діалогових вікон, але при цьому різниця між результатом прогнозування та абсолютним значенням може збільшуватись.

Роботу ШНМ було апробовано в практиці. На її входи були подані повні необхідні дані 17 хворих з доброякісними пухлинами, за цитологічним висновком, яким планувалось хірургічне лікування. Дані необхідних маркерів апоптозу та клітинної проліферації були отримані при імуноцітохімічному дослідженні пунктату. В 5 випадках прогноз наявності злоякісної пухлини був високим. В інших 12 випадках — низьким. Серед 5 хворих з високим ризиком наявності або майбутнього розвитку раку, в 4 випадках за даними гістологічного висновку підтверджено його наявність. Причому в одному з них

виявлено папілярну мікрокарциному діаметром 0,3 см. В усіх 12 випадках з малою ймовірністю існування або розвитку раку, за гістологічним висновком встановлено існування різноманітних доброякісних пухлин.

## **ВИСНОВКИ**

1. Нейромережне моделювання є потужним засобом вирішення складних нестандартних задач в медицині.

2. Створена та навчена штучна нейронна мережа має високу чутливість (89,5 %) та специфічність (80,3 %) в прогнозуванні наявності прихованого перебігу або ймовірності майбутнього виникнення тиреоїдного раку у хворих з доброякісною патологією щитовидної залози.

3. Створена штучна нейронна мережа може бути застосована в системі практичної охорони здоров'я для визначення тактики ведення хворих з вузловою доброякісною патологією щитовидної залози.

## **ЛІТЕРАТУРА**

1. Корневский Н. А. Проектирование нечетких сетевых баз знаний для медицинских систем поддержки принятия решений / Н. А. Корневский, М. И. Лукашов, С. А. Горбатенко, [и др.] // Медицинская техника. — 2009. — № 4. — С. 38—42.
2. Жарко В. И. Проблемы информатизации здравоохранения / В. И. Жарко // Мед. Вестник. — 2008. — Vol. 9. — № 843. — С. 2.
3. Гельман В. Я. Медицинская информатика: практикум / В. Я. Гельман. — СПб. : Питер, 2002. — 480 с.
4. Doi K. Computer-aided diagnosis in medical imaging : historical review, current status and future potential / K. Doi // Comput Med Imaging Graph. — 2007. — Vol. 31. — № 4—5. — P. 198—211.
5. Вычислительные машины и мышление / А. Ньюэлл, Дж. Шоу, Г. Саймон, [и др.]; под ред. Э. Фейгенбаума. — М. : Мир, 1967. — 552 с.
6. Дюк В. А. Информационные технологии в медико-биологических исследованиях / В. А. Дюк, В. Л. Эмануэль. — СПб. : Питер, 2003. — 525 с.
7. Рассел С. Искусственный интеллект: современный подход (AIMA) / С. Рассел, П. Норвиг, — [2-е издание. : пер. с англ.]. — М. : Издательский дом «Вильямс», 2005. — 1424 с.
8. Люгер Дж. Ф. Искусственный интеллект : стратегии и методы решения / Джордж Ф. Люгер, 4-е издание : пер. с англ. — М. : Издательский дом «Вильямс», 2008. — 864 с.
9. Zou J. Overview of artificial neural networks / J. Zou, Y. Han, S. S. So // Methods Mol Biol. — 2008. — № 458. — P. 15—23.
10. Чутливість та специфічність ультразвукового дослідження в диференційній діагностиці злоякісної та доброякісної тиреоїдної патології / О. В. Мужичук, Н. І. Афанасьєва, О. Г. Кондратьєва, [та ін.] // Променева діагностика, променева терапія. — 2010. — № 3. — С. 6—14.
11. Мужичук О. В. Значення прогностичних маркерів пухлинної прогресії p53, p21<sup>waf1/cip1</sup>, p63 та Ki-67 в пухлинах щитовидної залози / О. В. Мужичук, Н. І. Афанасьєва, В. В. Мужичук // Вісник Харківського Національного Університету імені В. Н. Каразіна, серія «Медицина». — 2009. — № 879, вип. 18. — С. 4—9.
12. Мужичук А. В. Ранняя диагностика рака щитовидной железы у лиц группы риска / А. В. Мужичук, Н. И. Афанасьєва, В. В. Мужичук // Международный медицинский журнал. — 2010. — Том 16, № 1. — С. 82—85.

УДК: 616.98:579.834.114

## ХВОРОБА ЛАЙМА: АЛГОРИТМ ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЕТІОТРОПНОЇ ТЕРАПІЇ

*В. П. Малий, Н. В. Шепилєва*

Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

---

У 51 пацієнта (19 чоловіків і 32 жінки), середній вік  $46 \pm 12$  років, ретроспективно проаналізовані клініко-анамнестичні та лабораторні дані, на їх основі, використовуючи математичний аналіз з застосуванням неоднорідної послідовної процедури Вальда-Генкіна, розроблено діагностичний алгоритм. Використання діагностичного алгоритму дозволяє з високим ступенем надійності прогнозувати ефективність лікування пацієнтів на хворобу Лайма та в залежності від передбачуваних виходів хвороби проводити медикаментозну корекцію у хворих з цією патологією.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** хвороба Лайма, борелії, етіотропна терапія, критерії прогнозування, алгоритм

## БОЛЕЗНЬ ЛАЙМА: АЛГОРИТМ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ

*В. П. Малий, Н. В. Шепилєва*

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

---

У 51 пациента (19 мужчин и 32 женщины), средний возраст  $46 \pm 12$  лет, ретроспективно проанализированы клиничко-анамнестические и лабораторные данные, на их основе, используя математический анализ с применением неоднородной последовательной процедуры Вальда-Генкина, разработан диагностический алгоритм. Использование диагностического алгоритма позволяет с высокой степенью надежности прогнозировать эффективность лечения пациентов с болезнью Лайма и в зависимости от предполагаемых исходов болезни проводить медикаментозную коррекцию у больных с этой патологией.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** болезнь Лайма, боррелии, этиотропная терапия, критерии прогнозирования, алгоритм

## LYME DISEASE: ALGORITHM OF PROGNOSIS OF THE EFFECTIVENESS OF THE ETIOTROPIC THERAPY

*V. P. Malyi, N. V. Shepileva*

Kharkiv medical academy of postgraduate education, Ukraine

---

In 51 patients (19 men and 32 women) aged  $46 \pm 12$  with the established diagnosis the Lyme disease, are retrospectively analyzed clinic-anamnestic and to laboratory analyses, and on their basis, using mathematical analysis with the application sequential procedure of Wald-Genkina, developed diagnostic algorithm. The using of a diagnostic algorithm makes it possible the prognosing effectiveness of the treatment of patients with the Lyme disease with the higher degree.

**KEY WORDS:** lyme disease, borrelii, etiotropic therapy, the criterion of prognostication, algorithm

Хвороба Лайма або Лайм-бореліоз (ЛБ) належить до «нових інфекційних хвороб» збудник якої, спірохета комплексу *Borrelia burgdorferi sensu lato*, відкритий у 1982 р. [1]. Офіційна реєстрація ЛБ в Україні проводиться з 2000 р. і на теперішній час за рівнем захворюваності, поширеності і тяжкістю клінічного перебігу, який зумовлений частим переходом до рецидивного і хронічного перебігу, є найбільш актуальною серед трансмісивних природно-вогнищевих інфекцій

[2]. Враховуючи, що випадки захворювань реєструються в усіх регіонах України, щорічне зростання їх кількості створює несприятливу епідемічну ситуацію в країні. Якщо у 2005 р. офіційно зареєстровано 228 випадків ЛБ (0,48 на 100 тис. нас.), то в 2011 р. кількість зареєстрованих випадків ЛБ зростає в 5,8 рази і склала 1276 (2,76 на 100 тис. нас.). Це можна пояснити як поступовим покращенням діагностики, так інформованістю лікарів і населення щодо цієї інфекції.

Тенденція зростання захворюваності на ЛБ притаманна і Харківському регіону. Кількість звернень в лікувально-профілактичні заклади з приводу присмокування кліщів та захворюваність на ЛБ представлена в табл. 1.

Таблиця 1  
Кількість звернень в ЛПУ з приводу присмокування кліщів та захворюваність на ЛБ (в абсолютних цифрах)

Рік	Кількість укушених	Кількість випадків ЛБ
2004	101	4
2005	311	15
2006	462	21
2007	510	25
2008	735	30
2009	1113	45
2010	1188	53
2011	1801	53

В табл. 1 наведені дані офіційної статистики захворюваності на ЛБ в регіоні. Але вони є «вершиною айсбергу», які не відображають реальний рівень захворюваності, тому що хворі не завжди звертаються за медичною допомогою. Інфікованість бореліями не викликає різких змін у загальному стані хворого. Такі симптоми як знеудження, ломота в тілі, немотивована слабкість і навіть поява мігруючої еритеми — патогномонічного прояву хвороби — не завжди спонукають хворого звернутися до лікаря, в той же час запізнелі діагностика і лікування сприяють виникненню рецидивних та хронічних форм хвороби, що в майбутньому призводить до тяжких наслідків хвороби та інвалідизації. У той же час своєчасна діагностика і антибіотикотерапія не гарантують елімінації збудника [3]. Важливо зазначити, що в схемах етіотропної терапії, антибіотики призначаються тривалими курсами, з максимальними разовими дозами. Не дивлячись на це, згідно даним різних дослідників, хронізація інфекції настає від 3,5 % [4] до 10–13 % [5] хворих залежно від використовуваного антибактеріального препарату. Деякі фахівці [6–8] небезпідставно вважають, що цьому сприяє внутрішньоклітинне перебування борелій, особливо в випадках наявності збудника в складно доступних для антибіотиків органах і тканинах (лікворна система, мозкова тканина, суглоби), а також здатність інвазувати фібробласти та ендотеліальні клітини, що значно ускладнює етіотропну терапію та сприяє тривалій персистенції борелій в організмі.

Можливість прогнозувати ефективність антибіотикотерапії та наслідки хвороби на підставі клініко-анамнестичних та лабора-

торних даних при первинному зверненні за медичною допомогою дозволяє контролювати позитивну динаміку інфекційного процесу, вчасно діагностувати розвиток вторинної імунної недостатності, прогнозувати затяжний перебіг та можливу хронізацію процесу у хворих на ЛБ та своєчасно проводити медикаментозну корекцію.

У зв'язку з цим, *метою* нашого дослідження була розробка прогностичних критеріїв для оцінки ймовірної ефективності антибіотикотерапії при первинному зверненні хворого за медичною допомогою.

Робота виконана згідно з планом науково-дослідної роботи Харківської медичної академії післядипломної освіти «Клініко-патогенетичні особливості актуальних інфекційних хвороб, удосконалення методів діагностики та терапії» № державної реєстрації 010800U2114.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

В клініці інфекційних хвороб ХМАПО на базі Обласної клінічної інфекційної лікарні під спостереженням знаходилося 146 пацієнтів віком від 18 до 70 років з діагнозом «хвороба Лайма», із яких був відібраний 51 хворий (19 чоловіків і 32 жінки), середній вік становив  $46 \pm 12$  років. Усім пацієнтам було проведено комплексне клінічне обстеження з урахуванням клініко-анамнестичних даних, епідеміологічного анамнезу, анамнезу захворювання, додаткових лабораторних та інструментальних методів дослідження. Діагноз встановлювали на підставі епідеміологічних (факт присмокування кліща), клінічних (наявність еритеми — патогномонічного прояву хвороби) та лабораторних даних (виявлення методом ІФА IgM та IgG до *Borrelia burgdorferi* s.l. в сироватці крові).

Для етіотропного лікування ЛБ використовували антибіотики широкого спектру дії наступних фармакологічних груп: цефалоспорины третього покоління, тетрацикліни, макроліди. Схеми етіотропного лікування хвороби Лайма представлені в табл. 2.

Вибір антибіотика базувався на даних, отриманих при доклінічних і клінічних випробуваннях препаратів з урахуванням не тільки його фармакокінетичних властивостей, а й ступеню органних уражень, тривалості захворювання, клінічної форми, стану макроорганізму.

Критеріями включення в дослідження були: ЛБ, вік хворих від 18 до 70 років.

Критеріями виключення являлись вік до 18 років і старше 70, наявність хронічної соматичної патології в анамнезі, прийом антибіотиків напередодні лікування.

Схеми етіотропного лікування Лайм-бореліозу

Антибіотик	Разова доза	Кратність застосування (на добу)	Тривалість курсу (дів)	
			при гострому перебігу	при хронічному перебігу
Цефалоспорини третього покоління	0,5 г	2	14	21
Тетрацикліни	0,1 г	2	14	–
Макроліди	1,0 г	1	1	1
	0,5 г	1	5	11

Залежно від результатів лікування хворі були розподілені на дві групи рівнозначні за гендерними та віковими ознаками, а також схемами лікування.

Першу склали 30 хворих на ЛБ ( $n = 30$ ), у яких антибіотикотерапія виявилася високо-ефективною за клінічними та лабораторними критеріями.

Другу групу склав 21 хворий ( $n = 21$ ), з недостатньою ефективністю лікування, що обумовило необхідність призначення повторних курсів антибіотикотерапії.

Клінічне спостереження й обстеження хворих проводилося у профільних відділеннях ОКІЛ, а після виписки зі стаціонару — амбулаторно в консультативному Центрі по діагностиці та лікуванню хворих на Лайм-бореліоз на базі ОКІЛ. Ефективність проведеної терапії у пацієнтів на ЛБ оцінювали відповідно до наказу МОЗ України № 218 від 16.05.2005 р. «Про посилення заходів з діагностики та профілактики іксодових кліщових бореліозів». Лікування вважалось ефективним, якщо при диспансерному нагляді протягом 2-х років клінічно і серологічно наявність борелій не визначалась.

У хворих на ЛБ оцінювались і класифікувались етіологічні (наявність борелій та інших кліщових інфекцій), клінічні дані (наявність мігруючої еритеми, слабкість, головний біль, артралгії, збільшення лімфатичних вузлів, ураження серця, печінки та ін.), лабораторні показники (клінічний і біохімічний аналіз крові, рівень інтерлейкінів, СРБ).

Статистична обробка результатів дослідження була здійснена за допомогою Microsoft Excel 2007 (ліц. № RW2FR-7DFDD-TCF8J-9K9BJ-MJ678) згідно рекомендацій до статистичної обробки медико-біологічних даних. Для кожного варіаційного ряду розраховували середню арифметичну ( $M$ ), середнє квадратичне відхилення ( $\sigma$ ), середню помилку середньої арифметичної ( $m$ ). Оцінка вірогідності різниць середніх величин у порівнювальних групах ( $p$ ) проводилася за допомогою критерію Стьюдента-Фішера ( $t$ ). Для виявлення прогностичної значущості показників, що вивчалися, засто-

совувався аналіз Парето. Якісні дані проаналізовано за допомогою таблиць сполученості за критерієм Пірсона  $\chi^2$ . Критичний рівень статистичної значущості ( $p$ ) приймався рівним 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Для розробки прогностичних критеріїв ефективності антибіотикотерапії ЛБ ми проаналізували 31 клініко-лабораторний показник, серед них, завдяки математичній обробці, встановили ступінь інформативності статистично значущих показників, провели розподіл кожного показника на діапазони і застосували неоднорідну процедуру Вальда-Генкіна [9]. Всі показники розподілялись на градації і встановлювались прогностичні коефіцієнти (ПК) градації і загальна прогностична інформативність ( $I$ ) показника.

В табл. 3 наведена прогностична значимість клінічних показників.

Клінічні показники розташовані у порядку зменшення їх  $I$ . Із табл. 3 виходить, що дуже висока прогностична інформативність ( $I \geq 3,0$ ) встановлена відносно строків антибіотикотерапії від початку хвороби ( $I = 4,88$ ).

Висока прогностична значимість ( $3,0 > I \geq 1,0$ ) була характерна для кільцевої еритеми ( $I = 2,76$ ) та наявності лімфатичних вузлів ( $I = 1,83$ ). Помірна інформативність ( $1,0 > I \geq 0,50$ ) визначена відносно патології серця ( $I = 0,52$ ). Симптомів з низькою прогностичною значимістю ( $0,50 > I \geq 0,25$ ) не було відмічено, а дуже низька інформативність ( $0,25 > I \geq 0,10$ ) визначена у наявності головного болю ( $I = 0,19$ ). Не мали предикторських властивостей ( $I \leq 0,09$ ) такі показники як вік хворого ( $I = 0,09$ ), наявність у хворого ураження печінки ( $I = 0,02$ ), стать хворого ( $I = 0,01$ ), наявність у хворого парестезій ( $I = 0,01$ ) і слабкості ( $I = 0,01$ ).

Згідно з ПК (табл. 3) сприятливий прогноз (ефективна антибіотикотерапія) характеризують: ранній термін призначення антибіотикотерапії від початку захворювання ( $\leq 15$  дів), наявність кільцевої еритеми та відсутність у хворого лімфатичних вузлів, артралгії, патології серця та головного болю.

## Клінічні критерії прогнозу ефективності антибіотикотерапії у хворих на ЛБ

№	Показник	Градації показника	ПК	I
1	Початок лікування, дні	≤ 15	+4,8	4,88
		16–20	-1,5	
		≥ 21	-12,8	
2	Кільцева еритема	є	+2,3	2,75
		немає	-11,5	
3	Лімфатичні вузли	є	-11,5	1,83
		немає	+1,5	
4	Артралгія	є	-3,4	0,56
		немає	+1,5	
5	Ураження серця	є	-5,3	0,52
		немає	+1,0	
6	Головний біль	є	-1,1	0,19
		немає	+1,5	
7	Вік хворого	≤ 30,0	+0,5	0,09
		31–50	0	
		≥ 51	-1	
8	Ураження печінки	є	-0,2	0,02
		немає	+0,1	
9	Стать	чоловіча	-0,1	0,01
		жіноча	+0,2	
10	Парестезії	є	-0,1	0,01
		немає	+0,1	
11	Слабкість	є	-0,1	0,01
		немає	+0,1	

## Примітка:

Знак «+» свідчить за сприятливий прогноз (ефективна антибіотикотерапія), а знак «-» вказує на несприятливий прогноз (неефективна антибіотикотерапія).

На користь несприятливого прогнозу (не-ефективна антибіотикотерапія) свідчать: пізні строки призначення антибіотикотерапії від початку захворювання (≥ 16 діб), відсутність у хворого кільцевої еритеми та наявність лімфатичних вузлів, артралгії, патології серця і головного болю. Визначення середньоарифметичних значень I всієї сукупності клінічних критеріїв, наведених в табл. 3, дає змогу отримати комплексну оцінку показників, яким в цілому притаманні високі предикторські властивості.

Також ми проаналізували етіологічні фактори, враховуючи наявність збудників кліщових інфекцій, таких як ерліхіоз та анаплазмоз. Визначили прогностичні критерії гостроти запального процесу (СРБ), який виявив помірну (I = 0,42) прогностичну інформативність. Отримані дані добре корелюють з клінічними ознаками і вказують, що чим менше гострота і глибина запального процесу в організмі хворого, викликаного ЛБ, тим скудніша клінічна симптоматика хвороби і тим більша вірогідність ефективної антибіотикотерапії у таких хворих. При визначенні прогностичних коефіцієнтів і прогностичної інформативності показників клінічного аналізу крові встановлено, що

моноцити виявили високу інформативність (I = 1,36). Помірні предикторські властивості були притаманні для лейкоцитів (I = 88) і ШОЕ (I = 0,66). Низька прогностична інформативність встановлена у відношенні вмісту сегментоядерних нейтрофілів (I = 0,49), паличкоядерних нейтрофілів (I = 0,34), і еозинофілів (I = 0,29). Лабораторні показники функції печінки виявили низькі предикторські властивості. Дані, отримані при визначенні прогностичної значимості цитокінів крові, вказують на те, що збільшення продукції цитокінів ФНО-α (Th1), ІЛ-4 (Th2) є сприятливим компенсаторним механізмом імунореактивності організму хворих. Враховуючи, що цитокіни ФНО-α і ІЛ-4 виступають у вигляді контрагентів в формуванні запалення, можливо припустити, що позитивну компенсаторну роль відіграє не тільки посилення продукції цитокінів, але й їх співвідношення у конкретного хворого. У зв'язку з цим ми визначали прогностичну значимість комплексного показника, який характеризує співвідношення вмісту ФНО-α до ІЛ-4 (ФНО-α/ІЛ-4). Важливу компенсаторну роль (сприятливий прогноз) відіграє значне домінування рівня протизапального цитокіна ІЛ-4 над прозапальним цитокіном ФНО-

а. І, навпаки, домінування рівня ФНО-α над ІЛ-4 виявило несприятливе прогностичне значення. При співвідношенні предикторських властивостей цитокінів з іншими видами обстежень хворого встановлено (рис. 1), що вони займають четвертий ранг із шести. При цьому привертає увагу однакова прогностична значимість імунологічних факторів, які формують запальний процес ( $I = 0,47$ ) і лабораторного показника гостроти і глибини

запалення — СРБ ( $I = 0,42$ ), що підтверджує коректність отриманих результатів.

У зв'язку з тим, що всі види обстеження виявили предикторські властивості, це дало змогу сформулювати загальний алгоритм ознак ефективності антибіотикотерапії ЛБ (табл. 4).

При цьому в алгоритм не були включені ознаки з дуже низькою інформативністю й ті, які її не мали.

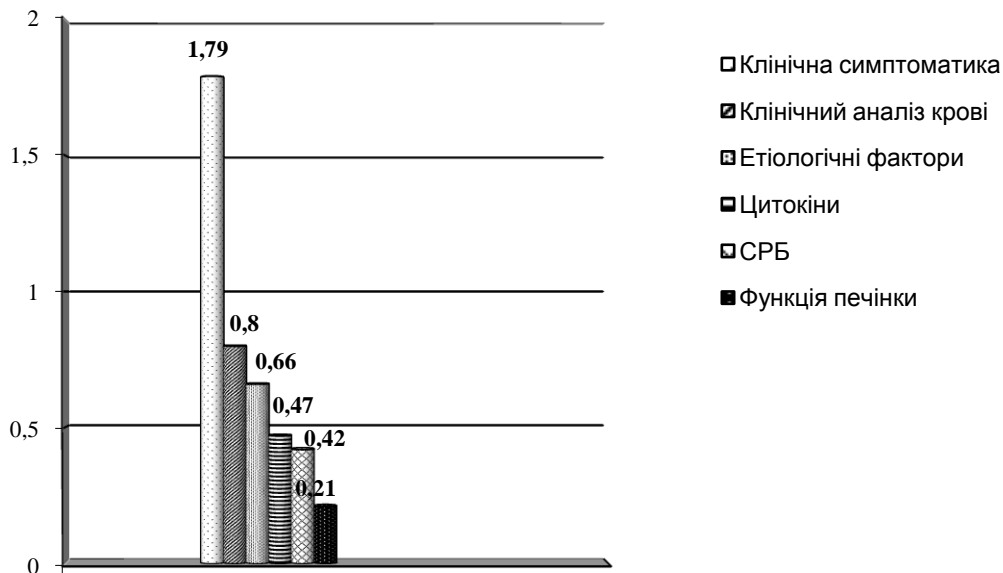


Рис. 1. Прогностична значимість цитокінів сироватки крові та інших видів обстеження хворих

Таблиця 4

Алгоритм прогнозу ефективності антибіотикотерапії ЛБ

№	Показник	Градація показника	ПК	ПІ
1	2	3	4	5
1	Початок лікування, дні	≤ 15 16–20 ≥ 21	+4,8 -1,5 12,8	4,88
2	Кільцева еритема	є немає	+2,3 -11,5	2,76
3	Лімфатичні вузли	є немає	-11,5 +1,5	1,83
4	Моноцити, %	≤ 4 5–6 > 7 ≥ 10	+1,5 -4,5 0 +6,5	1,35
5	Ерліхіоз	є немає	-9,7 +1,0	1,01
6	Лейкоцити, x10/л	≤ 4,0 4,1–5,0 5,1–6,0 ≥ 6,1	-2,8 -1,6 +2,3 +2,4	0,88
7	ШОЕ, мм/год	≤ 6 7–10 ≥ 11	-1,0 +6,5 -0,6	0,66
8	ФНП-α / ІЛ-4, умовні од.	≤ 0,60 0,61–0,75 0,76–2,0 ≥ 2,01	+5,0 0 -1,1 -1,5	0,65

Продовження таблиці 4

1	2	3	4	5
9	Артралгія	є немає	-3,4 +1,5	0,56
10	Патологія серця	є немає	-5,3 +1,0	0,52
11	ІЛ-4, пкг/мл	≤ 80 ≥ 81	-3,4 +1,2	0,49
12	Сегментоядерні нейтрофіли, %	≤ 40 41–55 ≥ 56	-3,0 +2,3 -1,1	0,49
13	СРБ	≤ 2,0 2,1–5,0 ≥ 5,1	+3,2 -2,0 0	0,42
14	Паличкоядерні нейтрофіли, %	1 2–3 ≥ 4	0 -2,8 +2,3	0,34
15	Ig G до <i>Borrelia burgdorferi</i> s.l.	є немає	-2,0 +1,8	0,30
16	Еозинофіли, %	1 2–3 ≥ 4	+1,0 -2,8 +1,0	0,29
17	ФНП-α, пкг/мл	≤ 100 ≥ 101	-1,5 +1,5	0,26

Примітка:

Знак «+» свідчить на користь ефективної антибіотикотерапії, а знак «-» свідчить про неефективну антибіотикотерапію.

Прогнозування за допомогою алгоритму здійснювали шляхом алгебраїчного додавання ПК до моменту досягнення прогностичного порогу (табл. 4). Для 95 % рівня надійності ( $P < 0,05$ ) порогом є  $\sum \text{ПК} \geq 13,0$ . Якщо біля суми знак плюс — прогнозували ефективну антибіотикотерапію, а якщо знак мінус — неефективну терапію. Якщо при додаванні всіх ознак алгоритму прогностичний поріг не був досягнутий, прогноз вважається невизначеним.

У якості прикладу роботи з алгоритмом наводимо виписки із історії хвороби.

*Приклад 1.* Хвора Л., 28 років, звернулася на 9-й день захворювання зі скаргами на слабкість, почервоніння на передній поверхні нижньої треті правої гомілки діаметром 7–8 см, яке помірно свербіло і з'явилося через 16 діб після укусу кліща. Хворій було проведено комплексне клінічне обстеження з урахуванням клініко-анамнестичних даних, епідеміологічного анамнезу, анамнезу захворювання, додаткових лабораторних та інструментальних методів дослідження і встановлений діагноз: «Лайм-борреліоз, еритемна форма, легкий перебіг». Обстеження хворої згідно алгоритму дозволило встановити наступне (згідно даних табл. 4):

№	Показник	Градація показника	ПК
1	Початок хвороби	9-й день	+4,8
2	Кільцевидна еритема	є	+2,3
3	Лімфатичні вузли	немає	+1,5
4	Моноцити	19 %	+6
5	Ерліхіоз	немає	+1,0
6	Лейкоцити	$5 \times 10^9/\text{л}$	-1,6
7	ШОЕ	3 мм/год	-1,0
8	ФНО / ІЛ-4	1,4 у. од.	-1,1
9	Артралгія	немає	+1,5
10	Патологія серця	немає	+1,0
11	ІЛ-4	128,5 пкг/мл	+1,2
12	Сегментоядерні нейтрофіли	55 %	+2,3
13	СРБ	1,2	+3,2
14	Паличкоядерні нейтрофіли	1 %	0
15	Ig G до <i>Borrelia burgdorferi</i> s.l.	немає	+1,8
17	Еозинофіли	1 %	+1,0
18	ФНО	147,2 пкг/мл	+1,5

Додавання перших чотирьох ПК дозволило досягнути прогностичного порогу ( $\Sigma$  ПК = +15,1). Знак «+» біля  $\Sigma$  ПК дає можливість встановити сприятливий прогноз (ефективна антибіотикотерапія з надійністю  $\geq 95\%$ , ( $p < 0,05$ )).

Проведений курс антибіотикотерапії мав позитивний ефект, що підтвердило достовірність прогнозу. При цьому при додаванні всіх ознак алгоритму  $\Sigma$  ПК = +25,9, що підвищує надійність даного прогнозу до 99 %.

*Приклад 2.* Хвора В., 58 років, звернулася на 27-й день від початку захворювання зі скаргами на головний біль дифузного характеру, слабкість, немотивовану втому, зни-

ження працездатності. З анамнезу стало відомо, що після присмокування кліща в ділянці передньої черевної стінки біля пупка через 6 діб виникла еритема, яка збільшувалася по периферії. Хвора звернулася за медичною допомогою за місцем проживання. Їй був призначений доксициклін ентерально за стандартною схемою (1-ша доба — 200 мг, 2–10-а — 100 мг один раз на добу). На фоні лікування еритема зникла, але з'явилися вищезазначені скарги, у зв'язку з чим хвора була направлена на стаціонарне лікування в ОКІЛ.

Обстеження хворої згідно алгоритму мало наступні результати (згідно даних табл. 4):

№	Показник	Градація показника	ПК
1	Початок лікування	27-й день	-12,8
2	Кільцевидна еритема	немає	-11,5
3	Лімфатичні вузли	немає	-11,5
4	Моноцити	5 %	-4,5
5	Ерліхіоз	немає	+1,0
6	Лейкоцити	7,9×10/л	+4,2
7	ШОЕ	2мм/ч	-1,0
8	ФНО / ІЛ-4	0,51 у. од.	+5,0
9	Артралгія	немає	+1,5
10	Патологія серця	є	-5,2
11	ІЛ-4	147,5 пкг/мл	+1,2
12	Сегментоядерні нейтрофіли	49 %	+2,3
13	СРБ	1,2	+3,2
14	Паличкоядерні нейтрофіли	1 %	0
15	Ig G до <i>Borrelia burgdorferi</i> s.l.	є	-2,0
16	Еозинофіли	8 %	+1,0
17	ФНО	75,4 пкг/мл	-1,5

Додавання перших двох показників алгоритму дозволило досягнути порогу ( $\Sigma$  ПК = -23,4). Знак мінус вказує на несприятливий прогноз з надійністю  $\geq 95,5\%$ . Проведене лікування не мало клінічного ефекту (через 30–35 діб відновилися головні болі, запаморочення, наростала слабкість),

що підтвердило даний прогноз.

Апробація алгоритму на групі дослідження ( $n = 51$ ) встановила (табл. 5), що хибних прогнозів встановлено не було, невизначений прогноз становив 4,8 % при прогнозуванні неефективної і 16,7 % — при ефективній терапії.

Таблиця 5

#### Результати апробації прогностичного алгоритму

№	Результат	Неефективна терапія		Ефективна терапія	
		абс.	%	абс.	%
1	Вірний прогноз	20	95,2	25	83,3
2	Невизначений прогноз	1	4,8	5	16,3
3	Хибний прогноз	0	0	0	0

Вірний прогноз складав 95,2 % у хворих з неефективною терапією і 83,3 % з ефективною терапією. Позитивним моментом алгоритму є більш висока його надійність при прогнозуванні неефективної антибіотикотерапії (95,2 %), ніж при ефективній терапії (83,3 %). Так, у першому випадку такий прогноз вимагає від клініциста призначити комплексне лікування, яке буде включати застосування патогенетичної те-

рапії для поліпшення проникнення антибіотика в клітини, нівелювання його побічних дій, корегування імунної відповіді та ін.

#### ВИСНОВКИ

Резюмуючи вищевикладене, важливо підкреслити, що проведене дослідження виявило високу надійність розробленого прогностичного алгоритму, що дозволяє рекомендувати його для клінічного застосування



у хворих на ЛБ з метою визначення тривалості курсу етіотропної терапії, а також у якості скринінгового методу діагностики контролю за ходом інфекційного процесу. У зв'язку з цим обґрунтовано доцільність динамічного клініко-лабораторного та імунологічного спостереження, що дозволяє контролювати позитивну динаміку інфекційного процесу, вчасно діагностувати розвиток вторинної імунної недостатності і своєчасно провести її корекцію. Застосування діагностичного алгоритму при несприятливому

прогнозі дозволяє своєчасно призначувати адекватні за строками схеми етіотропної терапії, рекомендувати комплексне лікування, яке має включати поряд з антибіотиком засоби патогенетичної терапії для потенціювання дії антибіотиків, зменшення їх побічних дій, а також медикаментозні засоби направлені на нормалізацію і покращення функцій при ЛБ, для запобігання розвитку рецидивних і хронічних форм, які призводять до інвалідизації і значних економічних збитків.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Clark R. P. Prevention of Lyme disease and other tick-born infections / R. P. Clark, L.T. Hu. — *Infect. Dis. Clin. North. Am.* — 2008. — V. 22, № 3. — P. 381—396.
2. Малый В. П. Системный клещевой боррелиоз (болезнь Лайма) : уч. пособие / В. П. Малый, И. С. Кратенко. — X. : Фолио, 2006. — 127 с.
3. Barraton R. L. Diagnosis and treatment of Lyme disease / R. L. Barraton, J. W. Whiteside, M. J. Hovan [et al.] // *Mayo Clin. Proc.* — 2008. — V. 83, № 5. — P. 566—571.
4. Алексеев А. Л. Возможные причины роста заболеваемости боррелиозами в мире; безоболочечные формы боррелий как причина хронических нейроинфекций / А. Л. Алексеев. — «Узловые вопросы борьбы с инфекцией» : материалы Рос. науч.-практ. конф. — СПб., 2004. — С. 8—9.
5. Mullegger R. R. Dermatological manifestations of Lyme borreliosis / R. R. Mullegger // *Eur. J. Dermatol.* — 2004. — Vol. 14, № 5. — P. 296—309.
6. Cameron D. J. Clinical trials validate the severity of persistent Lyme disease symptoms / D. J. Cameron // *Med. Hypotheses.* — 2009. — V. 72, № 2. — P. 153—156.
7. Деконенко Е. П. Клинические проявления и особенности Лайм-боррелиоза / Е. П. Деконенко // *Рос. мед. журн.* — 2009. — № 1. — С. 52—56.
8. Bennet L. Clinical outcome of erythema migrans after treatment with phenoxymethyl penicillin / L. Bennet, S. Danell, J. Bergland // *J. Infect. Dis.* — 2003. — Vol. 35. — P. 129—131.
9. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавание патологических процессов / Е. В. Гублер. — Л. : Медицина, 1978. — 294 с.

Огляди

УДК: 616.127-005.8-071

**ВОСПАЛЕНИЕ И АТЕРОГЕНЕЗ. ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ  
ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРА СОСУДИСТОГО ВОСПАЛЕНИЯ  
ЛИПОПРОТЕИН-АССОЦИИРОВАННОЙ ФОСФОЛИПАЗЫ А2  
ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ**

*Н. П. Копица, Я. В. Гилёва, Н. В. Белая*

ГУ «Институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков, Украина

Сосудистое воспаление играет ключевую роль в атерогенезе. В связи с этим в кардиологии для клинической оценки пациентов все больше используются биомаркеры, отражающие воспалительные процессы в организме, т. к. их повышение ассоциируется с увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Определение уровня одного из таких биомаркеров — липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 (Лп-ФЛА<sub>2</sub>) наряду с уже широко используемым С-реактивным протеином обещает значительно повысить выявляемость пациентов высокого риска особенно при остром коронарном синдроме, а также оценить адекватность терапевтических стратегий.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** острый коронарный синдром, липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2, уязвимая бляшка

**ЗАПАЛЕННЯ ТА АТЕРОГЕНЕЗ. ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ МАРКЕРА СУДИННОГО  
ЗАПАЛЕННЯ ЛІПОПРОТЕЇН-АСОЦІЙОВАНОЇ ФОСФОЛІПАЗИ А2 ПРИ ГОСТРОМУ  
КОРОНАРНОМУ СИНДРОМІ**

*М. П. Копиця, Я. В. Гільова, Н. В. Біла*

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

Судинне запалення відіграє ключову роль в атерогенезі. У зв'язку з цим у кардіології для клінічної оцінки пацієнтів все більше використовуються біомаркери, що відображають запальні процеси в організмі, оскільки їх підвищення асоціюється зі збільшенням ризику розвитку серцево-судинних захворювань. Визначення рівня одного з таких біомаркерів — ліпопротеїн-асоційованої фосфоліпази А2 (ЛПІ-ФЛА<sub>2</sub>) поряд з уже широко використовуваним С-реактивним протеїном обіцяє значно підвищити виявлення пацієнтів високого ризику особливо при гострому коронарному синдромі, а також оцінити адекватність терапевтичних стратегій.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гострий коронарний синдром, ліпопротеїн-асоційована фосфоліпаза А2, вразлива бляшка

**INFLAMMATION AND ATHEROGENESIS. PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF VASCULAR  
INFLAMMATION MARCER LIPOPROTEIN-ASSOCIATED PHOSPHOLIPASE A2 IN ACUTE  
CORONARY SYNDROME**

*N. P. Kopitsa, Ya. V. Gileva, N. V. Belaya*

Institute of therapy named by L. T. Malaya of National Academy of Medical Science of Ukraine,  
Kharkov, Ukraine

Vascular inflammation plays a key role in atherogenesis. In this regard, in cardiology for clinical evaluation of patients are widely being used biomarkers reflecting inflammation in the organism, as their increasing is associated with an increased risk of cardiovascular disease development. Determining of the level of one of these biomarkers — lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-FLA<sub>2</sub>) along with the

already widely used C-reactive protein promises to significantly improve the detection of high-risk patients especially in acute coronary syndrome, as well as to assess the adequacy of therapeutic strategy.

**KEY WORDS:** acute coronary syndrome, Lipoprotein-Associated Phospholipase A<sub>2</sub>, unstable plaque

### **Воспаление и атерогенез**

В настоящее время атеросклероз и острые коронарные синдромы считаются проявлениями сосудистого воспаления [1, 2]. Согласно современным представлениям, основной механизм атерогенеза и атеротромбоза — это оксидативный стресс, инициируемый активацией неспецифического иммунитета, что вызывает воспалительный процесс в стенках сосудов, и как результат, прогрессирующую эндотелиальную дисфункцию, которая манифестирует развитием ишемии и/или, тромбообразованием.

Ведущая роль отводится качественным характеристикам и структуре атеросклеротической бляшки, что позволило доказать патогенетическую общность всех вариантов ОКС. Единый патогенез в данном случае связан с единым морфологическим субстратом — нестабильной (мягкой, желтой) атеросклеротической бляшкой. Само понятие «уязвимая», или «ранимая» бляшка (vulnerable plaque) было введено американским кардиологом Дж. Мюллером в 1994 г. Данный тип бляшек характеризовался как наиболее склонный к разрыву. Уязвимые бляшки имеют три основные характеристики: отложение липидов, тонкий фиброзный слой, покрывающий липидный пул, и инфильтрация бляшки макрофагами. Существует несколько разных типов нестабильности атеросклеротических очагов. Наиболее часто их классифицируют на 3 типа: 1) липидный (фиброатерома), 2) воспалительно-эрозивный и 3) деструктивный (дистрофически-некротический). Характерными чертами первого типа являются крупное атероматозное ядро (циркулярно или эксцентрично расположенное), истонченная фиброзная покрывка; второго — небольшое липидное ядро, фиброзная покрывка, обильно инфильтрированная клетками воспалительного ряда (макрофаги и Т-лимфоциты) или пенными клетками, гибель эндотелиальных клеток на поверхности воспалительной или липидной эрозии покрывки; третьего — выраженные дистрофические изменения и некрозы в покрывке, очаги кальцификации разных размеров под истонченной покрывкой [3, 4]. Клетки дисфункционального эндотелия экспрессируют молекулы адгезии, вызывающие связывание и приток участвующих в воспалении лейкоцитов (Т-лимфоцитов, моноцитов и тучных

клеток) в субэндотелиальное пространство [5]. Лейкоциты продуцируют интерлейкины, цитокины и молекулы активного кислорода, в результате чего в стенке артерии формируется очаг воспаления. Атерогенные липопротеины (например, липопротеины низкой плотности) проникают в субэндотелиальное пространство, где захватываются сетью белков межклеточного матрикса, подвергаются ферментативной окислительной модификации, агрегируют и, наконец, поглощаются макрофагами, что ведет к образованию пенных клеток [6, 7]. Происходит постепенный рост атероматозной бляшки и формирование ее липидного ядра. По мере усугубления воспаления и ослабления способности фагоцитов убирать остатки апоптотических и некротических клеток формируется некротическое ядро бляшки [6]. Клиническим последствием усиления воспаления внутри бляшки является возрастание риска возникновения сердечно-сосудистых событий. Это повышает вероятность внезапного разрыва бляшки с последующим образованием пристеночного тромба и закупоркой артериального просвета.

Таким образом, атеросклероз можно рассматривать как воспалительное заболевание.

В последние годы активно изучаются биомаркеры, т. е. вещества, появление (или изменение концентрации) которых может быть диагностическим критерием какого-либо заболевания или имеет прогностическое значение. Известно, что повышение уровня воспалительных биомаркеров ассоциируется с увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [8, 9].

### **Роль липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A<sub>2</sub> в прогрессировании ИБС**

Один из наиболее изучаемых в последние годы маркеров воспаления — липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A<sub>2</sub> (Лп-ФЛА<sub>2</sub>). Роль липопротеида А как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний изучалась в течение многих лет [10]. Особенности Лп-ФЛА<sub>2</sub>, привлекающими к ней внимание исследователей, являются специфичность в отношении сосудистого воспаления, минимальная биоизменчивость и стабильность при ишемии миокарда [11]. Количество доказательств, подтверждающих ключевую роль Лп-ФЛА<sub>2</sub> в развитии атеросклероза и его осложнений, увеличивается [12–16]. Растет число фактов, подтвержда-

ющих то, что по мере повышения уровня сывороточной Лп-ФЛА<sub>2</sub> существенно возрастает риск возникновения инфаркта миокарда, инсульта и внезапной смерти [17–20].

Лп-ФЛА<sub>2</sub> принадлежит к ферментам, гидролизующих фосфолипиды, участвует в образовании медиаторов воспаления — лейкотриенов, простагландинов, фактора активации тромбоцитов, биоактивных лизофосфолипидов. Впервые Лп-ФЛА<sub>2</sub> клонирована в 1995 г. Секретируемая изоформа Лп-ФЛА<sub>2</sub> была идентифицирована на основании ее способности разрушать фактор активации тромбоцитов (ФАТ), поэтому также известна под названием «ФАТ-ацетилгидролаза». Лп-ФЛА<sub>2</sub> представляет собой Ca<sup>2+</sup>-независимую фосфолипазу (ФЛ) с молекулярной массой 50 кДа, которая отличается от другого продукта макрофагов — секреторной ФЛА<sub>2</sub>, Ca<sup>2+</sup>-зависимого фермента с молекулярной массой 14 кДа. При попадании в кровотоки до 80 % Лп-ФЛА<sub>2</sub> транспортируется преимущественно в связанном с липопротеидами низкой плотности (ЛПНП) состоянии. В отличие от других ФЛА<sub>2</sub> Лп-ФЛА<sub>2</sub> действует преимущественно на водорастворимые полярные фосфолипиды с усеченными в процессе окисления sn-2 цепями, не проявляя при этом энзиматической активности в отношении длинноцепочечных жирных кислот, входящих в состав фосфолипидов клеточных мембран [21–22]. Роль Лп-ФЛА<sub>2</sub> в атерогенезе состоит в гидролизе окисленных ЛПНП, что приводит к образованию побочных провоспалительных проатерогенных продуктов — лизофосфатидилхолина (ЛФХ) и окисленных неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК). Лизофосфатидилхолин играет ключевую роль в атерогенезе. Он действует как хемотактант для моноцитов, ухудшает эндотелиальную функцию, вызывает смерть клеток путем нарушения целостности плазматических мембран и индуцирует апоптоз в клетках гладкой мускулатуры и макрофагах. Уровень Лп-ФЛА<sub>2</sub> повышен в атеросклеротических бляшках, кроме того, она интенсивно экспрессируется в макрофагах, находящихся в фиброзной капсуле в месте разрыва [22].

У человека были идентифицированы два главных пути поступления Лп-ФЛА<sub>2</sub> в места атеросклеротического поражения: 1) доставка в интиму в связанном с ЛПНП состоянии (из циркуляции) и 2) синтез *de novo* воспалительными клетками бляшки (макрофагами, Т-клетками, тучными клетками). Высокие уровни мРНК Лп-ФЛА<sub>2</sub> и белка зарегистрированы в каротидных бляшках. В коронарных атеросклеротических бляшках

положительные результаты на наличие Лп-ФЛА<sub>2</sub>, получаемые при помощи окраски с использованием иммунной метки, особенно заметны в макрофагах тонкой покрышки фиброатеромы, присутствующей примерно у 60 % погибших от внезапной сердечной смерти [22].

У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями повышенный уровень Лп-ФЛА<sub>2</sub> в плазме крови является предиктором развития таких неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, как нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, смерть.

Клинические данные, полученные в последних эпидемиологических исследованиях, позволяют предположить, что определение уровней Лп-ФЛА<sub>2</sub> может быть полезным в идентификации лиц с высоким риском развития ИБС. Уровень Лп-ФЛА<sub>2</sub> измеряется при помощи иммуноферментного анализа (PLAC-теста), разработанного для количественного определения в плазме крови. Кроме того, возможно измерение активности Лп-ФЛА<sub>2</sub> в плазме [21].

В ходе клинических исследований было показано, что с риском сердечно-сосудистых заболеваний ассоциированы оба параметра, характеризующие Лп-ФЛА<sub>2</sub> (уровень и ферментативная активность), в настоящее время лишь тест для определения Лп-ФЛА<sub>2</sub> разрешен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) для клинического применения. Этому тесту присвоен также знак «СЕ», подтверждающий соответствие стандартам качества и безопасности Европейского Союза.

В настоящее время существует несколько способов определения концентрации Лп-ФЛА<sub>2</sub>: иммуноферментный анализ (ИФА), латексный иммуноанализ, иммунофлуориметрический, иммунотурбидиметрический и флуоресцентный анализы [23].

Роль Лп-ФЛА<sub>2</sub> как маркера риска ИБС была изучена в нескольких крупных исследованиях. Исследование WOSCOPS (The West of Scotland Coronary Prevention Study) проведено с целью оценки целесообразности применения правастатина для первичной профилактики ИБС. В исследование были включены 6595 мужчин с гиперхолестеринемией, не имеющих клинических проявлений коронарного атеросклероза. В подисследовании типа случай-контроль, которое изучало различные предикторы риска у лиц, принявших участие в исследовании WOSCOPS, 580 мужчин, перенесших сердечно-сосудистое событие (ИМ, реваскуляризацию или смерть от заболевания сердца), сравнивали с 1160 наблюдаемыми

из группы контроля, подобранными по возрасту и факту курения. У пациентов с уровнем Лп-ФЛА<sub>2</sub> в пределах самого высокого квинтиля по сравнению с самым низким отмечено 2-кратное увеличение риска ИБС. В данном исследовании также оценивалась роль таких провоспалительных маркеров, как СРБ, число лейкоцитов, уровень фибриногена. Моновариантный анализ показал, что повышенный уровень всех четырех провоспалительных маркеров ассоциировался со значительным увеличением риска заболевания сердечно-сосудистых событий ( $p < 0,001$ ). Так же как и в случае с Лп-ФЛА<sub>2</sub>, риск ИБС был в 2 раза выше у лиц с самым высоким квинтилем уровня СРБ и числа лейкоцитов по сравнению с самым низким. Однако при многофакторном анализе риск, ассоциирующийся с СРБ и лейкоцитами, ослаблялся, оставаясь значимым только для самого высокого квинтиля. Наоборот, ассоциация Лп-ФЛА<sub>2</sub> с риском ИБС оставалась значимой для всех квинтилей ( $p = 0,005$ ), показывая стабильность Лп-ФЛА<sub>2</sub> как независимого фактора риска ИБС. Более того, Лп-ФЛА<sub>2</sub> была единственным маркером воспаления, уровни которого не зависели от фактора курения [16].

В проспективном (типа случай-контроль) исследовании ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities) приняли участие 12 819 предположительно здоровых мужчин и женщин среднего возраста, срок наблюдения составил 6 лет. Коронарные события были зарегистрированы у 608 пациентов. Группу контроля составили 740 человек. Средние уровни Лп-ФЛА<sub>2</sub> и СРБ были выше у пациентов, перенесших коронарное событие, по сравнению со здоровыми. Относительный риск развития коронарного события составил 1,78 (95 % ДИ — 1,33–2,38) для самого высокого тертиля уровня Лп-ФЛА<sub>2</sub> ( $\geq 422$  мкг/л) и 2,53 (1,88–3,40) для самого высокого тертиля СРБ ( $> 3,0$  мг/л). У лиц с уровнями ЛПНП ниже медианы ( $< 130$  мг/дл) уровни как Лп-ФЛА<sub>2</sub>, так и СРБ значимо и независимо ассоциировались с риском развития ИБС. Лица с повышенным уровнем как Лп-ФЛА<sub>2</sub>, так и СРБ имели наибольший риск коронарного события [2,95 (1,47–5,94)], что подтверждает факт возможности у этих воспалительных маркеров дополнять друг друга при идентификации пациентов высокого риска [18].

В Германии в рамках исследования MONICA (The Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases) в дополнительном проекте изучалась взаимосвязь между уровнями Лп-ФЛА<sub>2</sub> и риском коронарных событий у 934 предположи-

тельно здоровых мужчин в возрасте 45–64 лет. Наблюдение проводили на протяжении 14 лет (с 1984 по 1998 г.). За период наблюдения 97 человек перенесли коронарные события, диагностированные согласно протоколу MONICA. Средний исходный уровень Лп-ФЛА<sub>2</sub> был значительно выше у мужчин, перенесших событие, по сравнению с группой контроля ( $295 \pm 113$  против  $263 \pm 79$  мкг/л;  $p = 0,01$ ). Кроме того, увеличение массы Лп-ФЛА<sub>2</sub> на одно условное деление ассоциировалось с таковым риском будущих коронарных событий на 37 % (16–62 %), риск оставался статистически значимым после учета уровня СРБ [21 % (1–45 %)] и клинических факторов, потенциально оказывающих влияние на степень риска [23 %, (2–47 %)]. Таким образом, комбинация высокого уровня Лп-ФЛА<sub>2</sub> ( $> 290,8$  мкг/л) и высокого уровня СРБ ( $> 3$  мг/л) ассоциировалась со статистически значимым увеличением риска будущих коронарных событий и превосходила любой маркер, взятый отдельно, по их способности предсказывать риск с ОШ 1,93 (1,09–3,40) [19].

В популяционном исследовании Rotterdam Study под наблюдением находились 7 983 человека в возрасте старше 55 лет. Oei H. и соавт. провели анализ выборки с участием 308 пациентов с ИБС и случайно выбранных 1 822 субъектов из группы контроля. При сравнении с первым квинтилем активности Лп-ФЛА<sub>2</sub> при многофакторном анализе относительный риск ИБС для второго, третьего и четвертого квинтилей составил 1,38 (95 % ДИ — 0,90–2,14), 1,99 (1,29–3,07) и 1,96 (1,25–3,09) соответственно ( $p = 0,02$ ) [21].

Одно исследование потерпело неудачу в попытке показать ассоциацию между уровнем Лп-ФЛА<sub>2</sub> и риском ИБС. Blake G. J. и соавт. [13] провели проспективное исследование типа случай-контроль небольшой группы предположительно здоровых женщин среднего возраста (из них были 123 больных ИБС и 123 составили группу контроля) для оценки риска смерти от ИБС, нефатального ИМ и инсульта в зависимости от исходного уровня Лп-ФЛА<sub>2</sub>. Средний период наблюдения достигал трех лет. При однофакторном анализе средний исходный уровень Лп-ФЛА<sub>2</sub> был значительно выше у больных, чем в группе контроля. Однако предсказательная ценность Лп-ФЛА<sub>2</sub> ослаблялась после введения в анализ других факторов риска ССЗ. Несовпадение результатов данного исследования с вышеописанными может быть объяснено малым количеством случаев, а также несопоставимостью выборки (уровни Лп-ФЛА<sub>2</sub> оказались ниже у

женщин, применявших заместительную гормональную терапию).

### Исследования Лп-ФЛА<sub>2</sub> при остром коронарном синдроме

Blankenberg S. и соавт. [24] измеряли активность Лп-ФЛА<sub>2</sub> в плазме 496 мужчин и женщин с ИБС (220 пациентов с острым коронарным синдромом, 276 — со стабильной стенокардией, 477 человек составили группу контроля). Активность Лп-ФЛА<sub>2</sub> была выше как у мужчин, так и у женщин с ОКС и стабильной стенокардией по сравнению с контролем, с наибольшими различиями между контролем и ОКС. Кроме того, уровни Лп-ФЛА<sub>2</sub> были ниже у пациентов с АГ или получавших иАПФ (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента). Пациенты из самого высокого квартиля активности Лп-ФЛА<sub>2</sub> имели статистически значимое 1,8-кратное увеличение риска ИБС (1,01–3,20;  $p = 0,048$ ) по сравнению с самым меньшим квартилем после учета клинических и метаболических факторов. Если из анализа исключались пациенты, принимавшие статины или иАПФ, пациенты с самым высоким квартилем активности Лп-ФЛА<sub>2</sub> имели 3,9-кратное (2,0–7,7;  $p < 0,0001$ ) увеличение риска ИБС.

O'Donoghue M. и соавт. [25] исследовали прогностическое значение Лп-ФЛА<sub>2</sub> в большой когорте пациентов. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании PROVE IT-TIMI 22 (PRavastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction) приняли участие 4 162 пациента с целью сравнения эффективности применения аторвастатина (80 мг/сут.) и правастатина (40 мг/сут.) в профилактике больших сердечно-сосудистых осложнений после перенесенного ОКС. Уровни активности Лп-ФЛА<sub>2</sub> измерялись на исходном уровне ( $n = 3648$ ) и через 30 дней ( $n = 3265$ ). Средние уровни активности Лп-ФЛА<sub>2</sub> были ниже на 30-й день наблюдения, чем на исходном уровне (35,7 против 40,9 нмоль/мл,  $p = 0,001$ ). Лечение аторвастатином ассоциировалось с 20 %-ным снижением активности Лп-ФЛА<sub>2</sub> ( $p = 0,001$ ), в то время как активность Лп-ФЛА<sub>2</sub> возрастала на 3,6 % при применении правастатина ( $p = 0,001$ ). У пациентов, имевших уровень активности Лп-ФЛА<sub>2</sub> на 30-й день в пределах наибольшего квартиля, наблюдалось наибольшее увеличение риска повторных сердечно-сосудистых событий по сравнению с наименьшим квартилем (26,4 против 17,6 %,  $p = 0,002$ ). После учета сердечно-сосудистых факторов риска, результатов лечения, уровней ЛПНП и СРБ,

достигнутых на фоне лечения статинами, активность Лп-ФЛА<sub>2</sub> в наивысшем квартиле оставалась независимо связанной с риском повторных сердечно-сосудистых событий (ОШ — 1,33, 95 % ДИ — 1,01–1,74).

Еще в одном проспективном исследовании, проходившем в 2003–2005 гг. и включившем 271 человека, перенесшего острый ИМ, измеряли исходные уровни Лп-ФЛА<sub>2</sub> (взятие крови производилось непосредственно после развития симптомов острого ИМ) и оценивали параллельно с другими факторами риска. Выявлена слабая ассоциация между Лп-ФЛА<sub>2</sub> и уровнем ОХС и ХС ЛПНП, курением и возрастом (обратная), но не с тяжестью перенесенного ИМ или наличием сопутствующей патологии, уровнем СРБ или временем, прошедшим от начала развития симптомов острого ИМ до забора крови. За первый год наблюдения зарегистрировано 42 летальных исхода. После разделения уровней Лп-ФЛА<sub>2</sub> на тертили выживаемость в течение года составила 92 (86–98 %), 85 (78–93 %) и 74 % (65–84 %) для нижнего, среднего и верхнего тертилей Лп-ФЛА<sub>2</sub> соответственно ( $p = 0,007$ ). После учета возраста и пола относительный риск смерти для среднего и верхнего тертилей достиг 2,20 (95 % ДИ — 0,88–5,54) и 4,93 (95 % ДИ — 2,10–11,60) по сравнению с нижним терцилем ( $p < 0,001$ ). Дальнейший учет остальных факторов риска привел к появлению еще более сильной ассоциации [26].

В связи с установленной связью между повышенным уровнем Лп-ФЛА<sub>2</sub> и ростом риска сердечно-сосудистых осложнений в настоящее время активно изучается эффективность снижения данного маркера. Информация о том, что гиполипидемические препараты, в частности статины, снижают уровень Лп-ФЛА<sub>2</sub> (определенный как по массе, так и по активности), говорит о том, что Лп-ФЛА<sub>2</sub> можно рассматривать как мишень для действия терапии с целью подавления процессов воспаления и достижения стабилизации бляшки [27]. Терапия статинами достоверно снижает уровень Лп-ФЛА<sub>2</sub> как в плазме крови, так и в атеросклеротической бляшке, сдерживая локальный воспалительный ответ и повышая стабильность атеросклеротической бляшки путем подавления воспаления и снижения апоптоза макрофагов [28].

Пока еще нет данных о пользе снижения Лп-ФЛА<sub>2</sub> для прогноза больных. Недавно начаты два крупных исследования по оценке заболеваемости и смертности с применением дарапладиба, антагониста Лп-ФЛА<sub>2</sub>, оценкой его эффективности и безопасности, — STABILITY и SOLID-TIMI-52 [27].

STABILITY — The STabilisation of Atherosclerotic plaque By Initiation of darapLadIb TherapY — это рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое с параллельными группами исследование, которое проводится в нескольких центрах. В нём изучается влияние препарата Дарапладиб на уровень Лп-ФЛА<sub>2</sub> у больных с ИБС (мужчины и женщины старше 18 лет), получающих стандартную антиангинальную терапию. Дарапладиб снижает активность Лп-ФЛА<sub>2</sub>, причем авторы рассчитывают доказать дозозависимый эффект: чем выше доза, тем сильнее ингибирование. Дарапладиб оказывает влияние как на активность Лп-ФЛА<sub>2</sub> в плазме, так и в атеросклеротической бляшке. Ожидается, что подобная терапия позволит стабилизировать атеросклеротическую бляшку. Исследование STABILITY включает 15 500 пациентов, которые рандомизированы на 2 группы. Половина участников получает 160 мг дарапладиба в сутки, половина — плацебо. Длительность наблюдения должна составить 3 года, исследование начато в 2008 году, публикация результатов запланирована на 2012 год.

Исследование SOLID-TIMI 52 (The Stabilisation of pLaque Using darapladib — Thrombolysis In Myocardial Infarction 52) включает 11 500 пациентов из 40 стран. Это рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое исследование, включающее мужчин и женщин с ОКС. Цель исследования —

оценить клиническую эффективность дарапладиба по сравнению с плацебо. Пациенты, как основной группы, так и группы сравнения, так же получают аспирин, статины и гипотензивные препараты. Лечение дарапладибом в дозе 160 мг/сут начинают на 30-е сутки ОКС. Исследование SOLID-TIMI 52 является исследованием III фазы. Его планируется прекратить, когда будут зарегистрированы 1 500 случаев возникновения больших коронарных событий, к которым относятся смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный ИМ или инсульт [The Stabilization Of pLaques using Darapladib-Thrombolysis In Myocardial Infarction 52 Trial (SOLID-TIMI 52)].

## **ВЫВОДЫ**

Таким образом, Лп-ФЛА<sub>2</sub> является маркером сосудистого воспаления, играющим ключевую роль в развитии атеросклероза и количественно отражающим степень уязвимости бляшки. При этом повышенные уровни Лп-ФЛА<sub>2</sub> указывают на риск острых коронарных событий даже на фоне нормальных значений ЛПНП, а также неблагоприятного прогноза после перенесенного ОКС. Определение уровня и активности Лп-ФЛА<sub>2</sub> наряду с другими маркерами воспаления потенциально может использоваться для выявления лиц с высоким риском коронарных событий как в общей популяции, так и при остром коронарном синдроме.

## **ЛИТЕРАТУРА**

1. Kitsiou A. N. 13N-ammonia myocardial blood flow and uptake : relation to functional outcome of asynergic regions after revascularization / A. N. Kitsiou, S. L. Bacharach, M. L. Bartlett, [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* — 1999 — Vol. 33 — P. 678—686.
2. Keng F. Y. Clinical applications of positron emission tomography in cardiology : a review / F. Y. Keng // *Ann Acad Med Singapore.* — 2004. — Vol. 33. — P. 175—182.
3. Moreno P. R. Vulnerable plaque : definition, diagnosis, and treatment / P. R. Moreno // *Cardiol. Clin.* — 2010. — Vol. 28. — P. 1—30.
4. Waksman R., Seruys P. W. Handbook of the vulnerable plaque / R. Waksman, P. W. Seruys // London. — 2004. — P. 1—48.
5. Лишманов Ю. Б., Чернов В. И. Радионуклидная диагностика для практических врачей / Ю. Б. Лишманов, В. И. Чернов // Томск : Издательство STT, 2004. — С. 388.
6. Сергиенко В. Б., Аншелес А. А. Молекулярные изображения в оценке атеросклероза и перфузии миокарда / В. Б. Сергиенко, А. А. Аншелес // *Кардиологический вестник.* — 2010. — № 2. — С. 76—83.
7. Choi Y. Factors affecting myocardial 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake in positron emission tomography studies of normal humans / Y. Choi, R. C. Brunken, R. A. Hawkins, [et al.] // *Eur J Nucl Med.* — 1993. — Vol. 20. — P. 308—318.
8. Pearson T. A. Markers of inflammation and cardiovascular disease : application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association / T. A. Pearson, G. A. Mensah, R. W. Alexander, [et al.] // *Circulation.* — 2003. — Vol. 107. — P. 499—511.
9. Biasucci L.M. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease. Application to clinical and public health practice: clinical use of inflammatory markers in patients with cardiovascular diseases : a background paper / L. M. Biasucci // *Circulation.* — 2004. — Vol. 110. — e560—e567.

10. Utermann G. Lipoprotein(a). In : Scriver C. R., Beaudet A. L., Sly W. S., Valle D., eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. — 8th ed. — New York : McGraw-Hill. — 2001. — P. 2753—2787.
11. Winkler K. Platelet-activating factor acetylhydrolase activity indicates angiographic coronary artery disease independently of systemic inflammation and other risk factors : the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study / K. Winkler, B. R. Winkelmann, H. Scharnagl, [et al.] // *Circulation*. — 2005. — Vol. 111. — P. 980—87.
12. Packard C. J. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. West of Scotland Coronary Prevention Study Group / C. J. Packard, D. S. O'Reilly, M. J. Caslake, [et al.] // *N Engl J Med*. — 2000. — Vol.343. — P. 1148—55.
13. Blake G. J. A prospective evaluation of lipoprotein-associated phospholipase A2 levels and the risk of future cardiovascular events in women / G. J. Blake, N. Dada, J. C. Fox, [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. — 2001. — Vol. 38. — P. 1302—06.
14. Ballantyne C. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study / C. Ballantyne, R. Hoogeveen, H. Bang, [et al.] // *Circulation*. — 2004. — Vol. 109. — P. 837—42.
15. Koenig W. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of coronary events in apparently healthy middle-aged men with moderately elevated cholesterol. Results from the 14-year follow-up of the MONICA-Augsburg cohort 1984 / W. Koenig, C. Meisinger, G. Trischler, [et al.] // *Circulation*. — 2004. — Vol. 110. — P. 1903—08.
16. Oei H. H. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is associated with risk of coronary heart disease and ischemic stroke : the Rotterdam study / H. H. Oei, I. M. Van der Meer, A. Hofman, [et al.] // *Circulation*. — 2005. — Vol. 111. — P.570—75.
17. Чазов Е. И. Атеросклероз / Е. И. Чазов // М. : Издательство «Медицина», 2000.
18. Сергиенко В. Б. Позитронно-эмиссионная томография в диагностике атеросклеротических бляшек у онкологических больных / В. Б. Сергиенко, Е. В. Панчовская, В. А. Манукова, М. С. Рудас // *Терапевтический архив*. — 2010. — № 4. — С. 45—48.
19. Rudd J. H. F. Imaging Atherosclerotic Plaque Inflammation With [18F]-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography / J. H. F. Rudd, E. A. Warburton, T. D. Fryer, H. A. Jones, J. C. Clark, N. Antoun, P. Johnström, A. P. Davenport, P. J. Kirkpatrick, [et al.] // *Circulation*. — 2002. — Vol. 105. — P. 2708—2711.
20. Korngold E. C. Noninvasive imaging of apoptosis in cardiovascular disease / E. C. Korngold, F. A. Jaffer, R. W. David, E. Sosnovik // *Heart Fail Rev*. — 2008. — Vol. 13 — P. 163—173.
21. Sudhir K. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2, a Novel Inflammatory Biomarker and Independent Risk Predictor for Cardiovascular Disease / K. Sudhir // *J Clin Endocrin Metab*. — 2005. — Vol. 90 (5). — P. 3100—05.
22. Zalewski A., Macphee C. Role of Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 in Atherosclerosis / A. Zalewski, C. Macphee // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. — 2005. — Vol. 25 — 923 p.
23. Marcovina S. M. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease : recent advances and future directions / S. M. Marcovina, M. L. Koschinsky, J. J. Albers, S. Skarlatos // *Clin Chem*. — 2003. — Vol. 49. — P. 1785—1796.
24. Blankenberg S. Plasma ФАТ-acetylhydrolase in patients with coronary artery disease : results of a cross-sectional analysis / S. Blankenberg, D. Stengel, H. J. Rupprecht, [et al.] // *J Lipid Res*. — 2003. — Vol. 44. — P. 1381—86.
25. O'Donoghue M. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 and Its Association With Cardiovascular Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndromes in the PROVE IT-TIMI 22 (PRavastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction) Trial / M. O'Donoghue, D. A. Morrow, M. S. Sabatine, [et al.] // *Circulation*. — 2006. — Vol. 113. — P. 1745—52.
26. Gerber Y. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 and Prognosis After Myocardial Infarction in the Community / Y. Gerber, J. P. McConnell, A. S. Jaffe, [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. — 2006. — Vol. 26. — P. 2517—22.
27. Braun L. T., Davidson M. H. Lp-PLA2 : A new target for statin therapy / L. T. Braun, M. H. Davidson // *Curr Atheroscler Rep*. — 2010 Jan. — Vol. 12 (1). — P. 29—33.
28. Racherla S., Arora R. Utility of Lp-PLA2 in Lipid-Lowering Therapy / S. Racherla, R. Arora // *Am J Ther*. — 2010 Jul 10.



УДК 616.12 - 073.7: 616.12 - 008.331.1

## **ЗНАЧЕНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ИНТЕРВАЛА QT ЭКГ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

*Н. И. Пустовойтова, Л. А. Мартимьянова*

Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина

---

В обзоре рассматривается значение продолжительности интервала QT у пациентов с артериальной гипертензией. Обсуждаются история открытия синдромов удлинённого и укороченного интервала QT, связь изменений продолжительности QT с полом и возрастом пациентов, гипертрофией левого желудочка, электрической нестабильностью и нарушениями процессов реполяризации миокарда, риском развития нарушений ритма, наличием сопутствующих соматических заболеваний, приемом лекарственных препаратов у пациентов с АГ. Показана актуальность и малая разработанность вопроса.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** продолжительность интервала QT ЭКГ, удлинение интервала QT, укорочение интервала QT, артериальная гипертензия, аритмии, ВСС

## **ЗНАЧЕННЯ ТРИВАЛОСТІ ІНТЕРВАЛУ QT ЕКГ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ**

*Н. І. Пустовойтова, Л. О. Мартим'янова*

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

---

У огляді розглядається значення тривалості інтервалу QT у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Обговорюються історія відкриття синдромів подовженого і вкороченого інтервалу QT, зв'язок змін тривалості інтервалу QT зі статтю та віком пацієнтів, гіпертрофією лівого шлуночка, електричної нестабільністю та порушеннями процесів реполяризації міокарда, ризиком розвитку порушень ритму, наявністю супутніх соматичних захворювань, прийомом лікарських препаратів у пацієнтів з АГ. Показана актуальність і мала розробленість теми.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** тривалість інтервалу QT ЕКГ, подовження інтервалу QT, вкорочення інтервалу QT, артеріальна гіпертензія, аритмії, РСС

## **IMPORTANCE OF QT INTERVAL DURATION IN THE PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION**

*N. I. Pustovoitova, L. A. Martimyanova*

V. N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

---

The review concerns the issue of duration of QT interval of patients with arterial hypertension. It discusses the history of discoveries of prolonged and shortened QT interval; the correlation between changes to QT duration with gender and age of the patients, with hypertrophy of left ventricle, electric instability and dysfunctions of myocardium re-polarization processes, rhythm dysfunction development risks, presence of consensual somatic disease, intake of medication by patients with arterial hypertension. It shows the actuality and lack of knowledge on this issue.

**KEY WORDS:** QT interval length, QT interval prolongation, QT interval shortening, arterial hypertension, arrhythmias, SCD

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из ведущих факторов развития сердечно-сосудистых осложнений, инвалидизации и сокращения продолжительности жизни [1–4], на 88,1 % определяя уровень смертности от болезней системы кровообращения.

Масштабными эпидемиологическими и клиническими исследованиями показана прямая взаимосвязь между АГ и ростом заболеваемости инсультами и ишемической болезнью сердца (ИБС) [5, 6]. По данным Kearney P. M. et al. [7] примерно две трети всех инсультов и половина всех случаев

ИБС обусловлены АГ, которая также является причиной 7 млн смертей и 64 млн случаев инвалидизации ежегодно. Сильная корреляция наблюдается между АГ и риском инсульта (как фатального, так и нефатального). Описана корреляция заболевания АГ с дисфункцией почек, сахарным диабетом, с диабетической нефропатией [8, 9].

В метаанализе S. Lewington et al. [5] изучили 1 млн взрослых людей и показали, что при повышении АД на каждые 20/10 мм рт. ст. риск смерти от инсульта, ИБС и других сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) возрастал более чем в 2 раза. Повышение риска зависело от возраста — у лиц 80–89 лет он был вдвое большим, чем у лиц 40–49 лет. В метаанализе С. М. Lawes et al. показали, что снижение САД как минимум до 115 мм рт. ст. ассоциировалось со значительным уменьшением риска сердечно-сосудистых событий: в группах пациентов < 60, 60–69 и ≥ 70 лет риск инсульта снизился на 54, 36 и 25 % соответственно, риск ИБС — на 46, 24 и 16 % соответственно. Уровень АД ≥ 140/90 мм рт. ст. был связан с 54 % всех инсультов, 47 % всех случаев ИБС и 25 % остальных ССЗ.

С. М. Lawes et al. [10] (2006) отметили, что у женщин 30–44 лет АД в среднем ниже, чем у мужчин той же возрастной группы, но после наступления климакса АД у женщин достаточно быстро и значительно увеличивается, и в возрасте ≥ 60 лет оно в среднем выше у женщин, чем у мужчин.

В Украине распространенность АГ (по данным Национального научного центра «Институт кардиологии имени Н. Д. Стражеско» АМН Украины от 2008 г.) составляет более 30 % [11, 12]. Выявляемость заболевания АГ больше среди женщин, но заболеваемость выше у мужчин (В. М. Коваленко), это связано с социально-психологическими факторами. В процентном соотношении это 5–8 % в возрасте от 20 до 44 лет и 18–24,5 % в возрасте от 45 до 69 лет, соответственно (по данным проспективных исследований).

По данным ВОЗ следствием АГ являются практически 50 % всех случаев сердечной недостаточности (СН), 20 % всех ССЗ, 35 % случаев ИБС. При этом Оганов Р. Г. приводит такие данные: в возрасте 64 года у мужчин смертность от ИБС, ОИМ составляет 78,5 %, а у женщин 76,9 % [13].

Актуальность проблемы АГ требует поиска новых методов диагностики, прогнозирования осложнений. По данным исследований [14–20] изменчивость параметров интервала QT может выступать в качестве маркера фармакологических эффектов антигипертензивных препаратов, выявления ги-

пертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), прогнозировать развитие аритмий и внезапной сердечной смерти (ВСС).

Впервые внимание исследователей на интервал QT было обращено в 1957 г. А. Jervell и F. Lange-Nielsen обследовали детей с врожденной глухонемой, эпизодами потери сознания и нарушением ритма сердца, которые оканчивались внезапной смертью в первую декаду жизни, и выявили у них удлинение интервала QT [21]. Затем С. Romano с соавт. и О. Ward независимо друг от друга описали аналогичную клинику у детей без нарушения слуха и речи [22, 23].

В 70-х гг. Schwarz и Wolf описали удлинение интервала QT у пациентов с ОИМ. В случаях с летальным исходом частота и степень удлинения QT была больше (57 % и  $443 \pm 27$  мс соответственно), в сравнении с теми, кто выжил (18 % и  $429 \pm 20$  мс соответственно) [24].

Рост интереса к изучению интервала QT начался с 80-х гг. I. Gussak в своей статье, опубликованной в 1999 г., обратил внимание, что, кроме удлиненного, есть и короткий интервал QT. С 2000 г. в литературе был признан новый клинический синдром укорочения интервала QT с повышенным риском идиопатической фибрилляции предсердий (ФП) [20].

С интервалом QT связывают такие проблемы, как развитие электрической нестабильности миокарда, аритмий, идиопатической ФП и ВСС. Принимая во внимание, что патогенетические причины АГ имеют связь с электрической нестабильностью миокарда и развитием фатальных желудочковых аритмий [25–27], определение места интервала QT в клинике АГ особенно важно.

**Целью** настоящего обзора является изучить и систематизировать имеющуюся информацию в литературных и электронных носителях о параметрах интервала QT при АГ.

QT — это временной отрезок ЭКГ от начала зубца Q до возврата нисходящего колена зубца T к изолинии, отражающий процессы деполяризации и реполяризации миокарда желудочков, и включающий в себя комплекс QRS (быстрая деполяризация и начальная реполяризация миокарда межжелудочковой перегородки, стенок левого и правого желудочков), сегмент ST (плато реполяризации), зубец T (конечная реполяризация).

Нормальными значениями длительности интервала QT принято считать 320–440 мс.

Синдром удлинения интервала QT — это увеличение длительности интервала QT ЭКГ более максимального значения, определен-

ного для данного больного (более 440 мс), на фоне которого возникают пароксизмы желудочковой тахикардии типа «пируэт» (torsade de pointes), в ряде случаев трансформирующиеся в фибрилляцию желудочков с развитием синкопальных состояний и ВСС.

Синдром укорочения интервала QT — это уменьшение длительности интервала QT ЭКГ меньше минимального значения, определенного для данного больного (менее 320 мс), на фоне которого возникают идиопатическая ФП и ВСС.

Одним из параметров интервала QT является его дисперсия (QTD), которая заключается в различии значений длительности интервала QT, измеренных в разных отведениях. QTD определяется как разница между максимальным и минимальным значением длительности QT в 12 стандартных отведениях:  $QTD = QT_{max} - QT_{min}$  (по всем отведениям) [28, 29].

Интервал QT как электрофизиологический параметр деятельности сердца отражает структурное и функциональное состояние миокарда, непосредственно — электрическую систолу, нарушение которой происходит при АГ, что отражается на электрокардиограмме (ЭКГ) в виде изменения продолжительности QT [30–34].

Whang W., Julien H. M. и др. отметили более высокую распространенность АГ у женщин и больший риск ВСС, что связано с явлением удлинения интервала QT. QT интервал был связан с симптомами депрессии ЭКГ при ОКС и нестабильной стенокардии в большей степени у женщин, чем у мужчин [35].

Porthan K., Virolainen J. и соавт. [36] описали изменения параметров интервала QT при АГ. Выявили, что индекс массы левого желудочка (ИММЛЖ) достоверно коррелировал с интервалом QT ( $r = 0,16 - 0,21$ ;  $p = 0,018 - 0,002$ ). Были сделаны выводы, что у пациентов мужского пола с умеренной степенью гипертонии гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) приводит к удлинению интервала QT, развитию аномалии аритмогенной желудочковой реполяризации, что может способствовать повышенному риску ВСС.

Peng S., Yu Y. и соавт. [37] изучили взаимосвязь длительности интервала QT, уровня АД и пола у пациентов с АГ. Данные по исследованию показали, что значения интервала QT скорректированного на ЧСС (QTc) были больше у женщин, чем у мужчин. Существовала положительная связь между QTc и уровнем АД как у мужчин, так и у женщин. Предполагаемое увеличение систолического АД (САД) на 6,4 и диасто-

лического (ДАД) на 5,0 мм рт. ст. у мужчин и 3,7 и 2,5 мм рт. ст., соответственно, у женщин, предопределяло увеличение интервала QT на 100 мс.

Salles G., Cardoso C. и соавт. [38–40] изучили изменчивость интервала QT. У мужчин с резистентной АГ выявили удлинение интервала QT, увеличение массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ), повышение САД. Изменение QT коррелировало с окружностью талии, мужским полом, отсутствием физической активности, более высоким уровнем креатинина и гликемии, наличием ИБС и заболеваний периферических артерий. Был сделан вывод, что у пациентов с резистентной АГ, удлинение QT интервала и QTD независимо связано с увеличением ММЛЖ.

Связь QT с возрастом проследили Dimopoulos S., Basile G. и соавт. в популяции пожилых людей [41, 42].

Dimopoulos S. и соавт. изучили дисперсию QT (QTD) у пожилых пациентов с АГ и без нее, связь с основными сердечно-сосудистыми событиями. Пациенты с АГ имели  $QTD \geq 45$  мс, большее число преждевременных желудочковых экстрасистол, чем пациенты без АГ. Был сделан вывод, что QTD положительно коррелирует с уровнем АД, является независимым предиктором основных сердечно-сосудистых событий у пожилых пациентов с АГ и без нее.

Basile G. и соавт. проанализировали несколько исследований по проблеме старения и связанным с ним изменениям. Типичные изменения на ЭКГ у пожилых были: удлинение интервалов PR и QT, отклонение электрической оси сердца влево, изменение зубца T. Несколько исследований включали наблюдение за пожилыми и за пожилыми долгожителями. Результаты показали, что QRS интервал средней продолжительности был  $90 \pm 1,4$  мс, QTc интервала был  $370 \pm 3,5$  мс. Наиболее часто наблюдалось: отклонение электрической оси сердца влево и блокада левой ножки пучка Гиса (38,09%), ГМЛЖ и неспецифические изменения ST-T (30,95%). Не было обнаружено статистически значимых различий между мужчинами и женщинами. Сравнивая полученные результаты с двумя предыдущими исследованиями в литературе, которые впервые проводились в Швейцарии, а второе в США, авторы нашли более высокую частоту ГМЛЖ, которая ассоциировалась с распространенностью АГ у долгожителей (33,3%).

Pontiroli A. E., Pizzocri P. и соавт. [32] описали изменчивость параметров интервала QT, частоту ГМЛЖ у пациентов с ожирением и АГ, и без АГ, которые были сопоста-

вимы по возрасту и полу. Авторы показали, что потеря веса (в т.ч. индуцированная бариатрической хирургией) может привести к уменьшению продолжительности интервала QT, но при условии нормализации АД. Потеря веса может уменьшить степень ГМЛЖ. ГМЛЖ и удлинение интервала QT имеются и при ожирении и при АГ.

Girola A. и соавт. [43] изучили интервал QTc и его дисперсию QTD среди пациентов с избыточным весом, с ожирением и среди пациентов, имеющих вес в пределах нормальных значений. Выявили, что QTc интервалы были сравнимы между группами, что не было значимо ( $411,8 \pm 3,3$ ,  $407,2 \pm 3,9$  и  $410,3 \pm 3,9$  мс, соответственно), и не коррелировали с индексом массы тела (ИМТ). Связь была обнаружена между QTD и QTc ( $r = 0,24$ ;  $p < 0,005$ ). Не было найдено связи между QTD и антропометрическими показателями, отражающими распределение жировой ткани в организме.

Ряд исследований [44–47] посвящен ГМЛЖ при АГ. Показано, что QT удлинен значительно у больных с концентрической ГМЛЖ, чем с эксцентрической ГМЛЖ и концентрическим ремоделированием ЛЖ.

Mozos I. и соавт. [48] описали удлинение интервала QT как предиктора желудочковой аритмии и ВСС. Был проведен анализ изменений QT интервала у больных АГ, с и без ГМЛЖ. Удлиненный QT был более распространенным у больных АГ с ГМЛЖ (85 %), по сравнению с пациентами без ГМЛЖ (50 %). Было показано, что ГМЛЖ может приводить к увеличению продолжительности интервала QT.

Brisinda D. и соавт. [49] изучили параметры реполяризации желудочков у больных АГ, с или без ГМЛЖ, и у здоровых добровольцев с помощью магнетокардиографического (MCG) отображения данных. По сравнению со здоровыми добровольцами, интервал QT и QTD были значительно больше у больных АГ. Были сделаны выводы, что у больных АГ MCG обнаруживает изменения желудочковой реполяризации, признаки ГМЛЖ, которые могут не подтверждаться на 12-канальной ЭКГ.

Passino C., Franzoni F. и соавт. [50] в своем исследовании сравнили две различные модели ГМЛЖ: при АГ и при физиологической гипертрофии у спортсменов, изучили роль интервала QT и вегетативного дисбаланса при этом. Было обследовано 47 человек с АГ и 35 спортсменов-бегунов с аналогичной степенью ГМЛЖ. У спортсменов выявили более низкие значения ЧСС ( $64 \pm 1$  против  $75 \pm 1$  мин.,  $p < 0,001$ ) и более короткий QTc ( $401 \pm 3$  против  $434 \pm 4$  мс,

$p < 0,001$ ), чем у больных АГ. Выводы по исследованию показали, что, несмотря на аналогичные степени ГМЛЖ, у больных АГ интервал QT более удлинялся, по сравнению со спортсменами. ВСП и уровень плазменного норадреналина показали преобладание симпатической регуляции у больных АГ.

Salles G. F., Cardoso C. R. и соавт. [39, 40, 51–53] изучили прогностическое значение увеличения времени реполяризации миокарда желудочков у пациентов с резистентной АГ, оценили параметры интервала QT, комплекса QRS. Был сделан вывод, что длительность интервала QT, комплекса QRS прямо пропорциональна степени ГМЛЖ. Удлинение интервала QTc было связано с индексом массы тела, уровнем САД, индексом ММЛЖ, уровнем калия сыворотки крови и ЧСС. Аномальное отклонение оси сердца было связано с полом (мужской пол), наличием ИБС, уровнем креатинина сыворотки крови. Параметры реполяризации были связаны с увеличением ММЛЖ и повышены у пациентов с концентрической гипертрофией миокарда.

Изменчивость QT в зависимости от степени и стадии АГ до сих пор не изучена.

Wilcox J. E. и соавт. [54] исследовали связь между удлинением интервала QT и диастолической дисфункцией ЛЖ (ДД ЛЖ) у женщин  $59 \pm 14$  лет. Из всех ЭКГ параметров, после поправки на ЧСС, возраст, препараты, продолжительность QRS и фракцию выброса (ФВ), независимо связан с ДД ЛЖ был интервал QT. Явление пролонгации интервала QT являлось ЭКГ маркером прогнозирования ДД ЛЖ.

Hara H. и соавт. [55] изучили взаимосвязь между изменениями ЭКГ и структурными изменениями миокарда ЛЖ, обследовали 90 пациентов с АГ. Авторы выявили корреляции между ИММЛЖ и QTD, и предположили, что у пациентов с ГМЛЖ это связано с нарушением продолжительности и неоднородности эпикардальных потенциалов действия.

В своей работе Шутов А. М. и др. показали, что у больных АГ без ИБС увеличена трансмиокардиальная дисперсия интервала QT, которая связана с начальными признаками сердечной недостаточности (СН) по показателям трансмитрального и внелегочного кровотока [56].

В своей работе D.Pellerin и соавт. [57] обследовали пациентов, имеющих сочетание АГ и СН. У пациентов с хронической СН зафиксировали нарушение циркадных ритмов желудочковой реполяризации, т. е. увеличение конечной части желудочковой реполяризации, и интервала QT. Что было свя-

зано с начальными признаками СН и вероятностью возникновения фатальных аритмий.

Rocha R. M., Silva G. V. et al. [58] показали, что при хронической СН, дисперсия QT-интервала была явным предиктором ВСС.

Yildirim A., Barison A., Vergaro G. и др. изучали влияние высокого АД на риск желудочковой и наджелудочковой аритмии [59, 60]. Был сделан вывод о том, что наличие АГ приводит к удлинению интервала QT и QTД, риску внезапной смерти, и этот риск выше у пациентов с ГМЛЖ. Аритмии у пациентов с ГМЛЖ часто сопровождались и усугублялись электролитными нарушениями, симпато-вагальным дисбалансом, скачками АД, и возникновением ишемии миокарда.

Kluger J. и др. [61] изучили взаимосвязь развития желудочковой тахикардии с длительностью интервала QT и QTД. В исследуемые группы были включены пациенты с: ДКМП (n = 29), ОИМ (n = 90), ИБС без инфаркта миокарда (n = 11), АГ с ГМЛЖ (n = 15). Результаты показали, что продолжительность QT и QTД была увеличена во всех исследуемых группах, но более высокие значения были в группе с ДКМП, имеющих в анамнезе эпизоды желудочковой тахикардии или фибрилляцию желудочков.

Kaftan A. H. et Kaftan O. [62] изучили продолжительность QT как индекс неоднородности процессов реполяризации миокарда. Выявили, что у пациентов с АГ длительность QTс и QTД увеличиваются ( $p < 0,0001$ ), наблюдалась прямая связь с уровнем САД и ДАД, индексом ММЛЖ, наличием нарушений ритма.

Dimopoulos S. и соавт. [41] изучили дисперсию интервала QT (QTД) у пожилых пациентов с АГ мягкой и умеренной степени и у пациентов без АГ. QTД была независимым предиктором основных сердечно-сосудистых событий после поправки на ИММЛЖ, оценки Lown, возраст, и длительность QTс. В результате был сделан вывод, что QTД может быть независимым предиктором основных сердечно-сосудистых событий у пожилых пациентов с АГ и без нее, и может быть использована в стратификации риска ВСС.

Lim P. O. et al. [63] показали взаимосвязь повышения уровня САД с увеличением QTД или удлинением максимального QTс интервала у пациентов с АГ. Выводы по исследованию показали, что САД, измеренное во время физических упражнений, связано с интервалом QTс при АГ. Это исследование подтверждало прогностическое влияние АД на изменчивость интервала QT и QTД.

Cavallini V. и соавт. [64] подтвердили возможную связь между увеличением QTД

и наличием желудочковой аритмии у 100 пациентов с АГ в возрасте 25–78 лет. Половина пациентов имели ГМЛЖ, а другие не имели. Был сделан вывод, что QTД отражает неоднородность процессов реполяризации миокарда желудочков. У больных АГ наличие ГМЛЖ положительно коррелировало с увеличением QTД. Однако, увеличение QTД, возможно, и не являлось самостоятельным фактором риска для возникновения аритмии у обследованных пациентов.

Halle M., Huonker M. et al. [65] изучили изменчивость QTД. Были обследованы 26 спортсменов с физиологической гипертрофией миокарда и 26 пациентов с АГ. Исследование показало, что гипертрофия миокарда, индуцированная у спортсменов, не связана с повышением QTД, как это наблюдается при АГ. Снижение QTД отражает нарушение процессов реполяризации и может прогнозировать ВСС.

Gür M., Yilmaz R. et al. [66] изучили QTД у 113 больных с впервые выявленной АГ и 25 пациентов контрольной группы с нарушением эластических свойств аорты (Ао). У пациентов с АГ показатели диаметра Ао, аоральной растяжимости, по сравнению с контрольной группой, были ниже ( $p < 0,001$ ). Длительность максимального интервала QT и QTс, QTД были увеличены у пациентов с АГ. Множественный линейный регрессионный анализ показал, что QTД у больных АГ была независимо связана с индексом массы левого желудочка (ИММЛЖ), диаметром Ао, эластичностью Ао ( $b = 0,219$ ,  $p = 0,026$ ,  $b = -0,238$ ,  $p = 0,021$  и  $b = -0,208$ ,  $p = 0,032$  соответственно). На основании полученных данных был сделан вывод, что QTД увеличивается у пациентов с АГ.

Pei Z. et Zhang S. [67] для оценки связи QTД с ММЛЖ, уровнем АД, провели обследование 79 пациентов с АГ. Результаты показали, что QTД у пациентов с АГ и ГМЛЖ была значительно выше, чем в группе пациентов без ГМЛЖ. Было выявлено, что чем выше ИММЛЖ, тем выше QT и QTД (%) ( $p = 0,7720$ ,  $R = 0,6798$ , соответственно), данные не были связаны с уровнем и изменением АД. Результаты исследования показали, что ГМЛЖ, а не изолированно АГ, приводит к увеличению QTД.

Sredniawa V. et al. [68] провели обзор имеющихся данных по изучению QTД, ее влиянию на гомогенность процессов желудочковой реполяризации. Увеличение QTД чаще наблюдалось после ОИМ, при ИБС, АГ, хронической СН, синдроме удлинения интервала QT, а также сахарном диабете. При упомянутых заболеваниях увеличение QTД имело прогностическое значение для

устойчивой желудочковой тахикардии. QTD  $\geq 80$  мс после ОИМ являлась фактором риска ВСС. После ОИМ наблюдалось снижение QTD (после успешной тромболитической терапии) и ее значение  $\geq 100$  мс считалось маркером недостаточной реперфузии миокарда. QTD у больных с ИБС коррелировала с длительностью ишемии и уменьшалась после коронарной ангиопластики.

Gryglewska В. и соавт. [69] провели исследование по определению риска увеличения QTD у 67 пациентов старше 60 лет с АГ. Существовала корреляция между QTD и толщиной стенки ЛЖ ( $r = 0,28$ ) и ИММЛЖ ( $r = 0,28$ ). Сделан вывод, что QTD увеличивается в пожилом возрасте при АГ, при наличии ГМЛЖ и ишемии миокарда на ЭКГ.

Maheshwari V.D. и соавт. [70] изучили 49 пациентов с АГ. Авторы показали, что существует прямая, линейная и положительная корреляция между массой ЛЖ и QTD при АГ. Увеличение ММЛЖ приводит к увеличению QTD, и является важным фактором риска при АГ для различных сердечно-сосудистых осложнений.

Elming H. и соавт. [71] провели обзор данных по изменчивости интервала QT и QTD в общей и сердечно-сосудистой смертности, а также в сердечной заболеваемости в общей популяции. Был сделан вывод о том, что удлинение интервала QT и QTD независимо от причины заболевания указывали на прогноз сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в общей популяции за более чем 11 лет.

Piccirollo G. et al. [72] изучили изменчивость QT, отношение между QT и RR интервалом у лиц с АГ и гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП), которые получили имплантируемый кардиовертер/дефибриллятор (ИКД), и контрольной группой с нормальным АД. Полученные результаты показали, что время сердечной реполяризации, изменчивость QT увеличивается при АГ, существует корреляция QT с ГМЛЖ. Нарушение процессов реполяризации миокарда происходит на уровне сердечной регуляции синусового узла, и это изменение связано с повышением симпатической и снижением вагусной модуляции. У пациентов с ГКМП и АГ увеличение длительности QT и его дисперсии может быть фактором, ответственным за запуск злокачественных желудочковых аритмий.

Posma J. L. et al. отметили, что измерение дисперсии QT было предложено для выявления риска ВСС при ГКМП [33].

Lazzeri С., Barletta G. et al. [73] провели оценку электрофизиологических процессов модуляции миокарда при двух различных

типах ГМЛЖ: при АГ и при ГКМП, в сравнении со здоровыми. Значения QRS и QT интервалов были больше у пациентов с ГМЛЖ без каких-либо различий между ГМЛЖ при АГ и ГКМП. QTD была увеличена при АГ с ГМЛЖ и при ГКМП. В результате был сделан вывод, что параметры интервала QT и его дисперсии не могут быть маркером, определяющим тип гипертрофии миокарда. Многопараметрические данные ЭКГ в большей степени указывали на наличие гипертрофии миокарда, не определяя ее тип.

Maule S. et al. [74] рассматривали проблему изменчивости QT при вторичной АГ у больных со стенозом почечной артерии (СПА) и у больных первичным альдостеронизмом (РА), а также у больных с эссенциальной АГ (ЕАГ). Значения QTc были больше в группе СПА ( $429 \pm 30$  мс) и РА ( $423 \pm 23$  мс) по сравнению с ЕАГ ( $407 \pm 18$  мс,  $p < 0,001$ ). Распространенность QTc  $> 440$  мс была выше в группе с СПА (29 %) и группе с РА (29 %) по сравнению с группой ЕАГ (4 %,  $p < 0,001$ ). QTc уменьшался после ангиопластики почечной артерии у пациентов со СПА ( $419 \pm 14$  мс,  $p = 0,02$ ), после лечения спиронолактоном или адреналэктомии при РА ( $403 \pm 12$  мс,  $p = 0,01$ ). В заключение были сделаны выводы, что QT интервал был более удлинен у пациентов со СПА и РА по сравнению с контрольной группой пациентов ЕАГ. Применение оперативного лечения РА с применением спиронолактона, ангиопластика почечных артерий при вторичной реноваскулярной гипертензии снижало кардиоваскулярный риск, при этом происходило снижение АД и сокращение продолжительности интервала QT.

Maule S., Mulatero P. et al. [75] изучили интервал QT у больных с первичным альдостеронизмом, гипертензией с низким уровнем ренина (LREN), и эссенциальной гипертензией. Было обследовано 27 пациентов с первичным альдостеронизмом, 17 пациентов с LREN, 117 пациентов с АГ и 25 здоровых контроля. QTc был больше на начальной стадии альдостеронизма ( $434 \pm 23$  мс) и LREN ( $430 \pm 18$  мс) по сравнению с группой АГ ( $419 \pm 22$  мс) и здоровыми ( $412 \pm 19$  мс),  $p = 0,0004$ . Распространенность QTc  $> 440$  мс была в группе с альдостеронизмом (48 %) и LREN (23 %) по сравнению с АГ (11 %) и здоровыми контроля (4 %),  $p < 0,0001$ . QTc был связан с уровнем альдостерона в плазме ( $p = 0,01$ ), и уровнем ДАД ( $p = 0,01$ ). Было предположено, что повышение секреции альдостерона способствует удлинению интервала QT у больных с первичным альдостеронизмом, LREN вследствие истощения

концентрации внутриклеточного калия и повышения значений АД.

В. П. Омельченко и соавт. [76] выявили у больных АГ и сахарным диабетом (СД) 2-го типа замедление процессов реполяризации миокарда ЛЖ, это сопровождалось развитием желудочковых аритмий, высоким риском ВСС.

Salles G. F. et al. [39, 40, 52, 53] изучили параметры интервала QT у больных АГ с ГМЛЖ и СД 2 типа. При многофакторном анализе Кокса QTD была независимым предиктором сердечно-сосудистых событий и сердечной смерти. Интервал QT достоверно определял маркеры риска у пациентов с ГМЛЖ, СД 2 типа и АГ. Сочетание увеличения QTD ( $> 65$  мс) и ГМЛЖ было связано с повышением риска ВСС в 3,2 раза и 5,9 раз (95 % ДИ: 2.1-16.4) соответственно. Была изучена динамика длительности интервала QT, отношение к индексу ММЛЖ у больных СД и АГ. У пациентов с концентрической ГМЛЖ QTD значительно возросла, по сравнению с пациентами с нормальной геометрией миокарда ( $64,24 \pm 21,09$  против  $53,20 \pm 15,35$ ,  $p < 0,05$ ). QTD коррелировала с ММЛЖ ( $r = 0,26 - 0,27$ ). При многофакторном анализе, как электрокардиографических, так и эхокардиографических данных, ГМЛЖ были независимым предиктором увеличения QTD.

Radman A., Murín J. et al. [77] сравнили QTD у группы пациентов с АГ с застойной СН и СД 2 типа и у группы пациентов с АГ и СН без СД, описали связи между QTD и циркадными изменениями АД. Пациенты с АГ и СД имели значительно больший интервал QTc и QTD по сравнению с больными АГ без диабета. Выводы по исследованию показали, что пациенты с АГ, диабетом и СН, подвергаются большему сердечно-сосудистому риску, чем гипертоники без диабета. У больных АГ с СН и СД происходило удлинение QT и QTD и недостаточное снижение ночного АД.

Passino C. et al., Шабалин А. В. и др. в своей работе показали, что у больных АГ по сравнению со здоровыми людьми интервал QT увеличивается (вследствие ГМЛЖ), а суточная ВСР уменьшается. В случае пациентов с резистентной к терапии АГ, без ночного снижения АД, также были выявлены удлинение продолжительности интервала QT, уменьшение ВСР [50, 78].

Doğru M. T., Güneri M. и соавт. [79] в своем исследовании изучили влияние вегетативной регуляции (ВСР), функциональных и структурных изменений ЛЖ на параметры интервала QT и QTD, на примере сравнения нормотензивных и прегипертензивных па-

циентов. Были выявлены статистически значимые различия АД между двумя группами по отношению к интервалу QT и QTD. Было обнаружено, что прегипертензивные пациенты имели повышение симпатической активности и некоторое нарушение систолической и диастолической функции ЛЖ. В результате были сделаны выводы, что более значимые различия и связь QT интервала и QTD присутствуют в группе прегипертензивных пациентов. И эта взаимосвязь не зависит от массы ЛЖ.

Baumert M., Schlaich M. P. et al. [80] в своем исследовании изучали явление изменчивости интервала QT при повышении сердечной симпатической активности у 23 пациентов с АГ и 9 пациентах контрольной группы. Для оценки изменчивости QT интервала вычисляли общую вариабельность QT (QTVN), а также индекс QT изменчивости (QTVi). QTVN достоверно коррелировал с изменчивостью RR ( $r(2) = 0,20$ ,  $p = 0,008$ ), а также с уровнем САД ( $r(2) = 0,16$ ,  $p = 0,02$ ).

Maule S., Rabbia F. et al. [81] оценили связь между удлинением интервала QT и состоянием вегетативной нервной системы (НС) у 215 нелеченных пациентов с АГ, с помощью холтеровского мониторирования с программным обеспечением анализа ВСР и параметров интервала QT. У 9 % пациентов QTc был  $\geq 440$  мс. ВСР во временной области (SDNN, SDNN индекс, RMSSD и pNN50) были значительно ниже у пациентов с удлиненным QTc по сравнению с теми, у кого были нормальные значения QTc (SDNN 24ч:  $126,4 \pm 29,9$  против  $143,9 \pm 35,4$  мс,  $p = 0,02$ ; SDNN индекс (ночной):  $85,9 \pm 32,4$  против  $115,5 \pm 36,7$  мс,  $p = 0,0006$ ; RMSSD 24ч:  $22,2 \pm 7,7$  против  $31,2 \pm 13,0$  мс,  $p = 0,0007$ ; pNN50 24ч:  $4,4 \pm 4,9$  против  $9,7 \pm 8,4$  %,  $p = 0,0006$ ). Линейный анализ корреляции между длительностью QTc и ВСР показал значительное отрицательное соотношение со всеми показателями во временной области индексов. Такое соотношение сохранялось RMSSD 24ч, pNN50 24ч и SDNN индекс (ночной). Проведенное исследование показало, что у пациентов с АГ, происходит удлинение интервала QT и снижение ВСР.

Murata K. и соавт. [82] провели обзор данных о влиянии сменной работы на параметры QT интервала, АД, ВСР. Выводы по результатам исследования показали, что четкая связь между удлинением QTc интервала и снижением парасимпатической активности наблюдается у вахтовых рабочих, а у дневных нет. Возможно, у вахтовых рабочих была селективно возбуждена симпатическая НС, при этом компенсаторно удлинялся интервал QT.

Marfella R., Gualdiero P. et al. [83] исследовали связь между вариациями утреннего АД, интервалом QT и активностью симпатической НС. Было обследовано 156 пациентов с АГ и различной степенью повышения АД утром (МР). Во время утреннего периода значения QT были значительно шире. Утренние показатели ВСР (отношение LF/HF) были значительно выше у пациентов МР+, чем у МР- пациентов ( $P \leq 0,02$ ). САД и ДАД в сочетании с отношением LF/HF, были значимыми предикторами удлинения QTd ( $p \leq 0,01$ ) и интервала QTc ( $p \leq 0,01$ ), тогда как влияние физической активности и эхокардиографических параметров не были информативны. Удлинение фазы реполяризации желудочков и утренняя симпатическая гиперактивность имели место у больных АГ с утренним пиком повышения АД, что повышало риск ВСС в эти часы.

Van Huysduynen B. H., Swenne C. A. et al. [84] исследовали изменение ВСР при двух различных видах стресса у 56 здоровых мужчин во время отдыха (сидя с горизонтальными ногами), гипертензивного стресса (выполнения упражнения), и стресса с нормальным АД (сидя с опущенными ногами). Интервал QT более удлинялся во время гипертензивного стресса ( $405 \pm 27$ ), чем при пробе с нормальным АД ( $389 \pm 26$ ,  $p < 0,001$ ). QTd существенно не отличалась между двумя группами. Большинство показателей неоднородности реполяризации были больше во время гипертензивного стресса, чем при стрессе с нормальным АД. Выводы по исследованию показали, что гипертензивный стресс может приводить к нарушению реполяризации миокарда и как следствие развитию аритмий. Это может частично объяснить индукцию неоднородности процессов реполяризации при гипертензивном стрессе.

Kaftan A. H. et Kaftan O. [62] изучали QTd, ВСР как меру сердечной вегетативной модуляции у пациентов с АГ и у здоровых добровольцев. Наблюдалась прямая связь с уровнем САД и ДАД, индексом ММЛЖ и классом аритмии по Lown. Изменения ВСР указывали на нарушение сердечного вегетативного баланса при АГ. Низкая ВСР и повышение QTd были факторами риска для сердечной смертности.

Seyfert H. et Wendt T. [85] исследовали влияние ВСР на параметры интервала QT и QTc у пациентов с СД 2 типа и у пациентов с АГ. Больные СД имели значительно более длительный максимальный QTc интервал в дневное время. Средний и максимальный RR-интервал у диабетиков были значительно короче. Обе группы показали яв-

ление циркадного ритма. LF и HF были значительно короче у диабетиков. Соотношение LF/HF было также значительно меньше у больных СД. Пациенты с АГ имели тенденцию к снижению циркадного ритма, в то время как пациенты с СД имели увеличение LF/HF соотношения. Выводы по исследованию показали, что средний и максимальный QT-интервалы значительно короче у больных СД, чем у больных с АГ. Значимое максимальное удлинение QTc интервала ( $p < 0,01$ ) было у больных СД.

Selcuk Adabag A. et al. [86] провели обзор данных по ВСС у 71 пациента, умерших (25–60 лет) без изначально очевидной причины смерти. Были пересмотрены записи, которые проводились с ближайшими родственникам, и результаты вскрытия, лабораторные исследования, и генетический анализ мутаций в генах, связанных с синдромом LQT. Средний возраст составил  $49,5 \pm 7$  лет, 86 % были мужчины, и 2 пациента имели в анамнезе ИБС. Четыре мутации ионных каналов были (обнаружены у 5 субъектов (7 %)) в натриевых каналах гена SCN5A. По итогам этого исследования большинство лиц, имели ИБС, в том числе незамеченные перенесенные ОИМ. Мутации в генах обнаруживались при синдроме LQT.

Tanriverdi H., Kaftan H. A. et al. [87] показали, что ГМЛЖ, индуцированная у спортсменов, может приводить к увеличению QTd, как это наблюдается при АГ и может быть генно опосредована (затронут ACE I/D полиморфизм генов). QTd увеличивается при вторичной гипертрофии миокарда вследствие АГ. Соотношение между размерами ЛЖ у спортсменов и QTd достоверно неизвестно.

Carter N. et al. [88] изучили параметры QT интервала у 103 монозиготных и 198 дизиготных близнецов женского пола. Средние значения QTc были почти одинаковыми в обеих группах — 413 мс и 412 мс соответственно. Результаты показали, что существовала значительная связь QT с возрастом. Около 25 % изменений в параметрах интервала QT были опосредованы генетически, что требует проведения дальнейших исследований.

В литературе ряд работ посвящен изучению медикаментозного влияния на длительность интервала QT.

González-Juanatey J. R., Seara F. J. et al. [89, 90] сообщают о снижении QTd и QTc у пациентов, получавших ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) эналаприл в течение 7 лет для лечения системной АГ с ГМЛЖ. Была проведена оценка соотношения между QTd и ММЛЖ в



этот период и в конце 8-недельного срока приостановления лечения эналаприлом через 5 лет. Интервал QT, QTc значительно уменьшились, уменьшилась QTD (от  $61 \pm 21$  до  $37 \pm 14$  мс). Был сделан вывод о том, что длительная терапия эналаприлом пациентов с АГ и ГМЛЖ вызывает регресс массы ЛЖ и улучшение систолической функции, уменьшение QTD и QTc, что снижает вероятность желудочковой аритмии и улучшает прогноз.

Fogari R. и соавт. [91] оценили терапевтический эффект антагониста кальциевых каналов (АКК) алискирена по сравнению с амлодипином на продолжительность QT и QTD у больных АГ и СД 2 типа. Было обследовано 170 амбулаторных больных в возрасте 50–75 лет с мягкой и умеренной АГ (САД  $> 130$  и  $< 180$  мм рт. ст. и ДАД  $> 80$  и  $< 100$  мм рт. ст.) и СД 2 типа. Пациенты первой группы принимали алискирен в дозе 300 мг, а второй — амлодипин в дозе 10 мг, один раз в день в течение 24 недель. В конце приема плацебо и после 12 и 24 недель лечения при изучении ЭКГ выявили, что алискирен и амлодипин значительно снижали значение отношения САД/ДАД ( $-27,2/-14,3$  мм рт. ст.,  $p < 0,001$  по сравнению с плацебо, и  $-27,8/-14,2$  мм рт. ст.,  $p < 0,001$  по сравнению с плацебо, соответственно) без какой-либо статистической разницы между двумя препаратами. Алискирен сократил максимальный интервал QT ( $-14$  мс в 12 недель приема препарата и  $-17$  мс в течение 24 недели, оба  $p < 0,05$  по сравнению с плацебо) и QTc ( $-26$  мс и  $-31$  мс,  $p < 0,01$ ), а также QTD ( $-11$  и  $-13$  мс,  $p < 0,01$ ). Были сделаны выводы, что несмотря на схожее гипотензивное действие обоих препаратов, эффект сокращения продолжительности интервала QT и QTD, был выявлен у алискирена, что может быть связано со способностью алискирена запускать механизмы электрической нестабильности миокарда, лежащие в основе ишемии, у пациентов с диабетом и АГ.

Lind L. и соавт. [92] изучили влияние дилтиазема на параметры интервала QT у 24 пациентов с АГ, принимавших препарат в дозе 180–360 мг в сутки в течение 6 месяцев. Лечение дилтиаземом привело к незначительному снижению ЧСС и снижению АД ( $-11/-9$  мм рт. ст.,  $p < 0,001$ ). Индуцированное удлинение QT интервала не было в значительной степени связано с плазменным уровнем дилтиазема ( $+0,9$  н,  $p < 0,05$ ). Результаты показали, что плазменные уровни дилтиазема не были четко связаны с индуцированными изменениями на ЭКГ.

Alberio L. и соавт. [93] изучили особенности комбинированного лечения кетансерином и нифедипином на 20 здоровых доб-

ровольцах в возрасте  $> 60$  лет с нормальным или слегка повышенным АД. Каждый испытуемый получал в качестве монотерапии кетансерин или нифедипин в течение 1 недели, и комбинированное лечение в течение следующей недели. Кетансерин и нифедипин в монотерапии или в комбинации, в среднем не изменяли интервал QT. При 24-часовой записи ЭКГ, у 2 здоровых субъектов произошло значительное увеличение частоты желудочковых эктопий, и в случае комбинированного лечения наблюдалась желудочковая тахикардия. Исследование не исключало возможности того, что комбинированное лечение кетансерином и нифедипином может привести к развитию нарушений ритма сердца у отдельных пожилых пациентов.

Kurokawa S. и соавт. [94] изучили морфологию T-волны как предиктора желудочковой аритмии, у пациентов с АГ, получавших терапию бепридиллом. В первую группу входили пациенты с АГ и желудочковой аритмией, во вторую пациенты с АГ. При приеме бепридила, интервал QTc был удлинен с  $0,45 \pm 0,01$  до  $0,49 \pm 0,01$  с у всех пациентов ( $p < 0,0001$ ). В одномерном анализе до приема бепридила было удлинение QTc интервала ( $p = 0,028$ ), широкий QRS комплекс ( $p = 0,042$ ), двухфазные ( $p = 0,027$ ) или отрицательные ( $p = 0,002$ ) волны TU. При многофакторном анализе появились отрицательные TU волны ( $p = 0,041$ ). Были сделаны выводы, что у пациентов с АГ и длительным приемом бепридила, изменение в морфологии волны TU, как и интервала QT, может быть прогностическим фактором желудочковой аритмии.

А. А. Демидова, В. Е. Шевченко [56, 78] выявили, что при терапии АГ карведилолом, интервал QTc и QTD повышались от исходного уровня на 60мс и более у больных АГ и СД 2-го типа.

Galetta F. et al. [95] изучили влияние терапии небивололом на QTD у лиц с АГ. Было обследовано 25 человек (15 мужчин и 10 женщин, средний возраст  $53,6 \pm 4,5$  года) с АГ легкой и умеренной стадии (АД:  $147,2 \pm 6,2 / 90,6 \pm 3,8$  мм рт. ст.; ИММЛЖ:  $149,1 \pm 10,7$  г/м) по сравнению с 25 подобранными по возрасту здоровыми контрольной группы. В начале исследования у больных АГ показатели QTD ( $56,9 \pm 6,4$  против  $31,7 \pm 8,4$  мс,  $p < 0,001$ ) и QTc дисперсии ( $58,3 \pm 6,2$  против  $33,2 \pm 7,8$  мс,  $p < 0,001$ ) были значительно выше, чем в контрольной группе. Через 4 недели лечения небивололом произошло снижение АД, ЧСС ( $p < 0,001$ ), без существенного изменения ИММЛЖ (ИММЛЖ:  $149,1 \pm 10,7$  против  $151,4 \pm 9,8$  г/м. Применение небиволола как

основного лечения привело к улучшению QTD. Выводы по исследованию показали, что снижение QTD не коррелировало со снижением АД.

В исследовании LIFE Oikarinen L., Nieminen M. S. et al. [96] у больных АГ с ГМЛЖ, изучили длительность комплекса QRS и интервала QT. Все пациенты были рандомизированы в две группы: принимавшие лозартан или бета-адреноблокатор (БАБ) атенолол для снижения АД. Всего было обследовано 5429 пациентов (45,8 % мужчин, средний возраст  $66 \pm 7$  лет). После среднего периода наблюдения  $4,9 \pm 0,8$  лет, было отмечено 417 случаев смерти от некоторых причин, в том числе 214 сердечно-сосудистых смертей. В отдельном анализе одномерной регрессии Кокса подтвердили, что QRS и длительность интервала QT были значимыми предикторами сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин. В многомерном анализе Кокса среди всех ЭКГ признаков продолжительность QRS и QT оставались значительными независимыми предикторами сердечно-сосудистой смертности ( $p = 0,022$  и  $p = 0,037$ , соответственно) и смертности от всех причин ( $p = 0,038$  и  $p = 0,002$  соответственно).

Bathen J. et al [97], Rocha R. M. [58] оценили влияние карведилола на QTD у пациентов пожилого возраста с застойной СН. Было обследовано 77 амбулаторных больных. Через 6 месяцев терапии значительно снизилось значение QTD по сравнению с исходными значениями ( $76,9 \pm 29,3$  против  $104,3 \pm 41,5$  мс, соответственно,  $p < 0,0001$ ). Выводы по исследованию показали, что у амбулаторных больных с СН, длительный прием карведилола значительно уменьшал QTD.

Oikarinen L. [98] et al. обследовали 317 пациентов с АГ (61,2 % мужчин, средний возраст  $65 \pm 7$  лет) и ГМЛЖ, изучили влияние терапии (в течение 1 года) блокатором рецепторов ангиотензина (БРА) лозартаном или атенололом и гидрохлортиазидами. Результаты показали, что у пациентов с ЭКГ признаками ГМЛЖ эхокардиографически определялось снижение массы ЛЖ, уменьшение интервала QT и QTc, а также уменьшение QTD.

Galetta F. и соавт. [99] изучили влияние телмисартана на сердечно-сосудистую вегетативную регуляцию и QTD у больных АГ с ГМЛЖ. Было обследовано 25 пациентов (18 мужчин и 7 женщин, средний возраст  $49,8 \pm 5,2$ ) с умеренной эссенциальной АГ и ГМЛЖ, и 25 подобранных по возрасту здоровых контрольной группы. В начале исследования у больных АГ показатели QTD ( $p < 0,001$ ) и скорректированной QTD ( $p <$

$0,001$ ) были значительно выше, чем в контрольной группе. Через восемь недель лечения телмисартаном было достигнуто значительное снижение АД ( $p < 0,0001$ ), без существенного изменения массы ЛЖ. Применение телмисартана как основного лечения привело к повышению парасимпатической активности без существенного изменения симпатической активности и к снижению QTD ( $p < 0,001$ ) и скорректированной QTD ( $p < 0,001$ ). Сделаны выводы о том, что терапия телмисартаном значительно улучшает симпатовагальный баланс, приводит к увеличению парасимпатической активности, уменьшению гетерогенности процессов реполяризации миокарда желудочков при АГ.

Karpanou E. A. P. et al. [100] рассматривали длительность интервала QT и QTD как предрасполагающий фактор в развитии желудочковой аритмии у пациентов с АГ и ГМЛЖ. Было обследовано 68 пациентов (42 мужчин и 26 женщин, средний возраст  $56,3 \pm 9,5$  лет). 29 принимали препарат группы ИАПФ и 39 принимали препарат из группы АКК. После лечения степень ГМЛЖ уменьшилась в обеих группах: ИАПФ (от 155 до 130 г/м<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ) и АКК (156 до 133/92/м<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ). QTD снизилась как после лечения ИАПФ (от 82 до 63 мс), так и АКК (от 77 до 63 мс, оба  $p < 0,001$ ). Существовала достоверная корреляция QTD и массы ЛЖ после терапии ( $p = 0,36$ ,  $P < 0,005$ ). Существовала корреляция между степенью ГМЛЖ и уменьшением QTD ( $r = 0,27$ ,  $p < 0,05$ ).

Козлова Т. В. и соавт. [101] изучили терапевтические эффекты ИАПФ периндоприла и АКК амлодипина у больных с АГ на фоне уремии и гемодиализа. Было обследовано 71 человек с АГ I–III ст., находящихся на программном гемодиализе. Анализ результатов показал, что QTc достоверно уменьшился при 6-месячном лечении периндоприлом и комбинацией периндоприла с амлодипином, причем наибольшее снижение было отмечено во втором случае (12,1 против 7,2 %).

Lamarre-Cliche M. et al. [102] исследовали динамику изменения ВСП и ЧСС под влиянием терапии БАБ (небиволол) или АКК дигидропиридинового типа (ДНРССВ) (амлодипин, фелодипин, исрадипина, нифедипин). Анализ данных проводили для оценки связи между QTc интервалом, изменением ЧСС и терапевтическим ответом АД. Отдельный анализ проводился по БАБ и ДНРССВ. Были обследованы 73 и 98 субъектов с АГ, принимавших БАБ и ДНРССВ соответственно. QTc интервал, и ЧСС менялись под влиянием терапии, реакция АД существенно не отличалась. Длительность

интервала QT с поправкой на ЧСС (QTc), предположительно отражала симпатовагальный баланс. Кроме того, было установлено, что БАБ и ДНРССВ влияют на вегетативную НС.

Thomas A. R. и соавт. [103] описали случай удлинения интервала QT у 45-летней женщины при применении комбинированного лечения цизапридом и дилтиаземом (агент, ингибирующий эффект цитохрома CYP3A4) при АГ. В литературе было описано, что явление удлинения QT интервала, желудочковой тахикардии и ВСС были зарегистрированы после совместного применения цисаприда с эритромицином или группой азолов, противогрибковыми средствами, но не с другими ингибиторами CYP3A4.

Lavie S. J. и соавт. [104] в исследовании ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Blood Pressure Lowering Arm) выполнили вторичный анализ данных для оценки влияния БАБ атенолола и АКК амлодипина на исходный уровень ЧСС. ЧСС была выше у женщин, у активных курильщиков и у больных СД, но снижалась с возрастом. Терапия БАБ сопровождалась меньшей ЧСС на протяжении всего исследования. В конце наблюдения ЧСС снизилась на 12,0 ударов в минуту в группе атенолола и только на 1,3 ударов в минуту в группе амлодипина.

Влияние комбинации препаратов БАБ и ИАПФ на интервал QT проследили Sredniawa V. et al. [68] в обзоре литературы и имеющихся данных по изучению QTД, ее влиянию на гомогенность процессов желудочковой реполяризации. Авторы указывают, что в последние годы было описано положительное влияние терапии ИАПФ и БАБ на QTД.

Влияние комбинации препаратов БРА и ИАПФ на интервал QT проследили Brooksby и соавт. [105] при сравнительном изучении каптоприла и лозартана, и обнаружили, что лозартан оказывает более выраженное влияние на уменьшение QTД, что может частично объяснить снижение летальности и ВСС при лечении лозартаном и отсутствие такого эффекта при терапии каптоприлом (по результатам исследования ELITE). Было отмечено уменьшение QTД при регрессии ГМЛЖ у пациентов с АГ под влиянием терапии ИАПФ (каптоприл, эналаприл) и БРА (лозартан).

Letsas K. P. и соавт. [106] описали явление медикаментозного удлинения интервала QT с развитием аритмии, желудочковой тахикардии у женщин с АГ и системной красной волчанкой, получавших в качестве терапии преднизолон и индапамид. Исследование показало, что применение индапамида приводит к удлинению интервала QT, увеличению времени сердечной реполяризации путем прямой блокады медленных калиевых каналов.

Wang C. P., Guo G. B. [107] описали клинический случай, когда у 60-летней женщины, которая успешно лечилась по поводу АГ, принимала индапамид, атенолол и имела кардиостимуляцию в анамнезе, возникли повторные эпизоды сердцебиения и обмороки, на ЭКГ было удлинение интервала QT. За несколько дней до этих эпизодов, она принимала индапамид 2,5 мг/сут. для усиления контроля АГ. Эпизоды сердцебиения и обмороков возникли на фоне удлинения интервала QT и мягкой гипокалиемии (3,1 мг-экв/л). Прием индапамида был немедленно остановлен, но QT оставался удлинённым и через 2 дня, хотя уровень калия был нормализован. Этот случай показал, что индапамид может вызвать независимое от уровня калия удлинение интервала QT.

Pitt O. Lim [108] провел исследование, в котором было обнаружено, что у нормотензивных субъектов солевая нагрузка может вызывать соответствующее подавление альдостерона и, следовательно, увеличение экскреции солей. В противоположность этому, при АГ солевая нагрузка связана с нарушением подавления альдостерона. Интервал QT и QTД при солевой нагрузке значительно увеличились. Результаты были независимы от любых изменений в массе тела, частоты пульса, АД, и подтверждают, что роль соли важна в патологических механизмах АГ.

Притом, что настоящий обзор показывает значение удлинения интервала QT как предиктора осложненного развития, нарушений ритма и ВСС у больных с АГ, эта область клинической кардиологии до настоящего времени мало исследована. Данные по фармакологическому действию антигипертензивных препаратов на длительность интервала QT противоречивы и находятся в зачаточном состоянии изучения.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Гогин Е. Е. Артериальная гипертензия и гипертоническая болезнь (диагноз синдромный и диагноз нозологический) / Е. Е. Гогин // *Терапевт. арх.* — 2010. — Т. 82, № 4. — С. 5—10.
2. Горбась І. М. Епідеміологія основних факторів ризику серцево-судинних захворювань / І. М. Горбась // *Артериальная гипертензия.* — 2008. — № 2. — С. 13—18.
3. Горбась І. М. Контроль артеріальної гіпертензії серед населення : стан проблеми за даними епідеміологічних досліджень / І. М. Горбась // *Укр. кардіол. журнал.* — 2007. — № 2. — С. 21—26.
4. Корнацький В. М. Проблеми здоров'я та подовження тривалості життя населення України / В. М. Корнацький // *Укр. мед. часопис.* — 2008. — № 5. — С. 83—87.
5. Литвинчук С. Глобальное бремя артериальной гипертензии. Мировая статистика / С. Литвинчук // *Medicine Review.* — 2009. — № 4 (09). — С. 6—11
6. Lawes C. M. International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease 2001 / С. М. Lawes, S. Vander Hoorn, A. Rodgers // *Lancet.* — 2008. — № 371 (9623). — P. 1513—1518.
7. Kearney P. M. Global burden of hypertension : analysis of worldwide data / P. M. Kearney, M. Whelton, K. Reynolds [et al.] // *Lancet.* — 2005. — № 365 (9455). — P. 217—223.
8. Журавльова Л. В. Жирова дистрофія печінки у хворих на цукровий діабет 2-го типу: шляхи оптимізації лікування / Л. В. Журавльова, О. В. Лавриненко, В. М. Хворостинка // *Ліки України.* — 2010. — № 7 (143). — С. 58—62.
9. Маслова О. В. Распространенность диабетической нефропатии и хронической болезни почек при сахарном диабете в Российской Федерации / О. В. Маслова, Ю. И. Сунцов, М. В. Шестакова [и др.] // *Клин. Нефрология.* — 2010. — № 3. — С.45—50.
10. Lawes C. M. Blood pressure and the global burden of disease 2000. Part 1 : estimates of blood pressure levels / С. М. Lawes, S. Vander Hoorn, M. R. Law, [et al.] // *J Hypertens.* — 2006. — № 24 (3). — P. 413—422.
11. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії : посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. Українська асоціація кардіологів. — Київ, 2008. — 80 с.
12. Коваленко В. М. Настанова з артеріальної гіпертензії / В. М. Коваленко, Є. П. Свіщенко, Ю. М. Сіренко. — К. : МОРІОН, 2010. — С. 262—269.
13. Бубнова М. Г., Оганов Р. Г. Лечение пациентов с артериальной гипертонией и дополнительными факторами риска в клинической практике. Программа наблюдения «прогноз» / М. Г. Бубнова, Р. Г. Оганов // *Тер. арх.* — 2009. — № 9. — С. 4.
14. Доценко С. Я. Ремоделювання та функціональний стан артерій і лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу : прогностичні аспекти та лікування : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.11 / Доценко Сергій Якович ; Запоріж. держ. мед. ун-т. — Запоріжжя, 2011. — 36 с.
15. Мареев В. Ю. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении больных коронарной болезнью сердца. Взгляд 2003 года / В. Ю. Мареев // *Кардиология.* — 2003. — № 12. — С. 4—14.
16. Подзолков В. И., Осадчий К. К. Сердечно-сосудистый континуум : могут ли ингибиторы АПФ разорвать «порочный круг»? / В. И. Подзолков, К. К. Осадчий // *Русский медицинский журнал.* — 2008. — № 17 (16). — С. 1102—1109.
17. Сидорова Л. Л. Ингибиторы АПФ кому и какие? / Л. Л. Сидорова // *Укр. мед. вісник. Therapia.* — 2007. — № 4 (14). — С. 2—4.
18. Lavie C. J. Beta-blockers as first-line antihypertensive therapy the crumbling continues / C. J. Lavie, F. H. Messerli, R. V. Milani // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2009. — № 54 (13). — P. 1162—1164.
19. Brogden R. N., Sorkin E. M. Ketanserin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in hypertension and peripheral vascular disease / R. N. Brogden, E. M. Sorkin // *Drugs.* — 1990. — № 40 (6). — P. 903—949.
20. Гуссак И. Идиопатическое укорочение интервала QT : новый клинический синдром / И. Гуссак, Р. Бругада, Ж. Бругада, [и др.] // *Кардиология.* — 2000. — № 94. — С.99—102.
21. Jervell A., Lange-Nielsen F. Congenital deafmutism, functional heart disease with prolongation of Q-T interval and sudden death / A. Jervell, F. Lange-Nielsen // *American heart journal.* — 1957. — № 54. — С. 59—68.
22. Romano C. Aritmie cardiache rare dell eta pediatrica / C. Romano, G. Gemme, R. Pongiglione // *Pediatrica.* — 1963. — № 45. — С. 658—683.
23. Ward O. C. New familiar cardiac syndrome in children / O. C. Ward // *J. Irish. Med. Assoc.* — 1964. — № 54. — С. 103—106.
24. Schwarz P. J. QT interval prolongation as predictor of sudden death in patients with myocardial infarction / P. J. Schwarz, S. Wolf // *Circulation.* — 1978. — № 57. — P. 1074—1077.

25. Свищенко Е. П., Безродная Л. В. Эссенциальная артериальная гипертензия : руководство по кардиологии / Е. П. Свищенко, Л. В. Безродная; под ред. В. Н. Коваленко. — К. : Морион, 2008. — С. 444—480.
26. Сиренко Ю. Н. Гипертоническая болезнь и артериальные гипертензии / Ю. Н. Сиренко. — Донецк : Издатель Заславский А. Ю., 2011. — 288 с.
27. Тарасова К. В. Патогенез артеріальної гіпертензії: деякі сучасні уявлення / К. В. Тарасова, В. Г. Шевчук, І. С. Чекман [и др.] // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. — 2008. — № 10. — С. 304—311.
28. Баум О. В. QT-дисперсия : модели ее измерения / [О. В. Баум, Л. А. Попов, В. И. Волошин, Г. А. Муромцева] // *Вестник аритмологии*. — 2000. — № 20. — С. 6—17.
29. Ватугин Н. Т. Дисперсия интервала QT : современное состояние проблемы / Н. Т. Ватугин, Е. В. Кетинг, Н. В. Калинкина, [и др.] // *Український кардіологічний журнал*. — 2000. — № 1—2. — С. 92—97.
30. Ural D. Echocardiographic features and QT dispersion in borderline isolated systolic hypertension in the elderly / D. Ural, B. Komsuoğlu, B. Cetinarslan // *Int. J. Cardiol*. — 1999. — № 68 (3). — P. 317—323.
31. Buğraa Z. Left ventricular geometric patterns and QT dispersion in untreated essential hypertension / Z. Buğraa, N. Koylana, A. Vurala // *American Journal of Hypertension*. — 1998. — № 11. — P. 1164—1170.
32. Pontiroli A. E. Left ventricular hypertrophy and QT interval in obesity and in hypertension : effects of weight loss and of normalisation of blood pressure / A. E. Pontiroli, P. Pizzocri, A. Saibene, [et al.] // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord*. — 2004. — № 28 (9). — P. 1118—1123.
33. Posma J. L. New diagnostic options in hypertrophic cardiomyopathy / J. L. Posma, E. van der Wall, P. K. Blanksma, [et al.] // *American Heart Journal*. — 1996. — № 132 (5). — P. 1031—1041.
34. Galinier M. Prognostic value of ventricular arrhythmias in systemic hypertension / M. Galinier, S. Balanescu, J. Fourcade, [et al.] // *J. Hypertens*. — 1997. — № 15 (12 Pt 2). — P. 1779—1783.
35. Whang W. Women, but not men, have prolonged QT interval if depressed after an acute coronary syndrome / W. Whang, H. M. Julien, L. Higginbotham, [et al.] // *Europace*. — 2011. — № 27.
36. Porthan K. Relationship of electrocardiographic repolarization measures to echocardiographic left ventricular mass in men with hypertension / K. Porthan, J. Virolainen, T. P. Hiltunen, [et al.] // *J. Hypertens*. — 2007. — № 25 (9). — P. 1951—1957.
37. Peng S. Heart rate-corrected QT interval duration is significantly associated with blood pressure in Chinese hypertensives / S. Peng, Y. Yu, K. Hao, [et al.] // *J. Electrocardiol*. — 2006. — № 39 (2). — P. 206—210.
38. Salles G. Importance of the electrocardiographic strain pattern in patients with resistant hypertension / G. Salles, C. Cardoso, A. R. Nogueira, [et al.] // *Hypertension*. — 2006. — № 48 (3). — P. 437—442.
39. Salles G. F. Multivariate associates of QT interval parameters in diabetic patients with arterial hypertension : importance of left ventricular mass and geometric patterns / G. F. Salles, C. R. Cardoso, W. Deccache // *J. Hum. Hypertens*. — 2003. — № 17 (8). — P. 561—567.
40. Salles G. F. Recent ventricular repolarization markers in resistant hypertension : are they different from the traditional QT interval? / [G. F. Salles, C. R. Cardoso, S. M. Leocadio, E. S. Muxfeldt] // *Am J Hypertens*. — 2008. — № 21 (1). — P. 47—53.
41. Dimopoulos S. Prognostic evaluation of QT-dispersion in elderly hypertensive and normotensive patients / [S. Dimopoulos, F. Nicosia, D. Turini, R. Zulli] // *Pacing Clin Electrophysiol*. — 2009. — № 32 (11). — P. 1381—1387.
42. Basile G. Electrocardiographic Changes in Centenarians : A Study on 42 Subjects and Comparison with the Literature / G. Basile, P. Figliomeni, C. Lo Balbo, [et al.] // *Gerontology*. — 2011. — № 7.
43. Girola A. QT dispersion in uncomplicated human obesity / A. Girola, R. Enrini, F. Garbetta, [et al.] // *Obes. Res*. — 2001. — № 9 (2). — P. 71—77.
44. Основы кардиологии. Принципы и практика / Под ред. проф. Клива Розендорффа. — [2-е изд.]. — Львов : Медицина світу, 2007. — С. 735—761.
45. Karpanou E. A. Regression of left ventricular hypertrophy results in improvement of QT dispersion in patients with hypertension / E. A. Karpanou, G. P. Vyssoulis, A. Psychogios, [et al.] // *American Heart Journal*. — 1998. — № 136. Issue 5. — P. 765—768.
46. Passino C. Ventricular repolarization is prolonged in nondipper hypertensive patients : role of left ventricular hypertrophy and autonomic dysfunction / C. Passino, A. Magagna, F. Conforti, [et al.] // *J. Hypertension*. — 2003. — № 21 (2). — P. 445—451.
47. Yan G. X. Ventricular hypertrophy amplifies transmural repolarization dispersion and induces early afterdepolarization / G. X. Yan, S. J. Rials, Y. Wu // *Am J. Physiol. Heart. Circ. Physiol*. — 2001. — № 281 (5). — P. 1968—1975.
48. Mozos I., Serban C. The relation between QT interval and T-wave variables in hypertensive patients / I. Mozos, C. Serban // *J. Pharm. Bioallied Sci*. — 2011. — № 3 (3). — P. 339—344.

49. Brisinda D. Magnetocardiographic study of ventricular repolarization in hypertensive patients with and without left ventricular hypertrophy / D. Brisinda, A. M. Meloni, R. Fenici // *Neurol Clin Neurophysiol.* — 2004. — № 30. — P. 13.
50. Passino C. Abnormal ventricular repolarization in hypertensive patients : role of symptho-vagal imbalance and left ventricular hypertrophy / C. Passino, F. Franzoni, A. E. Gabutti, [et al.] // *Int J Cardiol.* — 2004. — № 97 (1). — P. 57—62.
51. Salles G. Combined QT interval and voltage criteria improve left ventricular hypertrophy detection in resistant hypertension / G. Salles, S. Leocádio, K. Bloch, [et al.] // *Hypertesion.* — 2005. — № 46 (5). — P. 1207—1212.
52. Salles G. F. Multivariate associates of QT interval parameters in diabetic patients with arterial hypertension: importance of left ventricular mass and geometric patterns / G. F. Salles, C. R. Cardoso, W. Deccache // *J. Hum. Hypertens.* — 2003. — № 17 (8). — P. 561—567.
53. Salles G. F. Usefulness of QT-interval parameters for cardiovascular risk stratification in type 2 diabetic patients with arterial hypertension / G. F. Salles, W. Deccache, C. R. Cardoso // *J. Hum. Hypertens.* — 2005. — № 19 (3). — P. 241—249.
54. Wilcox J. E. Usefulness of Electrocardiographic QT Interval to Predict Left Ventricular Diastolic Dysfunction / J. E. Wilcox, J. Rosenberg, A. Vallakati, [et al.] // *Am J Cardiol.* — 2011. — № 10.
55. Hara H. Prolonged recovery time in the left precordial leads reflects increased left ventricular mass in the hypertensive patients / [H. Hara, S. Niwano, N. Ikeda, T. Izumi] // *J. Electrocardiol.* — 2005. — № 38 (4). — P. 406—411.
56. Шутов А. М. Дисперсия интервала QT у больных гипертонической болезнью / А. М. Шутов, С. М. Сперанская, Н. В. Баканова // *Артериальная гипертензия.* — 2003. — № 4. — С. 139—141.
57. Pellerin D. Separation of autonomic tone and heart rate influences on ventricular repolarization variations using selected 24-hour electrocardiographic data in patients with heart failure / D. Pellerin, P. Maison-Blanche, J. S. Hermida, [et al.] // *Ibid.* — P. 282.
58. Rocha R. M. Effects of carvedilol therapy on QT-interval dispersion in congestive heart failure : is there a difference in the elderly? / R. M. Rocha, G. V. Silva, E. C. Perin // *Tex Heart Inst J.* — 2003. — № 30 (3). — P. 176—179.
59. Yildirim A. Hypertension and arrhythmia : blood pressure control and beyond / A. Yildirim, M. K. Batur, A. Oto // *Europace.* — 2002. — № 4 (2). — P. 175—182.
60. Barison A. Markers of Arrhythmogenic Risk in Hypertensive Subjects / A. Barison, G. Vergaro, L. E. Pastormerlo, [et al.] // *Curr Pharm Des.* — 2011. — № 24.
61. Kluger J. A comparison of the QT and QTc dispersion among patients with sustained ventricular tachyarrhythmias and different etiologies of heart disease // J. Kluger, D. Giedrimiene, C. M. White, [et al.] // *Ann Noninvasive Electrocardiol.* — 2001. — № 6 (4). — P. 319—322.
62. Kaftan A. H., Kaftan O. QT intervals and heart rate variability in hypertensive patients / A. H. Kaftan, O. Kaftan // *Jpn Heart J.* — 2000. — № 41 (2). — P. 173—182.
63. Lim P. O. Exercise blood pressure correlates with the maximum heart rate corrected QT interval in hypertension / [P. O. Lim, B. S. Rana, A. D. Struthers, T. M. MacDonald] // *J. Hum. Hypertens.* — 2001. — № 15 (3). — P. 169—172.
64. Cavallini B. Dispersion of QT interval in arterial hypertension with left ventricular hypertrophy / B. Cavallini, V. Perri, M. Sali // *Minerva Cardioangiol.* — 1996. — № 44 (1—2). — P. 45—48.
65. Halle M. QT dispersion in exercise-induced myocardial hypertrophy / M. Halle, M. Huonker, S. H. Hohnloser, [et al.] // *American Heart Journal.* — 1999. — № 138. Issue 2. — P. 309—312.
66. Gür M. Relationship between the elastic properties of aorta and QT dispersion in newly diagnosed arterial adult hypertensives / M. Gür, R. Yilmaz, R. Demirbağ, [et al.] // *Anadolu Kardiyol Derg.* — 2007. — № 7 (3). — P. 275—280.
67. Pei Z., Zhang S. Relation of left ventricular mass and QT dispersion in patients with essential hypertension / Z. Pei, S. Zhang // *Human Yi Ke Da Xue Xue Bao.* — 1999. — № 24 (4). — P. 349—350, 359.
68. Sredniawa B. Measurement dispersion of the QT interval and its significance in different diseases / B. Sredniawa, A. Musialik-Lydka, S. Pasyk // *Pol. Merkur. Lekarski.* — 2001. — № 11 (61). — P. 52—55.
69. Gryglewska B. QT dispersion and hypertensive heart disease in the elderly / B. Gryglewska, T. Grodzicki, D. Czarnecka // *J. Hypertens.* — 2000. — № 18 (4). — P. 461—464.
70. Maheshwari V. D., Girish M. P. QT dispersion as a marker of left ventricular mass in essential hypertension / V. D. Maheshwari, M. P. Girish // *Indian Heart J.* — 1998. — № 50 (4). — P. 414—417.
71. Elming H. The prognostic value of the QT interval and QT interval dispersion in all-cause and cardiac mortality and morbidity in a population of Danish citizens / H. Elming, E. Holm, L. Jun, [et al.] // *Eur. Heart. J.* — 1998. — № 19 (9). — P. 1391—1400.
72. Piccirollo G. QT-interval variability and autonomic control in hypertensive subjects with left ventricular hypertrophy / G. Piccirollo, G. Germano, R. Quaglione, [et al.] // *Clin. Scien. (Lond).* — 2002. — № 102 (3). — P. 363—371.

73. Lazzeri C. Multiparametric electrocardiographic evaluation of left ventricular hypertrophy in idiopathic and hypertensive cardiomyopathy / C. Lazzeri, G. Barletta, T. Badia, [et al.] // *Ital Heart J.* — 2005. — № 6 (4). — P. 304—310.
74. Maule S. Ventricular repolarization before and after treatment in patients with secondary hypertension due to renal-artery stenosis and primary aldosteronism / S. Maule, C. Bertello, F. Rabbia, [et al.] // *Hypertens. Res.* — 2011. — № 34 (10). — P. 1078—1081.
75. Maule S. QT interval in patients with primary aldosteronism and low-renin essential hypertension / S. Maule, P. Mulatero, A. Milan, [et al.] // *J. Hypertens.* — 2006. — № 24 (12). — P. 2459—2464.
76. Омельченко В. П. Прогнозирование эффективности лечения больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом с учетом компьютерного анализа variability сердечного ритма при функциональном тестировании / В. П. Омельченко, А. А. Демидова, К. С. Караханян // *Известия ЮФУ. Технические науки.* — 2009. — № 9. — С. 128—131.
77. Radman A. QT interval dispersion in hypertensive diabetics and in patients with hypertension with chronic heart failure without diabetes / A. Radman, J. Murin, J. Bulas, [et al.] // *Vnitr. Lek.* — 2003. — № 49 (10). — P. 802—807.
78. Веркошанская Э. М. Взаимосвязь суточного профиля АД с индексами ремоделирования сердца у больных эссенциальной артериальной гипертензией в покое и на фоне психоэмоциональной пробы «математический счет» / Э. М. Веркошанская, Е. Н. Гуляева, А. В. Шабалин, О. В. Коваленко // *ВА.* — 2004. — № 35. — С. 14.
79. Doğru M. T. QT interval and dispersion differences between normal and prehypertensive patients: effects of autonomic and left ventricular functional and structural changes / M. T. Doğru, M. Güneri, E. Tireli, [et al.] // *Anadolu Kardiyol Derg.* — 2009. — № 9 (1). — P. 15—22.
80. Baumert M. Relation between QT interval variability and cardiac sympathetic activity in hypertension / M. Baumert, M. P. Schlaich, E. Nalivaiko, [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* — 2011. — № 300 (4). — P. 1412—1417.
81. Maule S. Prolonged QT interval and reduced heart rate variability in patients with uncomplicated essential hypertension / S. Maule, F. Rabbia, V. Perni, [et al.] // *Hypertens Res.* — 2008. — № 31. — P. 11.
82. Murata K. Effects of shift work on QTc interval and blood pressure in relation to heart rate variability / K. Murata, E. Yano, H. Hashimoto, [et al.] // *Int Arch Occup Environ Health.* — 2005. — № 78 (4). — P. 287—292.
83. Marfella R. Morning blood pressure peak, QT intervals, and sympathetic activity in hypertensive patients / R. Marfella, P. Gualdiero, M. Siniscalchi, [et al.] // *Hypertension.* — 2003. — № 41 (2). — P. 237—243.
84. Van Huysduynen B. H. Hypertensive stress increases dispersion of repolarization / B. H. Van Huysduynen, C. A. Swenne, H. J. Van Eck, [et al.] // *Pacing Clin. Electrophysiol.* — 2004. — № 27 (12). — P. 1603—1609.
85. Seyfert H., Wendt T. Circadian rhythm of QT- and QTc-intervals in diabetics and hypertensives / H. Seyfert, T. Wendt // *Z Kardiol.* — 2003. — № 92 (5). — P. 384—391.
86. Selcuk Adabag A. Etiology of sudden death in the community : Results of anatomical, metabolic, and genetic evaluation / A. Selcuk Adabag, G. Peterson, J. D. Jack Titus, [et al.] // *American Heart Journal.* — 2010. — № 159. Issue 1. — P. 33—39.
87. Tanriverdi H. QT dispersion and left ventricular hypertrophy in athletes : relationship with angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism / H. Tanriverdi, H. A. Kaftan, H. Evrengul, [et al.] // *Acta Cardiol.* — 2005. — № 60 (4). — P. 387—393.
88. Carter N. QT interval in twins / N. Carter, H. Snieder, S. Jeffery, [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* — 2000. — № 14 (6). — P. 389—390.
89. González-Juanatey J. R. Reduction of QT and QTc dispersion during long-term treatment of systemic hypertension with enalapril / J. R. González-Juanatey, J. M. García-Acuña, A. Pose // *Am. J. Cardiol.* — 1998. — № 81 (2). — P. 170—174.
90. Seara F. J. Long-term improvement of QT dispersion is unaffected by short-term changes in blood pressure during treatment of systemic hypertension with enalapril / F. J. Seara, J. R. Juanatey, J. L. Sande, [et al.] // *Ann Noninvasive Electrocardiol.* — 2003. — № 8 (1). — P. 47—54.
91. Fogari R. Effects of aliskiren on QT duration and dispersion in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus / R. Fogari, A. Zoppi, P. Maffioli, [et al.] // *Diabetes Obes Metab.* — 2012. — № 14, Issue 4. — P. 341—347.
92. Lind L. Electrocardiographic changes during antihypertensive treatment with diltiazem in relation to the achieved serum levels of the drug / L. Lind, H. Lithell, C. G. Johansson // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* — 1994. — № 54 (4). — P. 337—340.
93. Alberio L. Cardiac interactions between ketanserin and the calcium antagonist nifedipine / L. Alberio, C. Beretta-Piccoli, F. Tanzi, [et al.] // *Schweiz Med. Wochenschr.* — 1992. — № 122 (45). — P. 1723—1727.

94. Kurokawa S. Importance of morphological changes in T-U waves during bepridil therapy as a predictor of ventricular arrhythmic event / S. Kurokawa, S. Niwano, M. Kiryu, [et al.] // *Circ. J.* — 2010. — № 74 (5). — P. 876—884.
95. Galetta F. Effect of nebivolol on QT dispersion in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy / F. Galetta, F. Franzoni, A. Magagna, [et al.] // *Biomed Pharmacother.* — 2005. — 59 (1—2). — P. 15.
96. Oikarinen L. Relation of QT interval and QT dispersion to regression of echocardiographic and electrocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertensive patients : the Losartan Intervention For Endpoint Reduction (LIFE) study / L. Oikarinen, M. S. Nieminen, L. Toivonen, [et al.] // *American Heart Journal.* — 2003. — № 145. Issue 5. — P. 919—925.
97. Bathen J. Madsen S. Sotalol-atrial fibrillation, reduced renal function and sudden death / J. Bathen S. Madsen // *Tidsskr Nor Laegeforen.* — 1998. — № 118 (26). — P. 4086—4087.
98. Oikarinen L. QRS duration and QT interval predict mortality in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy : the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study / L. Oikarinen, M. S. Nieminen, M. Viitasalo, [et al.] // *Hypertension.* — 2004. — № 43 (5). — P. 1029—1034.
99. Galetta F. Effect of telmisartan on QT interval variability and autonomic control in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy / F. Galetta, F. Franzoni, P. Fallahi, [et al.] // *Biomed Pharmacother.* — 2010. — № 64 (8). — P. 516—520.
100. Karpanou E. A. Regression of left ventricular hypertrophy results in improvement of QT dispersion in patients with hypertension / E. A. Karpanou, G. P. Vyssoulis, A. Psychogios, [et al.] // *American Heart Journal.* — 1998. — № 136. Issue 5. — P. 765—768.
101. Козлова Т. В. Сравнительная оценка влияния моно и комбинированной терапии периндоприлом и амлодипином на ремоделирование миокарда левого желудочка у больных на гемодиализе / Т. В. Козлова, В. В. Сафонов, Е. В. Шутов, [и др.] // *Журнал «Нефрология и диализ».* — 2005. — № 2. — С. 7.
102. Lamarre-Cliche M. Does QTc interval predict the response to beta-blockers and calcium channel blockers in hypertensives? / M. Lamarre-Cliche, Y. Lacourcière, J. de Champlain, [et al.] // *Heart Dis.* — 2003. — № 5 (4). — P. 244—252.
103. Thomas A. R. Prolongation of the QT interval related to cisapride-diltiazem interaction / A. R. Thomas, L. N. Chan, J. L. Bauman // *Pharmacotherapy.* — 1998. — № 18 (2). — P. 381—385.
104. Lavie C. J. Beta-blockers as first-line antihypertensive therapy the crumbling continues / C. J. Lavie, F. H. Messerli, R. V. Milani // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2009. — № 54 (13). — P. 1162—1164.
105. Brooksby P. Effects of losartan and captopril on QT dispersion in elderly patients with heart failure. ELITE study group / P. Brooksby, P. J. Robinson, R. Segal, G. Klinger, [et al.] // *Lancet.* — 1999. — № 354 (9176). — P. 395—396.
106. Letsas K. P. QT interval prolongation and torsade de pointes associated with indapamide / K. P. Letsas, I. P. Alexanian, L. K. Pappas, [et al.] // *Int. J. Cardiol.* — 2006. — № 10; 112 (3). — P. 373—374.
107. Wang C. P., Guo G. B. Indapamide induced syncope in a patient with long QT syndrome / C. P. Wang, G. B. Guo // *Pacing Clin. Electrophysiol.* — 2002. — № 25 (9). — P. 1397—1399.
108. Pitt O. Lim. Role of salt in hypertensive left ventricular diastolic function / O. Pitt // *American Heart Journal.* — 2000. — № 140. Issue 4. — P. 19e.



УДК: 616.12 - 073.7: 616.12 - 008.331.1

## **ЗНАЧЕНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ КОМПЛЕКСА QRS ЭКГ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

*М. И. Шевчук, Л. А. Мартимьянова, Н. И. Яблучанский*

Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина

---

В настоящем обзоре рассматривается значение продолжительности комплекса QRS ЭКГ у пациентов с артериальной гипертензией. Комплекс QRS ЭКГ отражает важную функциональную составляющую систолы желудочков — изоволюметрическое сокращение, определяющее всю последующую деятельность сердца. Изменение продолжительности QRS при артериальной гипертензии является важным ЭКГ маркером ранней диагностики гипертрофии миокарда, риска развития нарушений ритма, изменений картины ЭКГ при сочетании с сопутствующими заболеваниями и состояниями, эффективности фармакологических эффектов антигипертензивных препаратов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** продолжительность комплекса QRS ЭКГ, удлинение продолжительности комплекса QRS ЭКГ, укорочение продолжительности комплекса QRS ЭКГ, артериальная гипертензия

## **ЗНАЧЕННЯ ТРИВАЛОСТІ КОМПЛЕКСУ QRS ЕКГ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ**

*М. І. Шевчук, Л. О. Мартим'янова, М. І. Яблучанський*

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

---

У цьому огляді аналізується значення тривалості комплексу QRS ЕКГ у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Комплекс QRS ЕКГ відображає важливу функціональну складову систоли шлуночків — изоволюметричне скорочення, що визначає усю подальшу діяльність серця. Зміна тривалості QRS при артеріальній гіпертензії є важливим ЕКГ маркером ранньої діагностики гіпертрофії міокарду, ризику розвитку порушень ритму, змін картини ЕКГ при поєднанні із супутніми захворюваннями і станами, ефективності фармакологічної дії антигіпертензивних препаратів.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** тривалість комплексу QRS ЕКГ, подовження тривалості комплексу QRS ЕКГ, вкорочення тривалості комплексу QRS ЕКГ, артеріальна гіпертензія

## **IMPORTANCE OF QRS COMPLEX DURATION IN THE PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION**

*M. I. Shevchuk, L. A. Martimyanova, N. I. Iabluchanskyi*

V. N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

---

This review discusses the importance of the QRS complex duration in patients with hypertension. QRS complex of ECG reflects the functional state of the myocardium — isovolumetric contraction and systole defining the entire follow-up of the heart. The change in QRS complex duration of hypertension is an important marker for early detection of ECG myocardial hypertrophy, the risk of arrhythmias, ECG changes the picture when combined with concomitant diseases and conditions, the effectiveness of antihypertensive therapy.

**KEY WORDS:** QRS complex duration, prolongation of the QRS complex, shortening of the QRS complex, arterial hypertension

Артериальная гипертензия (АГ) — заболевание, являющееся приоритетной социально-экономической и медицинской проблемой. В силу широкого распространения и лидирующих позиций, занимаемых им в структуре общей смертности, АГ остается

ведущим фактором риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), сосудистых осложнений (инсультов, тромбозов), заболеваний почек [1–6].

На сегодняшний день (по данным официальной статистики МОЗ Украины) на

1 января 2011 г. АГ имеется почти у 32,2 % взрослого населения нашего государства [2–6]. На долю первичной АГ приходится 90–95 % пациентов [1–5]. О своем заболевании знают 68 % сельских и 81 % городских жителей, а получают необходимую терапию 38 % и 48 % пациентов [4–8], соответственно. Эффективность гипотензивной терапии остается на уровне 8 % среди жителей сельской местности и 19 % — среди городских жителей [7–11].

Несмотря на высокую распространенность АГ, общество недооценивает катастрофические последствия длительного воздействия повышенного уровня артериального давления (АД) на организм, в силу чего остаются не решенными социальные проблемы, к которым это заболевание приводит, и вопросы ранней диагностики осложнений со стороны внутренних органов.

В 2008 г. опубликованы данные Международного общества гипертензии (International Society of Hypertension), в которых оценивалось бремя АГ в мире на 2001 г. [7, 12]. Исследование показало, что в популяции людей в возрасте 30 лет и старше систолическое АД  $\geq 115$  мм рт. ст. ассоциировано с 7,6 млн случаев преждевременной смерти (13,5 % от общего количества умерших) и 92 млн (6 % от общего количества) утраченных лет здоровой жизни. Проведенные исследования [5, 6, 12, 13] показали, что у больных АГ в 7 раз выше частота возникновения инсультов, в 6 раз — сердечной недостаточности (СН), в 4 раза — ИБС и в 2 раза — поражения периферических артерий.

Серьезные последствия АГ со стороны внутренних органов, приводящие как к временной, так и к постоянной потере трудоспособности, формируют все возрастающее социальное бремя АГ и диктуют повышенный научный интерес к выявлению новых методов ранней диагностики осложненных АГ.

На современном этапе изучения АГ в мире, перспективным объектом проводимых исследований становится комплекс QRS ЭКГ и изменения его характеристик (продолжительности, амплитуды) [9, 11, 12–14, 16]. Комплекс QRS ЭКГ отражает важную функциональную составляющую систолы желудочков — изоволюметрическое сокращение, определяющую всю последующую деятельность сердца. Длительность QRS ЭКГ служит мерой скорости распространения возбуждения по желудочкам, а сам комплекс определяется исключительно состоянием миокарда. Тем самым создается возможность (особенно при сравнении данных,

получаемых в покое и при нагрузке) количественно измерять меняющиеся параметры ЭКГ и, таким образом, составлять представление о работоспособности миокарда.

Интерес к комплексу QRS ЭКГ возник в 1962 г., когда при анализе смертности от СН в течение 50–60 месяцев наблюдения была замечена взаимосвязь с удлинением комплексом QRS [17, 18], однако впоследствии эти данные не подтвердились [19, 20].

В ходе продолжающихся исследований было обнаружено, что удлинение комплекса QRS ЭКГ является независимым предиктором высокого риска кардиальной смертности [21–26]. Удлиненный интервал QRS, по данным ретроспективного исследования JAMA, является независимым предиктором повышенной смертности и повторной госпитализации [27, 28] у пациентов с СН и сниженной фракцией выброса (ФВ). Удлинение комплекса QRS ЭКГ может предрасполагать к появлению жизнеугрожающих желудочковых аритмий [29, 30], что ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. С удлинением комплекса QRS на каждую 1 мс риск развития устойчивой мономорфной желудочковой тахикардии (ЖТ) увеличивается на 2,4 % [29, 30].

Длительность комплекса QRS ЭКГ  $> 120$  мс, прогностически связана с развитием СН [31–33], и является в настоящее время фактором риска межжелудочковой и/или внутрижелудочковой диссинхронизации. Peter O. с коллегами, проанализировав результаты исследования LIFE [22, 33,], подтвердили, что увеличение продолжительности QRS на 10 мс ассоциировано с увеличением относительного риска внезапной смерти на 17 %.

В 2008 году опубликованы сведения о взаимосвязи укороченного комплекса QRS в сочетании с высоким зубцом R, колебаниями сегмента ST и синкопальными состояниями с риском развития внезапной сердечной смерти (ВСС), что требует дальнейшего более подробного исследования [34, 35].

Несмотря на важную диагностическую роль комплекса QRS ЭКГ в выявлении АГ и дальнейшей оценке ее исходов и проводимой терапии, анализ зарубежной и отечественной литературы показал, что исследования в этой области являются немногочисленными и требуют дальнейшего более подробного изучения.

**Целью** настоящего обзора было проанализировать и обобщить доступную на данный момент информацию, касающуюся изменения продолжительности комплекса QRS ЭКГ при АГ.

При анализе связи продолжительности комплекса QRS ЭКГ с полом наиболее существенные изменения продолжительности QRS были выявлены у мужчин [36–39]. Продолжительность комплекса QRS коррелировала с кальцификацией бляшек коронарных артерий ( $r = 0,24$ ,  $p \leq 0,0001$ ), не зависимо от сопутствующей АГ [36]. Yano K. et al. [37] в своей работе показали, что у мужчин с АГ в 97–98 % случаев определяется измененная продолжительность комплекса QRS в сочетании с отклонением электрической оси сердца влево. Связь между полом и продолжительностью комплекса QRS у молодых пациентов с АГ в возрасте 14–18 лет установлена не была [38].

Продолжительность комплекса QRS в качестве ЭКГ критерия гипертрофии миокарда ЛЖ обладает высокой специфичностью, но низкой чувствительностью не зависимо от пола пациента (39 % и 51 % чувствительность у мужчин и женщин соответственно) [39, 40], что обуславливает необходимость использования для диагностики гипертрофии миокарда целого ряда критериев ЭКГ. В работе Fragola P. V. с соавт. [40] продолжительность QRS  $\geq 114$  мс у мужчин и  $\geq 107$  мс у женщин показала низкую чувствительность (12 %), но высокую специфичность (95 %), а сама продолжительность QRS у мужчин была больше, хотя и не значительно, чем среди женщин ( $103,5 \pm 10,7$  мс против  $94,2 \pm 8,8$  мс соответственно).

При изучении фазы реполяризации сердечного цикла и связанных с ней участков ЭКГ, кроме традиционной оценки продолжительности комплекса QRS, Crow R. S. et al. [41] выявили у мужчин с АГ и ИБС в сочетании с продолжительностью QRS  $\geq 120$  мс, в качестве маркера неблагоприятных исходов ИБС скорректированный критерий JT (JTc), представляющий собой производное от интервала J-T, границами которого на ЭКГ являются слева точка J, представляющая собой место перехода конечной части комплекса QRS в сегмент ST, а справа — начало зубца T ЭКГ.

Исследования, касающиеся связи продолжительности комплекса QRS ЭКГ с возрастом немногочисленны, несмотря на рост доли АГ в мире, обусловленный старением населения [5, 12, 13]. Нам удалось найти всего несколько исследований [42–44], посвященных этой проблеме.

Свидетельством возрастных изменений, связанных с замедлением процессов деполяризации в миокарде, увеличением времени предсердно-желудочковой проводимости и компенсаторным расширением реполяризационного периода является удлинение про-

должительности комплекса QRS, расширение интервалов PQ и QT, снижение амплитуды зубца T, которое было выявлено Черных Н. А. и Логиновой Т. П. у пожилых людей в возрасте 80 лет с повышенным уровнем АД (средний уровень АД 170/97–174/87 мм рт. ст.) [42]. Однако, данные об удлинении продолжительности комплекса QRS с возрастом противоречивые, поскольку Gsell O. et al. [43] описали укорочение продолжительности комплекса QRS, происходящее с возрастом, а также отклонение электрической оси сердца влево, уменьшение ЧСС и амплитуды волн ЭКГ, повышение АД.

Basile G. с соавт. [44] у пожилых людей на ЭКГ были выявлены более высокая частота встречаемости гипертрофии ЛЖ, в частности у долгожителей (средний возраст 101 год), соответствующая уровню распространенности АГ среди долгожителей (33,3 %), неспецифические изменения ST-T волны у 30 % обследуемых, отклонение оси сердца влево и неполная блокада левой ножки пучка Гисса (БЛНПГ) у 38 % испытуемых, которая на некоторых ЭКГ проявлялась удлинением комплекса QRS.

По данным Всемирной организации здравоохранения, около 30 % людей страдают избыточной массой тела. АГ является одним из тех заболеваний, пусковым фактором которых может выступать ожирение [1, 3, 5]. Актуальность данного состояния объясняет наличие ряда работ, изучающих проблему АГ на фоне избыточной массы тела и их влияние на продолжительность комплекса QRS [45–50].

По данным ряда работ [45, 46] избыточная масса тела у пациентов с АГ не оказывает статистически значимого влияния на значение продолжительности комплекса QRS ЭКГ. Однако, полученные данные противоречивы, поскольку в работах [37, 47] было выявлено удлинение продолжительности комплекса QRS у пациентов с АГ и ИМТ  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>, по сравнению с пациентами без ожирения с ИМТ  $< 30$  кг/м<sup>2</sup> (4,6 % против 55 %)

При оценке влияния ИМТ на диагностическую ценность продолжительности комплекса QRS ЭКГ в качестве маркера гипертрофии ЛЖ, также имеются спорные данные, указывающие как на повышение чувствительности данного критерия [48], так и на значительное снижение его чувствительности [50].

Влияние расовой принадлежности на продолжительность комплекса QRS в литературе рассмотрено на примере отдельных рас [42, 48, 51, 52]. У афроамериканцев не было установлено никакой связи между

продолжительностью комплекса QRS, более высокой распространенностью факторов риска СН, уровнями АД, степенями гипертрофии ЛЖ [51, 52]. При анализе ЭКГ лиц кавказской национальности [39] наилучшая чувствительность критериев гипертрофии миокарда ЛЖ была установлена у худощавых нормотензивных мужчин.

В работе Ciszowski K. с соавт. [53], выявили между продолжительностью комплекса QRS и ЧСС отрицательную корреляционную связь ( $r = 0,50$ ,  $p = 0,003$ ), а между систолическим и диастолическим АД — положительную ( $r = 0,68$ ,  $p < 0,001$ ) у пациентов, получавших терапию противоэпилептическим препаратом карбамазепином.

Связь продолжительности комплекса QRS ЭКГ и ЧСС у пациентов с АГ и инструментально подтвержденными признаками гипертрофии ЛЖ, представляет научный интерес, поскольку увеличение ЧСС прогнозирует большую вероятность смертности от всех сердечно-сосудистых причин, не зависимо от метода лечения (при проведении статистического Cox-анализа — увеличение ЧСС на каждые 10 ударов в минуту увеличивает риск сердечно-сосудистой смертности на 25 % и от всех причин смертности на 27 % [51, 52, 54].

Lind L. и соавт. [55] установили связь между неионизированным кальцием в сыворотке крови и продолжительностью QRS ЭКГ ( $r = 0,36$ ,  $p < 0,02$ ) у пациентов с не леченной АГ.

В ряде работ [56–65] у пациентов с АГ демонстрируются связь продолжительности комплекса QRS с уровнем АД, гипертрофией ЛЖ, риском развития различных нарушений ритма. Исследования связи гипертрофии ЛЖ и продолжительности QRS [56] зачастую проводились с участием пациентов не только с АГ, но и другими заболеваниями, приводящими к гипертрофии миокарда (стенотическое изменение аортального клапана, гипертрофическая КМП, гипертрофия без очевидной причины).

В работе [57] на ЭКГ у пациентов на фоне высокого АД ( $193,6 \pm 20,1$  мм рт. ст.) по сравнению с низким ( $77,4 \pm 15,2$  мм рт. ст.), было выявлено удлинение продолжительности комплекса QRS у всех пациентов ( $9,92 \pm 10,51$  мс,  $p < 0,001$ ), более низкая ( $< 40$  microV) амплитуда сигналов ЭКГ ( $6,94 \pm 10,93$  мс,  $p < 0,005$ ), пониженное среднеквадратичное напряжение участка последних 40 мс комплекса QRS ( $-15,73 \pm 21,60$  microV,  $p < 0,005$ ), желудочковые эктопические ритмы. Такие изменения параметров ЭКГ на фоне повышенного АД,

могут способствовать проаритмическим эффектам острого повышения АД.

При сравнении ЭКГ-критериев гипертрофии ЛЖ у здоровых добровольцев и пациентов с установленной ранее гипертрофией ЛЖ на фоне АГ, Kornreich F. и соавт. [58] выявили, что наибольшая диагностическая точность ЭКГ-критериев была при установлении электродов в не стандартных точках регистрации отведений ЭКГ от грудной клетки. Наиболее мощным предиктором гипертрофии миокарда у обеих полов был усредненный вольтаж комплекса QRS, измеренный в отведении, записанном на 10 см ниже  $V_1$  грудного отведения. Продолжительность комплекса QRS, амплитуда поздних комплексов QRS, начала и середины Т-волн, записанные в нижнем левом фланге грудной клетки также показали значительный вклад в диагностическую эффективность обеих моделей регрессионного анализа. Оптимальными участками наложения электродов для ЭКГ прогнозирования массы ЛЖ были установлены нестандартные точки регистрации ЭКГ отведений от грудной клетки.

У пациентов с мягкой и умеренной АГ и диагностированной гипертрофией ЛЖ была выявлена большая продолжительность комплекса QRS (на сигнал-усредненных ЭКГ) по сравнению с группой пациентов без АГ и гипертрофии ЛЖ [59].

В работе Wojszwiiiio A. et al. [60] при исследовании группы пациентов с АГ и гипертрофией миокарда ЛЖ без ИБС, взаимосвязь между сигнал-усредненной продолжительностью комплекса QRS ЭКГ и УЗИ маркерами гипертрофии ЛЖ установлена не была, но была выявлена положительная корреляционная связь с фракцией изгнания ЛЖ ( $r = 0,31$ ).

В соответствии с Рекомендациями по стандартизации и интерпретации ЭКГ АНА / HRS (2009 г.), существует более чем 30 критериев для диагностики гипертрофии миокарда ЛЖ. Чувствительность различных критериев, как правило, достаточно низкая. Однако специфичность ЭКГ изменений при гипертрофии ЛЖ может достигать 85–90 %, выступая в качестве сильного предиктора сердечно-сосудистых событий. В исследовании, проведенном Song Ai с коллегами [60], были рассмотрены ЭКГ-критерии гипертрофии миокарда ЛЖ. В ходе анализа полученных данных, исследователи не установили статистически значимых отличий между ЭКГ у пациентов с гипертрофией ЛЖ и без нее. По данным других авторов [61–65] у пациентов с гипертрофией миокарда ЛЖ, обусловленной

АГ, наблюдается тенденция к удлинению продолжительности комплекса QRS.

Lazzeri C. с соавт. [61] при сравнении продолжительности комплекса QRS и интервала QT в группах пациентов без гипертрофии и с гипертрофией миокарда ЛЖ, обусловленной АГ или ГКМП, установили тенденцию к более высоким значениям продолжительности комплекса QRS, не зависимо от природы происхождения гипертрофии ЛЖ.

Mashima S. и соавт. [62] проанализировали изменения ЭКГ, которые сопровождали идеализированную модель гипертрофии миокарда. Идеально симметричная гипертрофия приводила на ЭКГ к увеличению продолжительности и амплитуды комплекса QRS. При неизменной скорости проведения по миокарду, площадь комплекса QRS увеличивалась пропорционально массе миокарда.

У пациентов с гипертрофией ЛЖ Xiao H.B. с коллегами [63] была выявлена тесная корреляционная связь длительности комплекса QRS < 135 мс с массой ЛЖ ( $r = 0,81$ ,  $p < 0,01$ ), при длительности QRS  $\geq 135$  мс корреляция с массой отсутствовала.

Salles G. F. и соавт. [64] у пациентов с резистентной АГ установили, что длительность реполяризации миокарда желудочков и продолжительность комплекса QRS прямо пропорциональна степени гипертрофии миокарда ЛЖ.

Нами были найдены исследования [49, 65], в которых продолжительность комплекса QRS используется у пациентов с АГ как одна из составляющих формул для улучшения расчета диагностики гипертрофии миокарда ЛЖ, являющейся независимым предиктором риска смерти и сердечно-сосудистых осложнений [22, 34].

Так, при исследовании прогностической ценности критериев ЭКГ-гипертрофии ЛЖ (критерий Соколова-Лайона, вольтажный корнельский критерий, произведение вольтажного корнельского критерия на продолжительность комплекса QRS (Cvdp) было выявлено, что вольтажный корнельский критерий и Cvdp, были независимыми предикторами комбинированной конечной точки проводимых исследований [49, 65], а также общей и сердечно-сосудистой смертности, снижение показателей произведения Cvdp до нормы вызывало снижение риска сердечно-сосудистой смертности на 40 %.

Aktoz M. и соавт. [66] в ходе исследования больных с АГ не выявили статистически значимой связи между определенным видом гипертрофии миокарда у пациентов с АГ и величинами таких ЭКГ критериев, как Соколова-Лайона, Cvdp.

Martin T. C. с соавт. [67] у пациентов с АГ при определении маркеров гипертрофии миокарда ЛЖ (продолжительность комплекса QRS, индекс Соколова-Лайона, вольтажный корнельский критерий), выявили наилучшую чувствительность у индексов Соколова-Лайона (76 %), корнельского (88 %) и Cvdp (72 %).

Удлинение продолжительности комплекса QRS, более высокие значения Cvdp ( $p < 0,01$ ) были выявлены при гипертрофии ЛЖ у пациентов с АГ Palmieri V. et al. [68].

Результаты исследования Mazzaro C do L. и соавт. [69] у пациентов с АГ, продемонстрировали низкую чувствительность всех ЭКГ критериев используемых для оценки массы ЛЖ, но лучшую корреляцию с индексом массы ЛЖ ( $r = 0,564$ ) у критерия Cvdp, (чувствительность и специфичность 35,2 % и 88,71 % соответственно), по сравнению с другими классическими критериями гипертрофии. Эти же данные подтвердили в своей работе Devereux R. B. и соавт. [50]. Такая низкая чувствительность ЭКГ-критериев может быть повышена путем использования дополнительных параметров ЭКГ, таких как Cvdp.

Wachtell K. с соавт. [70] установили у пациентов с АГ, гипертрофией ЛЖ на ЭКГ, и значениями Cvdp > 2440 мм/мс и/или критерия Соколова-Лайона SV1 + RV<sub>5</sub>, V<sub>6</sub> > 38 мм, что, при более низких значениях Cvdp (относительный риск (ОР) 0,81), критерия Соколова-Лайона (ОР 0,82) риск внезапной сердечной смертности (ВСС) снижался на 19 % и 18 % соответственно.

Okin P. M. et al. [71, 72] также подтвердили низкую чувствительность у продолжительности и амплитуды комплекса QRS в качестве критерия гипертрофии ЛЖ (46 % и 43 %, соответственно) по сравнению с чувствительностью Cvdp и критерия Соколова-Лайона (54 % и 65 % соответственно).

Продолжительность комплекса QRS ЭКГ в литературе [73–77] рассматривается как один из диагностических критериев наличия поздних потенциалов желудочков (ППЖ), являющихся предикторами желудочковых аритмий и ВСС при различной патологии сердечно-сосудистой системы, в т. ч. и АГ.

В качестве критериев ППЖ у пациентов с АГ без признаков ИБС [73, 74] использовали продолжительность комплекса QRS  $\geq 114$  мс, среднеквадратичное напряжение участка последних 40 мс комплекса QRS < 20 microV и продолжительность амплитуды сигнала QRS ниже 40 microV > 38 мс. Хотя бы один положительный критерий ППЖ был выявлен у 56 % пациентов с АГ и гипертрофией ЛЖ и только у 8 % без гипертрофии ЛЖ.

При анализе данных ЭКГ пациентов, нуждающихся в гемодиализе, Romini G. с коллегами [75] выявили у 95 % пациентов гипертрофию ЛЖ, у 17 % ИБС. У пациентов с ППЖ в конце диализа была большая частота аритмий, по сравнению с пациентами без ППЖ ( $p < 0,006$ ).

Важным аспектом в современной практической медицине является коморбидность заболеваний, особенно у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Большинство исследований, посвященных изучению продолжительности комплекса QRS у пациентов с АГ, также включали группы больных с сопутствующими заболеваниями и состояниями.

Коркушко О. В. и соавт. [76] выявили у 48 % пациентов наличие ППЖ, которые чаще встречались у пациентов с АГ, на фоне ИБС и СН.

В исследовании Barrett P. A. et al. [77] не выявили корреляции между значениями продолжительности комплекса QRS ЭКГ у пациентов на фоне АГ и сопутствующих ИБС, СН в сочетании с блокадами, как левой, так и правой, ножек пучка Гисса.

У пациентов с АГ, ИБС, КМП и атеросклеротическим поражением аорты в исследовании Chung E. K. [78] была отмечена большая встречаемость БЛНППГ и полублокады левой ножки пучка Гисса. Дополнительными ЭКГ критериями для полублокады левой передней ветви и полублокады левой задней ветви были выявлены узкий или не удлинённый комплекс QRS.

Удлинение продолжительности комплекса QRS ЭКГ  $> 0,17$  с у пациентов с БЛНППГ и сопутствующей патологией (в том числе АГ) было выявлено Tabuchi H. и соавт. [79].

Pastore C. A. и соавт. [80] не установили статистически значимой корреляционной связи между продолжительностью комплекса QRS и гипертрофией ЛЖ, БЛНППГ, ИМ.

У пациентов с клапанным стенозом аорты и сопутствующей гипертрофией миокарда ЛЖ, обусловленной АГ, корреляционной связи между показателями структуры и функции ЛЖ и продолжительностью комплекса QRS выявлено не было [81].

Влияние СН у пациентов на продолжительность QRS, как одного из осложнений АГ, изучено в ряде работ [82–86]. По данным общенационального многоцентрового исследования [28] пациентов с наличием СН выявили среди доминирующих причин развития СН — ИБС (67 %), затем, почти в равной мере, АГ (10,5 %), заболевания клапанов (10 %) и ДКМП (9 %). АГ была выявлена в качестве наиболее частого сопутствующего заболевания (82 %), далее следуют ФП (48 %), СД (42 %), почечная недостаточ-

ность (31 %) и анемия (38 %). Продолжительность комплекса QRS ЭКГ  $> 120$  мс была у 21,4 % больных, САД  $> 140$  мм рт. ст. у 37,8 % пациентов.

Hummel S. L. с соавт. [82] установили взаимосвязь между продолжительностью комплекса QRS и увеличением смертности от всех причин (ОР 1,71,  $p < 0,001$ ), которая сохранялась не зависимо от наличия АГ, ИБС, возраста у пациентов с продолжительностью комплекса QRS  $\geq 120$  мс, СН и сохраненной ФВ ЛЖ.

В исследовании, проведенном Yang B. с соавт. [83] у пациентов (с АГ, нормальной продолжительностью комплекса QRS ЭКГ и сохраненной ФВ ЛЖ), было выявлено, что часто имеют место явления диссинхронии ЛЖ (у 20 из 42 пациентов (47,6 %)), несмотря на отсутствие клинических признаков застойной СН.

Продолжительность комплекса QRS ЭКГ была выявлена с учетом АГ, пола, возраста, ФВ ЛЖ, ФП, гиперхолестеринемии, СД, перенесенного инсульта [84] в качестве предиктора острой СН и последующих исходов (ОР = 1,02) у пациентов после аорто-коронарного шунтирования. Продолжительность комплекса QRS  $\geq 140$  мс до операции АКШ была у 10 % пациентов, у 51 % из них в последующем развилась острая СН по сравнению с 24 % острой СН у пациентов с длительностью QRS  $< 140$  мс ( $p < 0,05$ ).

Продолжительность комплекса QRS ЭКГ была совместно связана с желудочковыми аритмиями (ОР 1,02), распространенность которых достигала 14,6 % у пациентов с тетрадой Фалло [85]. Факторами, связанными с внутрисердечной повторной тахикардией у пациентов с тетрадой Фалло [86] были АГ (ОР 2,3), расширение правого предсердия (ОР 6,2), и количество сердечных операций (ОР 1,4).

Sideris D. A. и соавт. [86] выявили удлинение продолжительности комплекса QRS ( $9,92 \pm 10,51$  мс,  $p < 0,001$ ) у пациентов с повышенным АД (из которых у 50 % были желудочковой эктопической ритмы) по сравнению с группой пациентов с низким АД (САД  $77,4 \pm 15,2$  мм рт. ст.).

El-Chami M. F. с соавт. по данным перспективного многоцентрового исследования ADVANCENT [32], установили связь продолжительности комплекса QRS ЭКГ и риска развития фибрилляции предсердий (ФП), сохраняющуюся у лиц с сопутствующей АГ, использующих гипотензивную терапию ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторами рецепторов ангиотензина, бета-блокаторами и гиполипидемическими препаратами.

На основании данных многоцентрового проспективного наблюдательного исследования EVADEF [87] было установлено, что системная АГ, присутствующая до ФП, продолжительность комплекса QRS ЭКГ, ФВ < 30 %, отсутствие бета-блокаторов в проводимой терапии, возраст, высокий функциональный класс по NYHA независимо связаны со смертностью от СН (53,3 % пациентов).

Исследование продолжительности комплекса QRS ЭКГ у пациентов с АГ и сопутствующей ФП [88], установило независимыми предикторами смертности удлинение продолжительности комплекса QRS > 150 мс ( $p = 0,0019$ ), отсутствие использования варфарина, возраст, почечная недостаточность, инсульт, аритмии.

Проблеме QRS у пациентов с АГ и инфарктом миокарда (ИМ) посвящено исследование Pudil R. с соавт. [89], показавшее, что, с учетом наличия АГ, предыдущих инфарктов миокарда, ИМ передней стенки, возраста, женского пола, СД, удлинение продолжительности комплекса QRS ЭКГ является значительным независимым прогностическим фактором краткосрочных и долгосрочных прогнозов смертности от всех причин. Продолжительность комплекса QRS была напрямую связана с 7-дневной ( $p < 0,001$ ), 30-дневной ( $p < 0,001$ ) и через 1 год ( $p < 0,001$ ) смертностью от всех причин.

В работах Nelson M. R. et al. [36] у мужчин с СД установлена сильная корреляционная связь между продолжительностью комплекса QRS ЭКГ и кальцификацией бляшек коронарных артерий ( $r = 0,25$ ,  $p \leq 0,0001$ ). Эта связь сохранялась, не зависимо от сопутствующей АГ или другой сердечно-сосудистой патологии. У пациентов без СД подобной корреляции выявлено не было.

В исследовании [90] пациенты с АГ (44,7 %), ИБС (61 %), СН (24,7 %), СД (37,6 %), хронической почечной недостаточностью (ХПН) (21 %), хроническими обструктивными заболеваниями легких (16,4 %), удлиненной продолжительностью комплекса QRS ЭКГ ( $130 \pm 13$  мс против  $116 \pm 18$  мс,  $p = 0,04$ ), низким уровнем систолического АД ( $p = 0,01$ ) показали более высокий уровень смертности.

Исследование Soliman O. I. с соавт. [91] продемонстрировало у пациентов с хронической СН, перенесших сердечную ресинхронизирующую терапию, более высокий уровень встречаемости АГ у пациентов с СД, чем без него (60 % против 29 %,  $p < 0,05$ ). У пациентов с СД, после сердечной ресинхронизирующей терапии, установлено

одинаковое уменьшение продолжительности комплекса QRS.

При снижении гликозилированного гемоглобина  $A1c$  ( $p = -0,45$ ,  $p < 0,01$ ) и инсулина в плазме крови ( $p = -0,46$ ,  $p < 0,01$ ) у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа было установлено уменьшение продолжительности комплекса QRS ЭКГ с  $94 \pm 9$  до  $92 \pm 8$  мс ( $p < 0,05$ ), и это уменьшение было связано также с увеличением вариабельности сердечного ритма ( $p = -0,34$ ,  $p < 0,05$ ) и снижением от раннего до позднего пика скорости потока наполнения ЛЖ ( $p = 0,35$ ,  $p < 0,05$ ) [92]. Эти изменения были наиболее достоверны у пациентов с сопутствующей АГ и ИБС.

Растущий интерес к роли изменения продолжительности комплекса QRS при АГ и влияние различных фармакологических препаратов на него подтверждается активно проводимыми учеными лабораторными опытами на животных [93–100].

Удлинения продолжительности комплекса QRS было выявлено при исследовании пациентов с акромегалией и АГ [101].

При изучении данных о влиянии медицинских препаратов на комплекс QRS у пациентов с АГ, было выявлено, что большая часть найденных работ посвящена удлинению продолжительности комплекса, однако есть информация и об укорочении QRS [102].

Препаратами, относящимися к общепризнанным стандартам терапии АГ, являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

Ингибиторы АПФ по данным одних авторов [102] обладают способностью к некоторому уменьшению продолжительности комплекса QRS, по данным других [103] не оказывают существенного влияния на комплекс.

Так, Starr J. M. и коллеги у пациентов с АГ и умеренными когнитивными нарушениями в возрасте старше 70 лет, принимающих каптоприл, установили значительное сокращение продолжительности комплекса QRS [102].

Укорочение продолжительности комплекса QRS до  $106 \pm 7$  мс ( $p = 0,04$ ) было выявлено у пациентов с АГ и гипертрофией ЛЖ после инфузии эналаприлата [104].

Отсутствие влияния ингибитора АПФ каптоприла на продолжительность QRS продемонстрировано у Bashir Y. и соавт. [34, 105], однако исследование проводилось среди пациентов с индуцируемой желудочковой тахикардией и нарушением функции ЛЖ.

В литературе не удалось найти работ, исследующих влияние препаратов из групп

диуретиков и  $\beta$ -блокаторов на продолжительность комплекса QRS у пациентов с АГ.

Препараты из группы антагонистов Са могут приводить как к удлинению [106], так и к укорочению [107, 108] продолжительности QRS у пациентов с АГ, в зависимости от конкретного препарата и особенностей высвобождения лекарственной формы.

Снижение продолжительности комплекса QRS ЭКГ на фоне лечения антагонистами Са (амлодипин, нифедипин) у пациентов с АГ, получавших в качестве предшествующей терапии антагонисты рецепторов ангиотензина были выявлены Kodama с соавт. [107].

Namada T. с коллегами [108] установили у пациентов с АГ уменьшение продолжительности комплекса QRS ЭКГ на 2,8 % на фоне введения парентерально амлодипина, некоторое удлинение продолжительности комплекса QRS ЭКГ при терапии нифедипином короткого действия и отсутствие влияния на продолжительность комплекса QRS ЭКГ у нифедипина модифицированного высвобождения.

У пациентов с легкой и умеренной АГ при терапии верапамилом пролонгированного высвобождения, было выявлено удлинение продолжительности комплекса QRS, значительное замедлением ЧСС, интервалов PR и QT [106].

В исследованиях препаратов дилтиазема и атенолола [109, 110] влияния на продолжительность QRS у пациентов с АГ выявлено не было. Davis M. E. и соавт. [111] не было выявлено существенного влияния на продолжительность комплекса QRS при внутривенном введении нифедипина для снижения АД у пациентов после операции на коронарных артериях.

В отношении влияния на продолжительность комплекса QRS препаратов группы антагонистов рецепторов ангиотензина II типа данные немногочисленны [34, 105, 112].

В работах Barrios V. с соавт. [105] установили уменьшение гипертрофии миокарда ЛЖ на ЭКГ у пациентов с АГ, получающих терапию кандесартаном.

У пациентов с АГ, получавших в качестве терапии ирбесартан, было выявлено на ЭКГ уменьшение индекса Соколова-Лайона, вольтажного корнельского индекса, Cvdpr, индекса Льюиса [112].

Учитывая, что АГ зачастую сопровождается рядом сопутствующих заболеваний, интерес в литературе представляет выявление влияний препаратов других групп на комплекс QRS.

При исследовании фармакологических эффектов венфлаксона [113], было выявлено, что характерными изменениями ЭКГ при приеме данного препарата являются незначительные колебания продолжительности комплекса QRS (продолжительность QRS  $\geq 120$  мс в 7 % случаев), интервала QT, в сочетании с мягкой АГ (САД  $> 140$  мм рт.ст.), тяжелой АГ (САД  $> 180$  мм рт.ст.), гипотензией (САД  $< 90$  мм рт.ст.) и тахикардией в 54 % случаев.

Исследование [114] по воздействию алискирена, прямого ингибитора ренина, на параметры ЭКГ у пациентов с АГ, не выявило влияния на продолжительность комплекса QRS ЭКГ.

Исследование Ciszowski K. с соавт., [115] посвященное изучению влияния противоэпилептического препарата карбамазепина на изменение параметров ЭКГ, показало превышение норм показателей для продолжительности комплекса QRS ЭКГ (62 %), ДАД и интервала QTc (53 %) и САД (50 %). Была выявлена отрицательная корреляция между продолжительностью комплекса QRS и ЧСС ( $r = -0,50$ ,  $p = 0,003$ ) и положительная корреляционная связь между САД и ДАД ( $r = 0,68$ ,  $p < 0,001$ ).

Уменьшение продолжительности комплекса QRS ЭКГ было выявлено при терапии гидралазином и нитратами для снижения АД [116].

Статистически достоверных изменений продолжительности комплекса QRS у пациентов с острым повышением АД, получавших терапию нитропруссидом натрия или агонистом дофаминовых рецепторов фенолдопаммезилом, выявлено не было [117].

У пациентов с не леченной АГ, получавших терапию ритансеринем (селективным антагонистом 5 HT<sub>2</sub> рецепторов серотонина), изменение продолжительности комплекса QRS ЭКГ выявлено не было [118].

Обзор показывает важную роль продолжительности комплекса QRS в диагностике и прогнозе пациентов с АГ, особенно, ее осложнениями, позволяющую практикующему врачу правильно определиться в выборе тактики и методов их терапии. Имеющиеся работы в этой области, однако, немногочисленны, а полученные в них данные противоречивы и касаются, больше, вопросов ранней диагностики развития заболевания вне изменений под влиянием базисной терапии.

Все это дает основание считать обоснованным дальнейшее проведение целенаправленных исследований продолжительности комплекса QRS при АГ.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Дорогой А. П. Термін виконання «Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні» закінчився, проблеми залишилися. Що далі? / А. П. Дорогой // Артериальная гипертензия. — 2011. — № 3. — С. 29—36.
2. Гогин Е. Е. Артериальная гипертензия и гипертензионная болезнь (диагноз синдромный и диагноз нозологический) / Е. Е. Гогин // Терапевт. арх. — 2010. — Т. 82, № 4. — С. 5—10.
3. Горбась І. М. Оцінка ефективності «Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні» за даними епідеміологічних досліджень / І. М. Горбась, О. О. Смирнова, І. П. Кваша, [та ін.] // Артериальная гипертензия. — 2010. — № 6. — С. 51—67.
4. Горбась І. М. Епідеміологія основних факторів ризику серцево-судинних захворювань / І. М. Горбась // Артериальная гипертензия. — 2008. — № 2. — С. 13—18.
5. Корнацький В. М. Проблеми здоров'я та подовження тривалості життя населення України / В. М. Корнацький // Укр. мед. часопис. — 2008. — № 5. — С. 83—87.
6. Тарасова К. В. Патогенез артеріальної гіпертензії : деякі сучасні уявлення / К. В. Тарасова, В. Г. Шевчук, І. С. Чекман [та ін.] // Биомедицинская и биосоциальная антропология. — 2008. — № 10. — С. 304—311.
7. Коваленко В. М. Настанова з артеріальної гіпертензії / В. М. Коваленко, Є. П. Свіщенко, Ю. М. Сиренко. — К. : МОРІОН, 2010. — С. 262—269.
8. Свіщенко Е. П., Безродная Л. В. Эссенциальная артериальная гипертензия : руководство по кардиологии / Под ред. В. Н. Коваленко. — К. : Морион, 2008. — С. 444—480.
9. National Clinical Guideline Center. Hypertension. The clinical management of primary hypertension in adults. National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical guideline 127 : Methods, evidence, and recommendations, 2011.
10. Коваленко В. М. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / В. М. Коваленко, М. І. Лутай, Ю. М. Сиренко. — К. : Бізнес Поліграф, 2007. — 128 с.
11. Сиренко Ю. Н. Гипертензионная болезнь и артериальные гипертензии / Ю. Н. Сиренко. — Донецк : Изд. Заславский А. Ю., 2011. — 288 с.
12. Стан здоров'я населення України та забезпечення надання медичної допомоги (Аналітично-статистичний посібник) / Під ред. Ю. А. Гайдаєва, В. М. Коваленка, В. М. Корнацького. — Київ, 2007. — 97 с.
13. Reappraisal of European guidelines on hypertension management : a European Society of Hypertension Task Force document [Електронний ресурс] // J. Hypertension. — 2009. — № 27. — Режим доступу : [http://www.uhsrb-liga.rs/pdf/2009\\_updated\\_guidelines.pdf](http://www.uhsrb-liga.rs/pdf/2009_updated_guidelines.pdf).
14. Дзяк Г. В. Клинико-ЭКГ синдромы. Учебное пособие / Г. В. Дзяк. — М. : Изд. «Пороги», 2008. — 204 с.
15. Свіщенко Є. П. Виявлення та лікування артеріальної гіпертензії в Україні : реальність та перспективи / Є. П. Свіщенко // Укр. кардіологічний журнал. — Додаток 1. — 2010. — С. 13—15.
16. Струтынський А. В. Электрокардиограмма : анализ и интерпретация / А. В. Струтынський. — Изд. МЕДпресс-информ, 2010. — 100 с.
17. Unverferth D. V. Factors influencing the one-year mortality of dilated cardiomyopathy / D. V. Unverferth, R. D. Magorien, M. L. Moeschberger, [et al.] // Am J Cardiol. — 1984. — Vol. 54. — P. 147—152.
18. Dye C. L. Primary myocardial disease part I clinical features / C. L. Dye, D. Rosenbaum, J. C. Lowe, [et al.] // Ann Intern Med. — 1963. — Vol. 58. — P. 426—441.
19. Kashani A., Barold S. Significance of QRS Complex DuColl Cardiol / A. Kashani, S. Barold // J Am Coll Cardiol. — 2005. — Vol. 46. — P. 183—192.
20. Ol-shausen K. V. Long-term prognostic significance of ventricular arrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy / K. V. Ol-shausen, U. Stienen, F. Schwarz, [et al.] // Am J Cardiol. — 1988. — Vol. 61. — P. 146—151.
21. Доценко С. Я. Ремоделивання та функціональний стан артерій і лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу: прогностичні аспекти та лікування : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.11 / Доценко Сергій Якович ; Запоріж. держ. мед. ун-т. — Запоріжжя, 2011. — 36 с.
22. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. — Київ, 2008. — 86 с.
23. Сиренко Ю. Н., Рековец О. Л. Роль олдесартана в лечении артериальной гипертензии / Ю. Н. Сиренко, О. Л. Рековец // Артериальная гипертензия. — 2009. — № 2 (4). — С. 48—58.
24. Lalani A. P. Abnormal signal-averaged electrocardiogram (SAECG) in obesity / A. P. Lalani, B. Kanna, J. John, [et al.] // Obes Res. — 2000. — № 8 (1). — P. 20—28.

25. Lin J. Age-related cardiac muscle sarcopenia : Combining experimental and mathematical modeling to identify mechanisms / J. Lin, E. F. Lopez, Y. Jin, [et al.] // *ExpGerontol.* — 2008. — № 43 (4). — P. 296—306.
26. Takahara A. Beat-to-beat variability of repolarization differentiates the extent of torsadogenic potential of multi ion channel-blockers bepridil and amiodarone / A. Takahara, Y. Nakamura, A. Sugiyama, [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* — 2008. — № 31, Vol. 596 (1—3). — P. 127—131.
27. Lavie C. J. Beta-blockers as first-line antihypertensive therapy the crumbling continues / C. J. Lavie, F. H. Messerli, R.V. Milani // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2009. — № 54 (13). — P. 62—64.
28. Lawes C. M. Blood pressure and the global burden of disease. Part 1 : estimates of blood pressure levels / C. M. Lawes, S. Vander Hoorn, M. R. Law, [et al.] // *J Hypertens.* — 2006. — № 24 (3). — P. 413—422.
29. Lin J. Age-related cardiac muscle sarcopenia : Combining experimental and mathematical modeling to identify mechanisms / J. Lin, E. F. Lopez, Y. Jin, [et al.] // *ExpGerontol.* — 2008. — № 43 (4). — P. 296—306.
30. Giorgini F. Prolonged QRS and QT interval and mortality / F. Giorgini, G. Piovaccari, G. Boriani // *Heart.* — 2007. — № 93 (9). — P. 93—97.
31. Ohkubo K. Prolonged QRS duration in lead V2 and risk of life-threatening ventricular Arrhythmia in patients with Brugada syndrome / K. Ohkubo, I. Watanabe, Y. Okumura, [et al.] // *Int Heart J.* — 2011. — № 52 (2). — P. 98—102.
32. El-Chami M. F. QRS duration is associated with atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction / M. F. El-Chami, C. Brancato, J. Langberg, [et al.] // *Clin Cardiol.* — 2010. — № 33 (3). — P. 132—138.
33. Oikarinen L. QRS duration and QT interval predict mortality in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy : the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study / L. Oikarinen, M. S. Nieminen, M. Viitasalo, [et al.] // *Hypertension.* — 2004. — № 43 (5). — P. 29—34.
34. Verdecchia P. Effects of telmisartan, ramipril, and their combination on left ventricular hypertrophy in individuals at high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global End Point Trial and the Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease / P. Verdecchia, P. Sleight, G. Mancia, [et al.] // *Circulation.* — 2009. — № 120 (14). — P. 80—89.
35. Sainte-Marie Y. Conditional glucocorticoid receptor expression in the heart induces atrio-ventricular block / Y. Sainte-Marie, A. Nguyen Dinh Cat, R. Perrier, [et al.] // *FASEB J.* — 2007. — № 21 (12). — P. 33—41.
36. Nelson M. R. Associations between electrocardiographic interval durations and coronary artery calcium scores : the Diabetes Heart Study / M. R. Nelson, K. R. Daniel, J. J. Carr, [et al.] // *Pacing ClinElectrophysiol.* — 2008. — № 31 (3). — P. 314—321.
37. Yano K. Left axis deviation and left anterior hemiblock among 8,000 Japanese-American men / K. Yano, S. M. Peskoe, G. G. Rhoads, [et al.] // *Am J Cardiol.* — 1975. — № 35 (6). — P. 9—15.
38. Catipović-Veselica K. The mean values and correlation between blood pressure, body weight, height, heart rate, the PQ, QT and QTc intervals, the QRS-complex and the echocardiographic dimensions of the left atrium and ventricle in 515 14-year-old students / K. Catipović-Veselica, S. Skrinjarić, N. Margetić, [et al.] // *Lijec Vjesn.* — 1989. — № 111 (11). — P. 377—81.
39. Norman J. E., Levy D. Adjustment of ECG left ventricular hypertrophy criteria for body mass index and age improves classification accuracy. The effects of hypertension and obesity / J. E. Norman, D. Levy // *J Electrocardiol.* — 1996. — № 29. — P. 241—7.
40. Fragola P. V. Use of the signal-averaged QRS duration for diagnosing left ventricular hypertrophy in hypertensive patients / P. V. Fragola, D. DeNardo, L. Calò, [et al.] // *Int J Cardiol.* — 1994. — № 44 (3). — P. 261—70.
41. Crow R. S. Prognostic significance of corrected QT and corrected JT interval for incident coronary heart disease in a general population sample stratified by presence or absence of wide QRS complex : the ARIC Study with 13 years of follow-u / R. S. Crow, P. J. Hannan, A. R. Folsom // *Circulation.* — 2003. — № 21; 108 (16). — P. 85—9.
42. Черных Н. А. Функциональные характеристики сердечно-сосудистой системы у пожилых людей — жителей севера / Н. А. Черных, Т. П. Логинова // *AdvGerontol.* — 2006. — № 18. — P. 59—65.
43. Gsell O. Longitudinal aging research over 20 years. Electrocardiogram, blood pressure, body weight, pulse wave velocity, accommodation latitude and retinal arteries of the eye / O. Gsell, R. Brückner, D. Burckhardt, [et al.] // *Z Gerontol.* — 1987. — № 20 (3). — P. 141—5.
44. Basile G. Electrocardiographic Changes in Centenarians : A Study on 42 Subjects and Comparison with the Literature / G. Basile, M. D. Cucinotta, P. Figliomeni, [et al.] // *Gerontology.* — 2011. — № 7. — P. 120—122.

45. Verdecchia P. Prognostic value of a new electrocardiographic method for diagnosis of left ventricular hypertrophy in essential hypertension / P. Verdecchia, G. Schillaci, C. Borgioni, [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* — 1998. — № 31 (2). — P. 383—390.
46. Patwala D. Prolonged QT peak is a good predictor of response to cardiac resynchronization therapy / D. Patwala, K. Wong, R. Clements, [et al.] // *Heart.* — 2006. — № 92. — P. 4—121.
47. Domienik-Kariowicz J. Electrocardiographic criteria of left ventricular hypertrophy in patients with morbid obesity / J. Domienik-Kariowicz, B. Lichodziejewska, W. Lisik, [et al.] // *Ann Noninvasive Electrocardiol.* — 2011. — № 16 (3) Jul. — P. 258—262.
48. Norman J. E., Levy D. Adjustment of ECG left ventricular hypertrophy criteria for body mass index and age improves classification accuracy. The effects of hypertension and obesity / J. E. Norman, D. Levy // *J Electrocardiol.* — 1996. — № 29. — P. 241—7.
49. Barrios V. Prevalence of left ventricular hypertrophy detected by Cornell voltage-duration product in a hypertensive population / V. Barrios, C. Escobar, A. Calderon, [et al.] // *Blood Press.* — 2008. — № 17 (2). — P. 110—115.
50. Devereux R. B. Methods for detection of left ventricular hypertrophy : application to hypertensive heart disease / R. B. Devereux, M. J. Koren, G. de Simone, [et al.] // *Eur Heart J.* — 1993. — № 14. — P. 8—15.
51. Okin P. M. Time-voltage QRS area of the 12-lead electrocardiogram: detection of left ventricular hypertrophy / P. M. Okin, M. J. Roman, R. B. Devereux, [et al.] // *Hypertension.* — 1998. — № 31 (4). — P. 937—42.
52. Okin P. M. Association of carotid atherosclerosis with electrocardiographic myocardial ischemia and left ventricular hypertrophy / P. M. Okin, M. J. Roman, R. B. Devereux, [et al.] // *Hypertension.* — 1996. — № 28 (1). — P. 3—7.
53. Ciszowski K. The influence of carbamazepine plasma level on blood pressure and some ECG parameters in patients with acute intoxication / K. Ciszowski, D. Szpak, B. Jenner // *Przegl Lek.* — 2007. — № 64 (4—5). — P. 248—251.
54. Okin P. M. Racial differences in incident heart failure during antihypertensive therapy / P. M. Okin, S. E. Kjeldsen, B. Dahlwf, [et al.] // *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* — 2011. — № 4 (2) Mar. — P. 157—164.
55. Lind L. Fasting insulin, calcium metabolism and the electrocardiogram in hypertensive subjects / L. Lind, A. Hvarfner, T. Pollare, [et al.] // *J Intern Med.* — 1992. — № 232 (4). — P. 335—9.
56. Xiao H. B. Relative effects of left ventricular mass and conduction disturbance on activation in patients with pathological left ventricular hypertrophy / H. B. Xiao, S. J. Brecker, D. G. Gibson // *Br Heart J.* — 1994. — № 71 (6). — P. 548—53.
57. Sideris D. A. Effect of acute blood pressure changes on signal averaged electrocardiogram / D. A. Sideris, S. T. Toumanidis, C. M. Papamichael, [et al.] // *Acta Cardiol.* — 1993. — № 48 (2). — P. 209—20.
58. Kornreich F. Improved prediction of left ventricular mass by regression analysis of body surface potential maps / F. Kornreich, T. J. Montague, G. van Herpen, [et al.] // *Am J Cardiol.* — 1990. — № 15; 66(4). — P. 485—92.
59. Oreziak A. Electrical instability of the heart in patients with left ventricular hypertrophy in the course of hypertension / A. Oreziak, M. Niemczyk, G. Opolski, [et al.] // *Pol Arch Med Wewn.* — 1999. — № 101 (5). — P. 397—402.
60. Song Ai. Epidemiology and preventive medicine : Epidemiology of cardiovascular disease. Better criterion screening for left ventricular hypertrophy by electrocardiogram with different purposes / Ai Song, Li Tianchang, Wang Ningli, [et al.] // *Heart.* — 2010. — № 96. — P. 275.
61. Lawes C. M. International Society of Hypertension. Global burden of blood — pressure-related disease / C. M. Lawes, S. Vander Hoorn, A. Rodgers // *Lancet.* — 2008. — № 371 (9623). — P. 13—18.
62. Takato T. Left bundle branch block with intermittent QRS axis switching : observation of a hypertensive patient for 18 years / T. Takato, N. Yamada, J. Fujii, [et al.] // *Int Heart J.* — 2009. — № 50 (5). — P. 677—684.
63. Huseyin Gunduz. Hypokalemia and ST elevation Indused by Angiotensin 2 Nype 1 Receptor Bloker and Thiazid Diuretic Combination / Huseyin Gunduz, Huseyin Arinc, Ramazan Akdemin, [et al.] // *The J of Applied Research.* — 2004. — № 3, Vol. 4. — P. 480—476.
64. Kurokawa S. Importance of morphological changes in T-U waves during bepridil therapy as a predictor of ventricular arrhythmic event / S. Kurokawa, S. Niwano, M. Kiryu, [et al.] // *Circ. J.* — 2010. — № 74 (5). — P. 876—884.
65. Lauer M. S. Quantitative measures of electrocardiographic left ventricular mass, conduction, and repolarization, and long-term survival after coronary artery bypass grafting / M. S. Lauer, D. Martino, H. Ishwaran, [et al.] // *Circulation.* — 2007. — № 116 (8). — P. 888—893.
66. Aktoz M. Electrocardiographic prediction of left ventricular geometric patterns in patients with essential hypertension / M. Aktoz, O. Erdogan, A. Altun // *Int J Cardiol.* — 2007. — № 3; 120 (3). — P. 344—350.

67. Martin T. C. Sensitivity and specificity of the electrocardiogram in predicting the presence of increased left ventricular mass index on the echocardiogram in Afro-Caribbean hypertensive patients / T. C. Martin, Y. G. Bhaskar, K. V. Umesh // *West Indian Med J.* — 2007. — № 56 (2). — P. 134—138.
68. Palmieri V. Electrocardiographic characteristics and metabolic risk factors associated with inappropriately high left ventricular mass in patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy : the LIFE Study / V. Palmieri, P. M. Okin, G. de Simone, [et al.] // *J Hypertens.* — 2007. — № 25 (5). — P. 79—85.
69. Mazza C. do L. Ventricular mass and electrocardiographic criteria of hypertrophy : evaluation of new score / C. do L. Mazza, F. de A. Costa, M. T. Bombig, [et al.] // *Arq Bras Cardiol.* — 2008. — № 90 (4). — P. 227—231.
70. Wachtell K. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive therapy and reduction in sudden cardiac death : the LIFE Study / K. Wachtell, P. M. Okin, M. H. Olsen, [et al.] // *Circulation.* — 2007. — № 116 (7). — P. 700—705.
71. Okin P. M. Association of carotid atherosclerosis with electrocardiographic myocardial ischemia and left ventricular hypertrophy / P. M. Okin, M. J. Roman, R. B. Devereux, [et al.] // *Hypertension.* — 1996. — № 28 (1). — P. 3—7.
72. Okin P. M. All-cause and cardiovascular mortality in relation to changing heart rate during treatment of hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy / P. M. Okin, S. E. Kjeldsen, S. Julius, [et al.] // *Eur Heart J.* — 2010. — № 31 (18). — P. 71—79.
73. Vester E. G. Electrophysiological and therapeutic implications of cardiac arrhythmias in hypertension / E. G. Vester, S. Kuhls, J. Ochiulet-Vester, [et al.] // *Eur Heart J.* — 1992. — № 13. — P. 70—81.
74. Sniezek-Maciejewska M. Signal-averaged ECG and left-ventricular function in patients with severe ventricular arrhythmia in ischemic heart disease / M. Sniezek-Maciejewska, J. P. Dubiel, D. Czarnecka, [et al.] // *Kardiologia Pol.* — 1991. — № 34 (4). — P. 217—22.
75. Pomini G. Relationship between late ventricular potentials and ventricular arrhythmias in patients in chronic dialysis treatment / G. Pomini, P. Salvo, C. Torchiarella, [et al.] // *Minerva Cardioangiol.* — 1997. — № 45 (4). — P. 155—65.
76. Коркушко О. В. Электрокардиограмма высокого разрешения в диагностике риска сердечных событий при нарушениях ритма у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца / О. В. Коркушко, В. И. Лишневская, М. П. Калмыков // *Леч. дело.* — 2004. — № 1. — P. 15—9.
77. Barrett P. A. Electrophysiological factors of left bundle-branch block / P. A. Barrett, I. Yamaguchi, J. L. Jordan, [et al.] // *Heart J.* — 1981. — № 45. — P. 594—601.
78. Chung E. K. Reappraisal of hemiblock / E. K. Chung // *Postgrad Med.* — 1975. — № 57 (2). — P. 113—6.
79. Tabuchi H. Estimation of left ventricular systolic function based on the electrocardiograms in cases with left bundle branch block / H. Tabuchi, N. Kawai, T. Sawayama // *J Cardiol.* — 1998. — № 31 (1). — P. 23—30.
80. Pastore C. A. Left bundle branch block analysis by body surface mapping. Comparison with electrocardiographic and vectocardiographic findings / C. A. Pastore, P. J. Moffa, N. M. Tobias, [et al.] // *Arq Bras Cardiol.* — 1996. — № 66 (5). — P. 253—6.
81. Sorgato A. Prevalence of late potentials in adult aortic stenosis / A. Sorgato, P. Faggiano, U. Simoncelli, [et al.] // *Cardiol.* — 1996. — № 53 (1). — P. 55—9.
82. Hummel S. L. Prolonged electrocardiogram QRS duration independently predicts long-term mortality in patients hospitalized for heart failure with preserved systolic function / S. L. Hummel, S. Skorz, T. M. Koelling // *J Card Fail.* — 2009. — № 15 (7). — P. 553—560.
83. Yang B. Left ventricular dyssynchrony in hypertensive patients without congestive heart failure / B. Yang, D. Chettiveetil, F. Jones, [et al.] // *ClinCardiol.* — 2008. — № 31 (12). — P. 597—601.
84. Biffi M. Heart failure after myocardial revascularization : risk markers / M. Biffi, M. Bertini, G. Boriani, [et al.] // *Int J Cardiol.* — 2005. — № 20; 105 (1). — P. 11—14.
85. Khairy P. Arrhythmia burden in adults with surgically repaired tetralogy of Fallot : a multi-institutional study / P. Khairy, J. Aboulhosn, M. Z. Gurvitz, [et al.] // *Circulation.* — 2010. — № 122 (9) Aug 31. — P. 868—875.
86. Sideris D. A. Effect of acute blood pressure changes on signal averaged electrocardiogram / D. A. Sideris, S. T. Toumanidis, C. M. Papamichael, [et al.] // *Acta Cardiol.* — 1993. — № 48 (2). — P. 209—20.
87. Marijon E. Competing risk analysis of cause-specific mortality in patients with an implantable cardioverter-defibrillator : The EVADEF cohort study / E. Marijon, L. Trinquart, A. Otmani, [et al.] // *Am Heart J.* — 2009. — № 157 (2). — P. 391—397.
88. Lin Y. J. Incremental changes in QRS duration predict mortality in patients with atrial fibrillation / Y. J. Lin, Y. B. Liu, C. C. Chu // *Pacing Clin Electrophysiol.* — 2009. — № 32 (11). — P. 88—94.
89. Pudil R. The prognostic significance of intermediate QRS prolongation in acute myocardial infarction / R. Pudil, M. S. Feinberg, H. Hod, [et al.] // *Int J Cardiol.* — 2001. — № 78 (3). — P. 233—9.

90. Zoghi M. The determination the factors impacting on in-hospital mortality in patients with acute heart failure in a tertiary referral center / M. Zoghi, H. Duygu, H. Güngör, [et al.] // *AnadoluKardiyolDerg.* — 2008. — № 8 (4). — P. 255—259.
91. Soliman O. I. The ischemic etiology of heart failure in diabetics limits reverse left ventricular remodeling after cardiac resynchronization therapy / O. I. Soliman, B. M. van Dalen, D. A. Theuns, [et al.] // *J Diabetes Complications.* — 2009. — № 23 (5). — P. 365—370.
92. Vanninen E. Ventricular repolarization is correlated with metabolic control in newly diagnosed type 2 diabetes / E. Vanninen, M. I. Unsitupa, E. Länsimies // *Clin Physiol.* — 1996. — № 16 (4). — P. 449—61.
93. Eckardt Lars, Breithardt Günter, Haverkamp Wilhelm. Electrophysiologic characterization of the antipsychotic drug sertindole in a rabbit heart model of torsade de pointes : low torsadogenic potential despite QT prolongation // *J Pharmacol Exp Ther.* — 2002. — № 300 (1) Jan. — P. 64—71.
94. Králová E. Electrocardiography in two models of isoproterenol-induced left ventricular remodeling / E. Králová, T. Mokrá, J. Murín, [et al.] // *Physiol Res.* — 2008. — № 57. — P. 83—9.
95. Lin J. Age-related cardiac muscle sarcopenia : Combining experimental and mathematical modeling to identify mechanisms / J. Lin, E. F. Lopez, Y. Jin, [et al.] // *ExpGerontol.* — 2008. — № 43 (4). — P. 296—306.
96. Fischer R. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and direct renin inhibition improve electrical remodeling in a model of high human renin hypertension / R. Fischer, R. Dechend, F. Qadri, [et al.] // *Hypertension.* — 2008. — № 51 (2). — P. 540—6.
97. Sainte-Marie Y. Conditional glucocorticoid receptor expression in the heart induces atrio-ventricular block / Y. Sainte-Marie, A. Nguyen Dinh Cat, R. Perrier, [et al.] // *FASEB J.* — 2007. — № 21 (12). — P. 33—41.
98. Obiefuna I., Young R. Concurrent administration of aqueous *Azadirachta indica* (neem) leaf extract with DOCA-salt prevents the development of hypertension and accompanying electrocardiogram changes in the rat / I. Obiefuna, R. Young // *Phytother Res.* — 2005. — № 19 (9). — P. 792—5.
99. Morvai V. The effects of carbon disulfide and ethanol on the circulatory system of rats / V. Morvai, E. Szakmáry, G. Ungváry // *J Toxicol Environ Health A.* — 2005. — № 28; 68 (10). — P. 797—809.
100. Wilson L. D., French S. Cocaine's effects on coronary artery blood flow and cardiac function in a canine model / L. D. Wilson, S. French // *J Toxicol Clin Toxicol.* — 2002. — № 40 (5). — P. 535—46.
101. Twardowski R. Standard electrocardiography and Holter monitoring changes in acromegalic patients / R. Twardowski, J. Dabek, D. Jakubowski, [et al.] // *Pol Merkur Lekarski.* — 2007. — № 22 (132). — P. 519—523.
102. Starr J. M., Whalley L. J. Hypertensive Old People in Edinburgh (HOPE) Study : electrocardiographic changes after captopril or bendrofluzide treatment / J. M. Starr, L. J. Whalley // *Age Ageing.* — 1993. — № 22 (5). — P. 343—8.
103. Bashir Y. Comparative electrophysiological effects of captopril or hydralazine combined with nitrate in patients with left ventricular dysfunction and inducible ventricular tachycardia / Y. Bashir, J. F. Sneddon, S. O. Nunain, [et al.] // *Br Heart J.* — 1992. — № 67. — P. 355—360.
104. Gonçalvesová E. Characteristics and the prognosis of patients with acute heart failure in current clinical practice / Gonçalvesová, I. Varga, P. Lesný, [et al.] // *Vnitr Lek.* — 2010. — № 56 (8). — P. 845—853.
105. Barrios V. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy regression induced by an angiotensin receptor blocker-based regimen in daily clinical practice : the SARA study / V. Barrios, A. Calderyn, C. Escobar, [et al.] // *J Hypertens.* — 2007. — № 25 (9). — P. 67—73.
106. Boutarin J. Efficacy and tolerability of isoptine LP in mild to moderate hypertension. A multicenter study with 50 patients / J. Boutarin, M. Maarek-Charbit, J. F. Aupetit, [et al.] // *Ann Cardiol Angeiol.* — 1992. — № 41 (10). — P. 587—93.
107. Additive Antihypertensive and Antihypertrophic Effects of Long-Acting Ca Blockers in Uncontrolled Hypertensive Patients With Angiotensin-Receptor Blocker Based Treatment / Kodama, Yukiko Inoue, Kei Miyoshi // *International Heart Journal.* — 2009. — № 5. — P. 555—570.
108. Hamada T. Evaluation of changes in sympathetic nerve activity and heart rate in essential hypertensive patients induced by amlodipine and nifedipine / T. Hamada, M. Watanabe, T. Kaneda, [et al.] // *J Hypertens.* — 1998. — № 16 (1). — P. 111—8.
109. Carré A. Effect of diltiazem on lipid profiles and heart rate in hypertensive patient / A. Carré, J. E. Joire, C. Mounier-Vehier // *Ann Cardiol Angeiol.* — 1999. — № 48 (3). — P. 221-6.
110. Tonkin A. L. Diltiazem and atenolol in essential hypertension : additivity of effects on blood pressure and cardiac conduction with combination therapy / A. L. Tonkin, L. M. Wing, A. E. Russell, [et al.] // *J Hypertens.* — 1990. — № 8 (11). — P. 15—9.
111. Davis M. E. Intravenous nifedipine for control of hypertension in patients after coronary artery bypass graft surgery / M. E. Davis, C. J. Jones, R. O. Feneck, [et al.] // *J Cardiothorac Anesth.* — 1988. — № 2 (2). — P. 130—9.

112. Schneider M. P. Effect of irbesartan versus atenolol on left ventricular mass and voltage : results of the Cardio Vascular Irbesartan Project / M. P. Schneider, A. U. Klingbeil, C. Delles, [et al.] // Hypertension. — 2004. — № 44 (1). — P. 61—6.
113. Isbister G. K. Electrocardiogram changes and arrhythmias in venlafaxine overdose / G. K. Isbister // Br J Clin Pharmacol. — 2009. — № 67 (5). — P. 572—576.
114. Huseyin Gunduz. Hypokalemia and ST elevation Indused by Angiotensin 2 Nype 1 Receptor Bloker and Thiazid Diuretic Combination / Huseyin Gunduz, Huseyin Arinc, Ramazan Akdemin, [et al.] // The J of Applied Research. — 2004. — № 3, Vol. 4. — P. 480—476.
115. Ciszowski K. The influence of carbamazepine plasma level on blood pressure and some ECG parameters in patients with acute intoxication / K. Ciszowski, D. Szpak, B. Jenner // PrzeglLek. — 2007. — № 64 (4—5). — P. 248—51.
116. Bashir Y. Comparative electrophysiological effects of captopril or hydralazine combined with nitrate in patients with left ventricular dysfunction and inducible ventricular tachycardia / Y. Bashir, J. F. Sneddon, S. O. Nunain, [et al.] // Br Heart J. — 1992. — № 67. — P. 355—360.
117. Gretler D. D. Electrocardiographic changes during acute treatment of hypertensive emergencies with sodium nitroprusside or fenoldopam / D. D. Gretler, W. J. Elliott, M. Moscucci, [et al.] // Arch Intern Med. — 1992. — № 152 (12). — P. 45—8.
118. Stott D. J. The effects of the 5 HT2 antagonist ritanserin on blood pressure and serotonin-induced platelet aggregation in patients with untreated essential hypertension / D. J. Stott, A. R. Saniabadi, J. Hosie [et al.] // Eur J Clin Pharmacol. — 1988. — № 35 (2). — P. 123—9.

## Клінічна практика

УДК 616.839-008.6

### ВЕГЕТО-СОСУДИСТАЯ ДИСТОНИЯ ИЛИ СОМАТОФОРМНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ СЕРДЦА?

*Ф. М. Абдуева<sup>1</sup>, Э. П. Каменская<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина

<sup>2</sup> Центральная клиническая больница «Укрзалізниці», г. Харьков, Украина

Проблематика статьи связана с вопросом правомочности установления в Украине таких диагнозов, как нейроциркуляторная дистония и вегето-сосудистая дистония, учитывая существующее противоречие между МКБ-10 и отечественным медицинским законодательством. Также поднимается вопрос об неблагоприятных последствиях для профессионального прогноза рабочих-железнодорожников при установлении диагноза соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы сердца в сравнении с диагнозом вегето-сосудистой дистонии, при том, что они являются разными названиями одного и того же синдромокомплекса. Делается вывод о том, что в Украине необходимо выработать единый подход к номенклатуре и диагностике соматизированных проявлений дисфункции вегетативной нервной системы.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** вегето-сосудистая дистония, соматоформная вегетативная дисфункция

### ВЕГЕТО-СУДИННА ДИСТОНІЯ ЧИ СОМАТОФОРМНА ДИСФУНКЦІЯ ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ СЕРЦЯ?

*Ф. М. Абдуєва<sup>1</sup>, Е. П. Каменська<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

<sup>2</sup> Центральна клінічна лікарня «Укрзалізниці», м. Харків, Україна

Проблематика статті пов'язана з питанням правомірності встановлення в Україні таких діагнозів, як нейроциркуляторна дистонія та вегето-судинна дистонія, враховуючи існуючі суперечності між МКБ-10 та вітчизняним медичним законодавством. Також піднімається питання несприятливі наслідки для професійного прогнозу робітників-залізничників при встановленні діагнозу соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи серця порівняно з діагнозом вегето-судинної дистонії, при тому, що вони є різними назвами одного й того ж синдромокомплексу. Робиться висновок про те, що в Україні необхідно встановити єдиний підхід до номенклатури та діагностики соматизованих проявів дисфункції вегетативної нервової системи.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** вегето-судинна дистонія, соматоформна вегетативна дисфункція

### VEGETATIVE-VASCULAR DYSTONIA OR SOMATOFORM AUTONOMIC DYSFUNCTION OF THE HEART?

*F. M. Abduyeva<sup>1</sup>, E. P. Kamenskaya<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

<sup>2</sup> Central Clinical Hospital «Ukrzaliznytsya», Kharkov, Ukraine

The paper deals with the issue of the eligibility in Ukraine of such diagnoses as neurocirculatory dystonia and vegetative-vascular dystonia, taking into account the discrepancy between the ICD-10 and national health legislation. Also the issue is raised about negative impact on professional prognosis of railway-workers of the diagnosis of somatoform autonomic dysfunction of the heart, instead of vegetative-vascular dystonia, despite the fact that in practice they serve as different names of the same syndrome. The conclusion is made

© Абдуєва Ф. М., Каменська Е. П., 2012

about necessity to establish in Ukraine a common approach to nomenclature and diagnostics of somatic manifestations of autonomic nervous system dysfunction.

**KEY WORDS:** vegetative-vascular dystonia, somatoform autonomic dysfunction of the heart

Понятия соматоформной вегетативной дисфункции (СВД), как и нейроциркуляторной дистонии (НЦД), изначально возникли в связи с проблемами военной медицины. Предтечей СВД был «синдром раздраженного сердца» (синонимы «невроз сердца», «солдатское сердце», «нейроциркуляторная астения»), описанный в США в конце 19 века у молодых солдат. Термин НЦД ввел академик Н. Н.Савицкий в 1952 г., выполняя социальный заказ Центрального военно-медицинского Управления Министерства обороны СССР, так как после Великой Отечественной войны при медицинском освидетельствовании призывников врачи все чаще стали выявлять лиц с колебаниями артериального давления и болями в сердце и потребовалось отличать эти изменения от органических заболеваний сердечно-сосудистой системы, прежде всего от гипертонической болезни и ишемической болезни сердца [1].

В Украине по-прежнему параллельно выставляются диагнозы НЦД, вегето-сосудистой дистонии (ВСД) и СВД, несмотря на то, что они отражают одно и то же состояние. В связи с этим, в данной статье на примере клинического случая рассматривается вопрос правомочности постановки диагнозов НЦД и ВСД и отдельные причины, обуславливающие более редкую диагностику СВД по сравнению НЦД и ВСД.

## ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациентка С., 49 лет, служащая на железной дороге, работа связана с обеспечением безопасности движения поездов, была направлена в отделение кардиологии после прохождения регулярного мед. осмотра в связи с впервые выявленной частой желудочковой экстрасистолией. При поступлении жалобы на першение в горле и сухой кашель, которые появились за неделю до госпитализации. При активном опросе по органам и системам пациентка рассказала о бессоннице в течение нескольких месяцев, которую она объясняет сильным эмоциональным стрессом, вызванным семейными обстоятельствами. Какие-либо жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы пациентка отрицает, что возможно является диссимуляцией, так как она очень беспокоилась о том, чтобы не потерять ра-

боту. Во время опроса и осмотра отмечались признаки беспокойства и эмоциональной лабильности. В анамнезе жизни отмечались частые обострения хронического тонзиллита (около 5 в год). Какие-либо сердечно-сосудистые и другие соматические заболевания, указания на аллергию и вредные привычки в анамнезе отсутствовали.

Объективно при поступлении: АД 110/80 мм рт. ст., ЧСС 74 уд./мин., частота дыхания 17 в мин., температура тела 36.6 °С. Щитовидная железа не увеличена. В легких дыхание везикулярное. Перкуторные границы сердечной тупости в норме. При аускультации сердца тоны ясные, аритмичные вследствие экстрасистолии; шумы не выслушивались. По данным лабораторного обследования анализы крови и мочи без отклонений. На ЭКГ на фоне синусового ритма с частотой 75 уд./мин. регистрировались монотопные, мономорфные желудочковые экстрасистолы. По результатам велоэргометрии клинических либо ЭКГ признаков ишемии не выявлено. По данным эхокардиографии не выявлено никаких органических и функциональных поражений миокарда и клапанного аппарата обоих желудочков. По данным холтеровского мониторирования выявлены частые моноформные, монотопные желудочковые экстрасистолы — всего 1582 за весь период наблюдения и до 224 в час, а также 14 кратковременных эпизодов бигеминий.

Пациентка консультирована психиатром, установлен диагноз вегето-сосудистой дистонии, в качестве лечения назначена групповая психотерапия. Также больная консультирована отоларингологом, который диагностировал обострение острого тонзиллита, назначена санация горла раствором Givalex.

На основании жалоб, анамнеза и клинико-инструментальных данных был выставлен диагноз нейроциркуляторной дистонии по кардиальному типу, желудочковой экстрасистолии.

В качестве терапии были назначены релаксил 1 капс. 2 р./сут., диазепам (сибазон) в суточной дозе 7,5 мг per os (2,5 мг утром и 5 мг вечером). Изначально для подавления симпатикотонии был назначен кориол 3,125 2 р./сут., однако через 2 дня он был отменен из-за гипотензии и головной боли. Через 5 дней терапии самочувствие пациентки



значительно улучшилось, беспокойство и бессонница исчезли. Данные повторного холтеровского мониторинга выявили полную нормализацию сердечного ритма, было зарегистрировано всего 5 монотропных желудочковых экстрасистол за весь период регистрации.

## **ОБСУЖДЕНИЕ**

В Украине, как и в других бывших советских республиках, функциональные расстройства сердечно-сосудистой системы, вызванные дисфункцией вегетативной нервной системы по-прежнему диагностируются как ВСД или НЦД, несмотря на отсутствие таких диагнозов в МКБ-10.

В Российской Федерации, однако, по этому поводу существует официальное разъяснение Минздрава по использованию МКБ-10 в практике медицины: «Диагнозы «Нейроциркуляторная дистония» и «Вегето-сосудистая дистония» не определены в МКБ-10 как самостоятельные нозологические единицы и, соответственно, не имеют в МКБ статистического кода. Вегетативные расстройства, проявляющиеся в нарушении регуляции сердечно-сосудистой, дыхательной и других систем организма могут быть составной частью ряда болезненных состояний: гипертонической болезни, эндокринных нарушений, хронической ишемической болезни сердца и т. д. В этом случае статистическому учету подлежит основное заболевание, которое кодируется соответствующей рубрикой МКБ-10. В том случае, если диагнозы «Нейроциркуляторная дистония» и «Вегето-сосудистая дистония» ставятся пациентам на основе симптомокомплекса, характерного для соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы (F45.3), необходима консультация психиатра (психоневролога) для постановки соответствующего уточненного диагноза. При невозможности такой консультации для кодирования вышеуказанного симптомокомплекса следует использовать код R45.8 «Другие симптомы и признаки, относящиеся к эмоциональному состоянию» (рубрика R45 «Симптомы и признаки, относящиеся к эмоциональному состоянию») [2].

Позиция главного психотерапевта МЗ Украины Б. В. Михайлова также созвучна вышеприведенным разъяснениям МОЗ РФ. Он указывает на проблему правомочности постановки данных диагнозов в современной клинической практике: «Чтобы избежать противоречий между продолжением существующей практики и необходимостью удержания медицинского пространства

Украины в рамках международных стандартов медицинской помощи, в общесоматической сети стала массовой практика обозначения диагнозов НЦД и ВСД шифром F 45.3, т. е. как «соматоформная вегетативная дисфункция», в главе V — «Расстройства психики и поведения». Ссылки на то, что НЦД входит в шифр F 45.3, свидетельствуют не о том, что «диагноз НЦД имеет право на жизнь», а о том, что с момента принятия МКБ-10 такой диагноз не существует. Следует также учитывать, что согласно Закону Украины «О психиатрической помощи» от 22.02.2000 г. № 1489-III диагноз психического расстройства может устанавливать только врач-психиатр» [3].

Однако, в Украине утвержден приказ МОЗ № 487 от 17.08.2007 г. «Надання медичної допомоги хворим на вегетосудинну дистонію». Согласно последнему, постановка диагноза ВСД правомочна и кодируется по МКБ 10 кодом G90. ВСД определяется как «полиэтиологическое заболевание с клиническими проявлениями, обусловленными несбалансированностью функций симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, которые проявляются разнообразной перманентной и пароксизмальной симптоматикой, особенно при физической и эмоциональной нагрузке, нестойкостью пульса, артериального давления, повышением температуры тела, цефалгиями, кардиалгиями, эмоциональной лабильностью, ортостатическими реакциями, паническими расстройствами» [4].

Несмотря на все противоречия, диагнозы НЦД и ВСД по-прежнему широко используются терапевтами, кардиологами и невропатологами, так как синдромальные диагнозы «удобны» с точки зрения минимального времени, затрачиваемого на диагностический поиск конкретных причин. Другими факторами служат медленная перестройка традиционно сложившегося клинического мышления в отношении данной патологии и отсутствие необходимости привлекать психиатра.

Последний фактор имеет существенное значение для отдельных категорий пациентов, например, тех, чья работа связана с обеспечением безопасности движения, как в данном случае. У пациентов с установленным «психиатрическим» диагнозом могут возникнуть проблемы с возвратом к столь ответственному труду. Так, согласно приказу № 240 от 29.04.2010 г. Министерства транспорта и связи Украины, регламентирующего перечень медицинских противопоказаний при приеме на работу и к

возвращению к труду работающих на железной дороге, диагноз СВД является противопоказанием к возвращению к труду всех групп работающих (I-VIII) и противопоказанием к приему на работу. В то время как «умеренно выраженные расстройства вегетативной нервной системы» являются противопоказанием для возвращения к труду только работников I-II групп. При этом прием на работу на железную дорогу или в метрополитен новых сотрудников с умеренно выраженным ВСД является противопоказанием [5].

В складывающейся ситуации очевидно, что диагнозы ВСД и НЦД будут гораздо чаще диагностироваться в профильных медицинских учреждениях железной дороги, чем диагноз соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы, так как являясь разными названиями одного и того же синдрома, они, тем не менее,

имеют разное значение для профессионального прогноза лиц, связанных с работой на железнодорожном транспорте и особенно отвечающих за безопасность движения поездов.

## ВЫВОДЫ

1. В Украине необходимо выработать единый подход к номенклатуре и диагностике соматизированных проявлений дисфункции вегетативной нервной системы.

2. Необходимо рассмотреть возможность внесения изменений в приказы, регулирующие профессиональную пригодность, о допуске к труду при установлении диагноза СВД всех групп работающих.

3. Оптимальное сотрудничество между кардиологами и психиатрами имеет важное значение для диагностики и лечения соматоформных дисфункций вегетативной нервной системы сердца.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Куликов А. М. От невроза сердца к соматоформной вегетативной дисфункции: эволюция представления / А. М. Куликов // Российский семейный врач. — 1999. — № 4. — С. 23—28.
2. Информационно-методическое письмо: использование международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (МКБ-10) в практике отечественной медицины. — Минздрав РФ, 2002.
3. Михайлов Б. В. Соматоформные расстройства / Б. В. Михайлов // Здоровье Украины. — 2007. — № 6/1. — С. 27, 54—55.
4. Наказ МОЗ України № 487 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Неврологія» від 17.08.2007 р.
5. Наказ Міністерства транспорту та зв'язку України № 240 «Про затвердження порядку проведення медичних оглядів працівників певних категорій залізничного транспорту, метрополітенів та підприємств міжгалузевого промислового залізничного транспорту України» від 29.04.2010 р.

УДК: 616.12-008.331.4/.1+616.13.002-004.6

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ИЗОЛИРОВАННОЙ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ГИПЕР- И ГИПОТЕНЗИИ

*В. А. Стрихар, А. Н. Фомич, Н. И. Яблунчанский*

Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина

На примере клинического случая рассматривается значимость правильного диагностирования и лечения изолированной диастолической артериальной гипер- и гипотензии на фоне симпатического дистресса и атеросклероза сосудов. В диагностике ведущими методами были исследование липидного спектра крови, вариабельности сердечного ритма (ВСР), холтеровское мониторирование артериального давления (АД) и электрокардиограммы (ЭКГ). В лечении значимую роль сыграл биофидбек с метрономизированным дыханием при параллельном использовании аторвастатина и циннаризина в качестве медикаментозной терапии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** изолированная диастолическая гипер- и гипотензия, симпатический дистресс, атеросклероз

## **КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ІЗОЛЬОВАНОЇ ДІАСТОЛІЧНОЇ ГІПЕР- ТА ГІПОТЕНЗІЇ**

**В. А. Стріхар, Г. М. Фомич, М. І. Яблчанський**

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

---

На прикладі клінічного випадку розглядається значимість правильного діагностування та лікування ізольованої діастолічної гіпер- та гіпотензії на фоні симпатичного дистресу та атеросклерозу судин. У діагностиці провідними методами були дослідження ліпідного спектру крові, варіабельності серцевого ритму, холтерівське моніторування артеріального тиску та електрокардіограми. У лікуванні вагому роль відіграв біофідбек з метрономінізованим диханням при паралельному використанні аторвастатину та цинаризину у якості медикаментозної терапії.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** ізольована діастолічна гіпер- та гіпотензія, симпатичний дистрес, атеросклероз

## **AN EXAMPLE OF THE CLINICAL CASE OF ISOLATED DIASTOLIC ARTERIAL HYPER- AND HYPOTENSION**

**V. A. Strikhar, A. N. Fomich, N. I. Yabluchansky**

V. N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

---

An example of the clinical case demonstrates a significance of the correct diagnosis and treatment of isolated diastolic arterial hyper-and hypotension in patient with sympathetic distress and atherosclerosis. Research methods comprised lipid profile, heart rate variability, blood pressure monitoring and Holter ECG. The crucial role in the treatment of the patient belonged to biofeedback and medical therapy with atorvastatin and cinnarizine.

**KEY WORDS:** isolated diastolic arterial hyper-and hypotension, sympathetic distress, atherosclerosis

Изолированная диастолическая артериальная гипертензия (АГ) («гипертензия сопротивления») обусловлена повышением общего периферического сопротивления кровотоку. При ней систолическое артериальное давление (САД) находится в физиологическом диапазоне, тогда как диастолическое (ДАД) характеризуется повышением до 90 и более мм рт. ст. [1]. На нее приходится около четверти пациентов с АГ [2].

При изолированной диастолической артериальной гипотензии САД также находится в физиологическом диапазоне, но ДАД составляет 60 и менее мм рт. ст. [3].

К ведущим причинам возникновения изолированных диастолических артериальных гипертензий и гипотензий относятся нарушения автономной нервной и гуморальной регуляции, атеросклероз, избыточная масса, др. [2, 4, 5].

Низкое и высокое ДАД является фактором риска острых коронарных и мозговых событий, синкопальных состояний, внезапной смерти, и требует тщательного подхода в диагностике и лечении [3, 6–9].

Сочетание изолированных диастолических артериальных гипертензий и гипотензий является важной терапевтической задачей, поскольку лечение одной из составляющих может усугубить другую [3, 10].

На примере клинического случая мы поставили задачу осветить значимость пра-

вильного диагностирования и лечения таких сочетанных сосудистых нарушений, как изолированная диастолическая артериальная гипер- и гипотензия.

### **Пациент**

Мужчина, 79 лет, пенсионер, житель города.

### **Жалобы**

Предъявляет жалобы на головную боль в затылочной области и давящие боли в глазах по утрам, шум в голове, шаткость при ходьбе, общую слабость, плохой сон, субъективно связанные пациентом с эпизодами понижения АД.

### **Анамнез заболевания**

Считает себя больным около 10 лет, когда впервые появились вышеперечисленные жалобы. Неоднократно лечился стационарно по поводу ИБС, диффузного кардиосклероза, мягкой АГ II стадии. Последнее стационарное лечение в 2008 г. Тогда же проведена компьютерная томография головного мозга, патологии не выявлено. Проводилось лечение метаболическими препаратами, не приносившее положительных результатов.

В последние месяцы отмечает ухудшение самочувствия: усилились головные боли, головокружения, шаткость при ходьбе, шум в голове на фоне снижения АД. Обратился

за консультацією на кафедрі внутрішньої медицини Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна.

#### Анамнез життя

Рос і розвивався в нормальних умовах. В нинішнє час на пенсії.

Соблюдає дієту: харчування включає споживання великої кількості фруктів і овочів. Щодня займається фізичними вправами (гімнастика, прогулянки в інтенсивному темпі  $\geq 2$  ч./д.).

Остеохондроз грудного відділу хребта з 1980 р.

Туберкульоз, малярія, вірусний гепатит, венерическі захворювання і СПІД отрицає.

Переніс три операції: холецистектомія (1998 р.), апендектомія (1982 р.), аденомактомія (2008 р.).

Наследственный і алергологічний анамнез не отягощені. Не курить. Алкоголем не зловживає: в перерахунок на вміст чистого спирта не перевищує меж норми (12 г/сутки) (ВНО).

#### Данні об'єктивного дослідження

Загальне стан задовільне. Свідомість ясне. Правильного телоскладу, вага 94 кг, висота 182 см, ІМТ = 28,4 кг/м<sup>2</sup>, обхват талії 115 см.

Умерений ціаноз губ. Язик чистий, вологий. Волоси сірі з 40 років. Шкіра звичайного забарвлення, є окремі ксантоми в області скул.

Дихання помірно глибоке, ритмічне, з частотою 13 разів на хвилину. Тип дихання грудного. Пальпація грудної клітки безболісна. Межі обох легких в межах норми. Перкуторно — яскравий легочний звук. Аускультативно: дихання везикулярне,

доповнених шумів немає.

Межі відносної і абсолютної серцевої тупости в межах норми. Діяльність серця ритмічна, тони приглушені, над аортою систолічний шум. ЧСС — 64 уд./хв., АД — 130/90 мм рт. ст. Живіт м'який, безболісний. Печінка у краю реберної дуги. Периферическі набутки відсутні.

Пулсація на тильній стороні стоп задовільна.

Паравертебральні точки безболісні.

#### Данні лабораторних методів дослідження

*Загальний аналіз сечі і крові:* в межах норми.

*Біохімічний аналіз крові* (мочевина, креатинін, мочевина): в межах норми.

*Ліпідний спектр крові* показує сімейну комбіновану дисліпідемію, тип 2а по Фредріксену (рис. 1).

*Коагулограма:* в межах норми.

#### Данні інструментальних методів дослідження

На ЕКГ в базальних умовах: ритм синусовий, правильний, горизонтальна позиція серця, ЧСС 63 уд./хв. (рис. 2).

*Дослідження варіабельності серцевого ритму* (ВСР) в кліностазі показує низьку загальну потужність спектра (ТР) і виражене переобладання симпатическої регуляції (LF) на фоні різкого зниження парасимпатическої (HF). При активному ортостазі спостерігається неправильна реакція показувачів ВСР в формі різкого зменшення ТР ВСР (на 46 %), вираженого зниження LF (на 34 %) при відсутності реакції на ортостаз HF (рис. 3).

■ показувачі ліпідного спектра крові (07.09.2010)

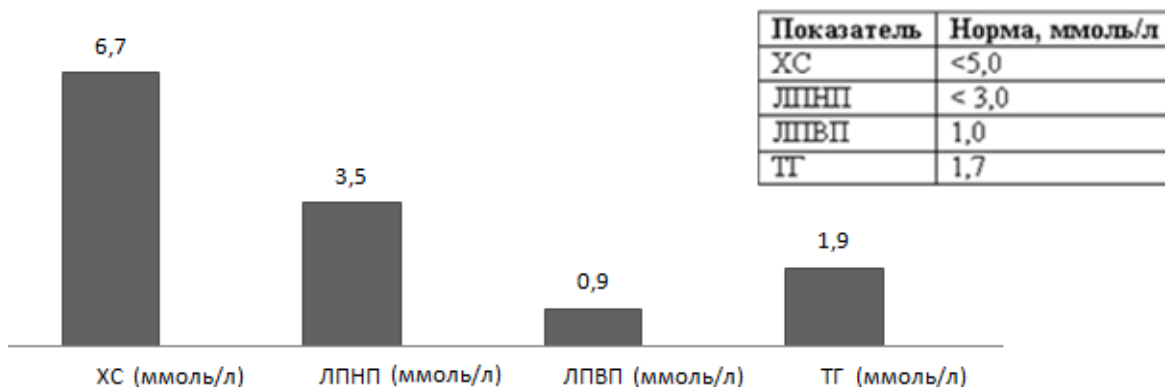


Рис. 1. Ліпідний спектр

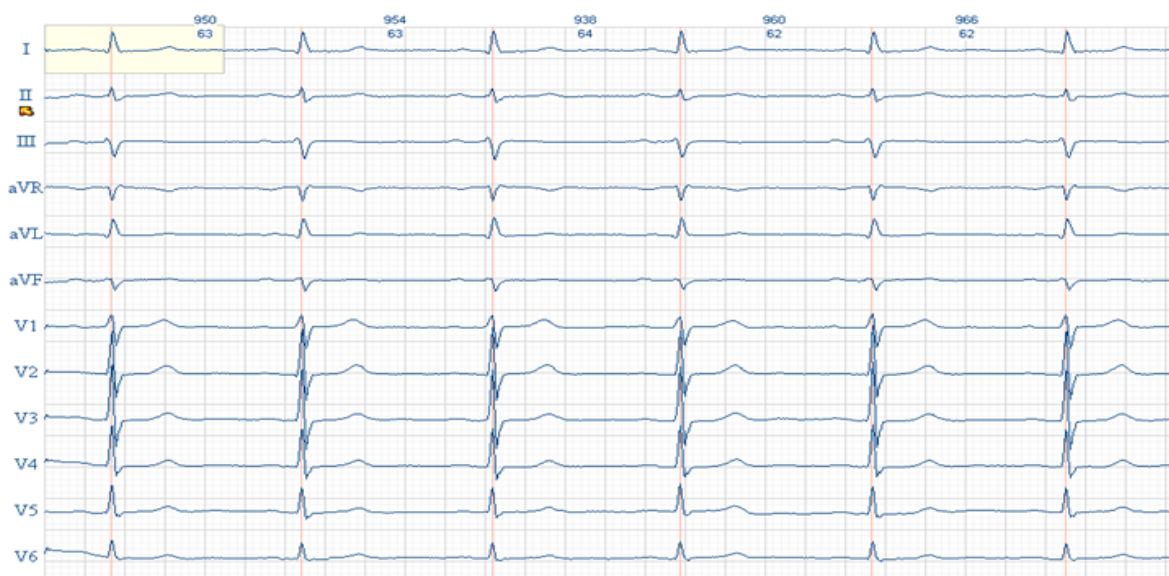


Рис. 2. ЭКГ

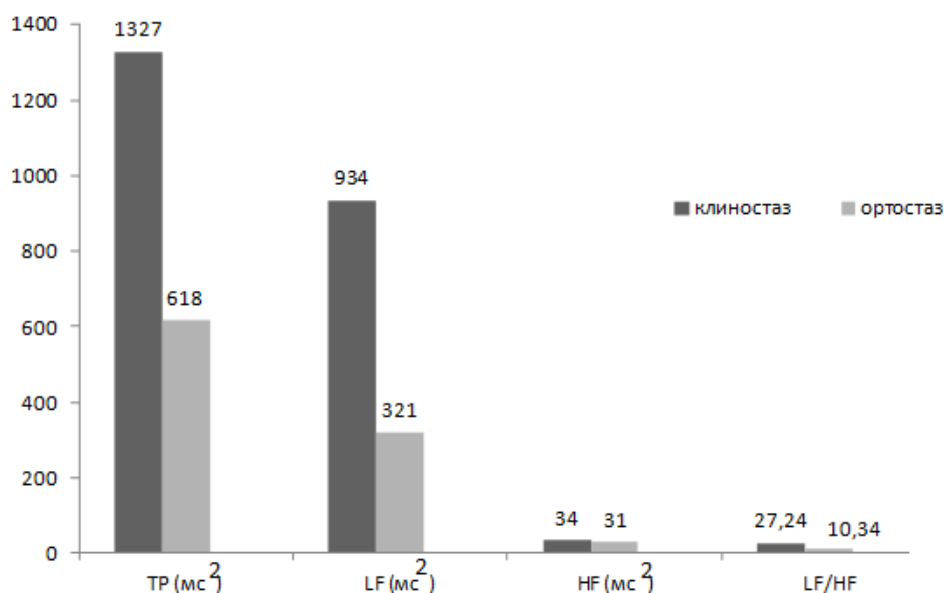


Рис. 3. Реакция ВСР на активный ортостаз

#### Холтеровское мониторирование ЭКГ

Средние значения ЧСС в пределах нормы (74 уд/мин — днем и 68 уд/мин — во время сна). Всего зарегистрировано 38 эпизодов тахикардий общей продолжительностью 2 ч. 8 мин. 10 с. Все эпизоды тахикардий является адекватным ответом на физический и эмоциональный стресс и регистрируются только в период бодрствования. Максимальная ЧСС 103 уд./мин. во время физической активности. ЦИ: 1,09 — напряженный (рис. 4).

За период наблюдения на фоне синусо-

вого ритма зарегистрировано за сутки 65 наджелудочковых ЭС, не более 6 в час. Ишемических изменений S-T за время наблюдения не выявлено.

Заключение: пограничные среднедневная и средненочная ЧСС с пониженной циркадианной вариабельностью. Нефатальные нарушения ритма: наличие одиночных наджелудочковых экстрасистол. Нормальные частотоадаптивные реакции на физический и эмоциональный стресс, резкое преобладание симпатических влияний.

Общая характеристика ритма			
Продолжительность записи	23 час 0 мин 12 сек	Средняя ЧСС	72 уд/мин
Количество проанализированных сокращений	100108	Днём	74 уд/мин
Максимальная ЧСС	103 уд/мин, в 22:10:55	Ночью	68 уд/мин
Минимальная ЧСС	52 уд/мин, в 06:06:45	Циркадный индекс	1.09
События пациента	1		

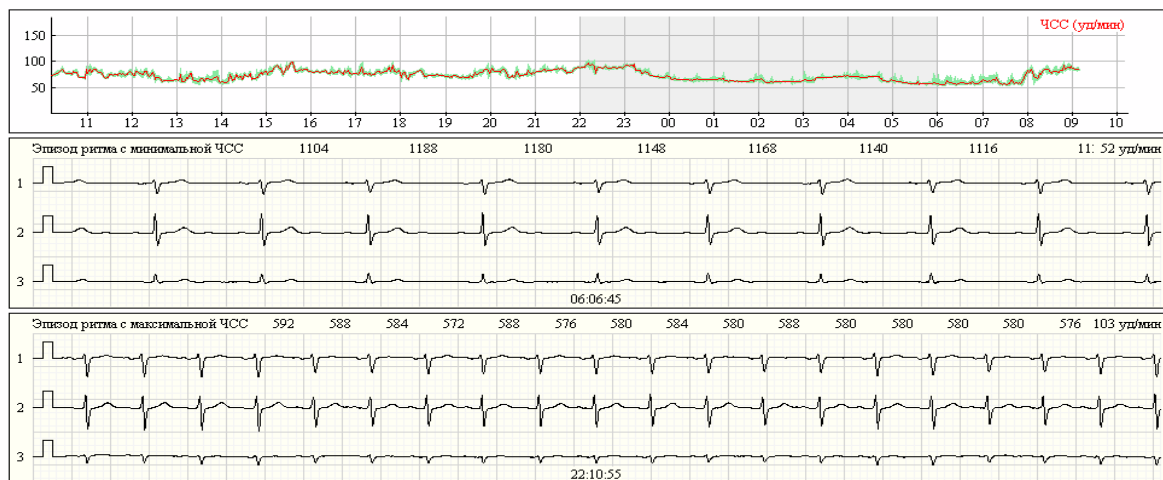


Рис. 4. Холтеровское мониторирование ЭКГ. Общая характеристика ритма

#### Холтеровское мониторирование АД

Среднесуточное АД 116/74 мм рт. ст. Среднее АД в период бодрствования 124/81 мм рт. ст. Среднее АД в период сна — 108/67 мм рт. ст. Степень снижения АД в ночные часы: САД — 13,1 %, ДАД — 17,4 % (суточная кривая типа «Dipper» («диппер») 10–20 % — физиологическая реакция). Максимальное САД — 139 мм рт. ст., ДАД — 104 мм рт. ст. (выше границ нормы трижды за период мониторирования). Минимальное САД — 95 мм рт. ст., ДАД — 55 мм рт. ст. (наблюдается стойкое понижение ДАД < 60 мм рт. ст. в период сна).

#### Ведущие клинические синдромы

- Семейная комбинированная дислипидемия IIb фенотип по Фредриксону.
- Симпатический дистресс с низким циркадианным индексом ЧСС.
- Эпизоды изолированной диастолической артериальной гипер- и гипотензии.
- Одиночные наджелудочковые экстрасистолы.
- Избыточная масса тела.

#### Заключительный диагноз (диагноз больного)

*Основное заболевание:* общий атеросклероз II ст, семейная комбинированная дислипидемия IIb фенотип, симпатический дистресс с низким циркадианным индексом ЧСС, изолированной диастолической артериальной гипер- и гипотензией, одиночные наджелудочковые экстрасистолы, СН I ст., I ФК.

*Сопутствующее состояние:* Избыточная

масса тела, остеохондроз грудного отдела позвоночника (ремиссия).

#### Врачебные рекомендации

##### Добследование пациента:

- ЭХО-КГ.
- Рентген грудного и шейного отдела позвоночника.

##### Дополнительные рекомендации по модификации образа жизни:

- Ритмическая дыхательная гимнастика (3 раза в день по 3–5 минут глубокие ритмичные вдохи для раздражения ядер *nervus vagus*, расположенных поблизости с центром дыхания) или биофидбек с метрономизированным дыханием.
- Комплекс физических упражнений для укрепления мышечного каркаса грудного отдела позвоночника (профилактика обострения остеохондроза).

##### Медикаментозная терапия:

- Аторвастатин (Atorvastatin) — 20 мг 1 раз в день перед сном в течение 1 месяца, затем переход на 10 мг — длительно под контролем липидного спектра крови.
- Циннаризин (Cinnarizine) — по 25 мг 2 раза в день после еды (снижает тонус симпатической нервной системы).
- Ацетилсалициловая кислота — 75 мг 1 раз в день после еды.
- При резком ухудшении самочувствия с учащением приступов диастолической артериальной гипотензии гутрон (Midodrine) — капли 1 % по 3 капли 1 раз в день (утром при просыпании).

## Результаты терапии

### Спустя 1 месяц

Пациент жалоб не предъявляет, отмечает улучшение самочувствия, полноценный сон.

Объективно состояние удовлетворительное, сознание ясное. Дыхание умеренной глубины, ритмичное, с частотой 15 раз в минуту. Деятельность сердца ритмичная, тоны приглушены, над аортой систолический шум. ЧСС — 65 уд./мин., АД — 125/85 мм рт. ст. Остальные системы и органы в пределах нормы.

ВСР в клиностазе: снижение TP в пределах ошибки измерений и вычислений, снижение LF на 28 % и увеличение HF на 32 % с изменением симпато-вагального баланса в сторону физиологической возрастной нормы.

В активном ортостазе восстановление физиологического ответа HF при сохранении обратного LF. Положительная реакция симпато-вагального баланса (рис. 5).

Нормализация показателей липидного спектра (рис. 6) и снижение ИМТ (26,9 кг/м<sup>2</sup> против 28,4 кг/м<sup>2</sup>).

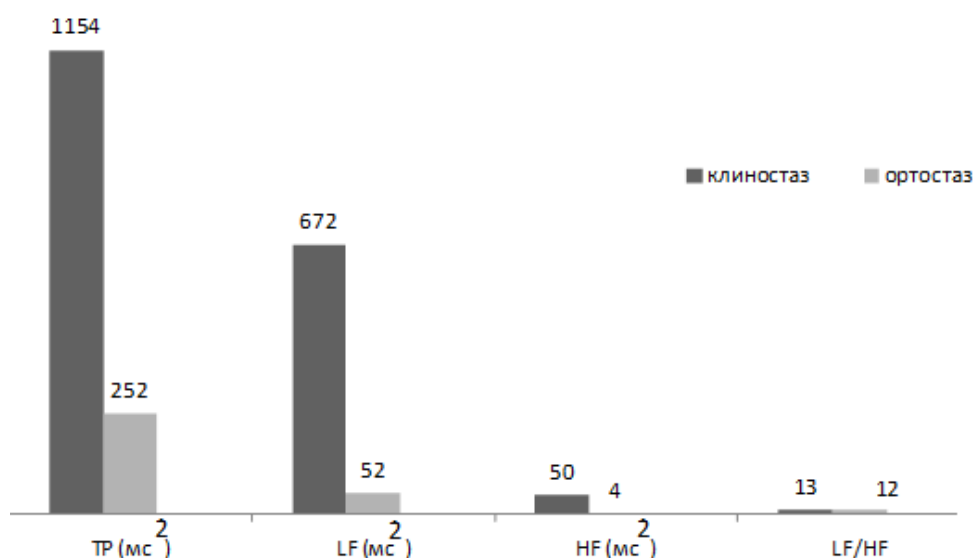


Рис. 5. Реакция ВСР на активный ортостаз через месяц

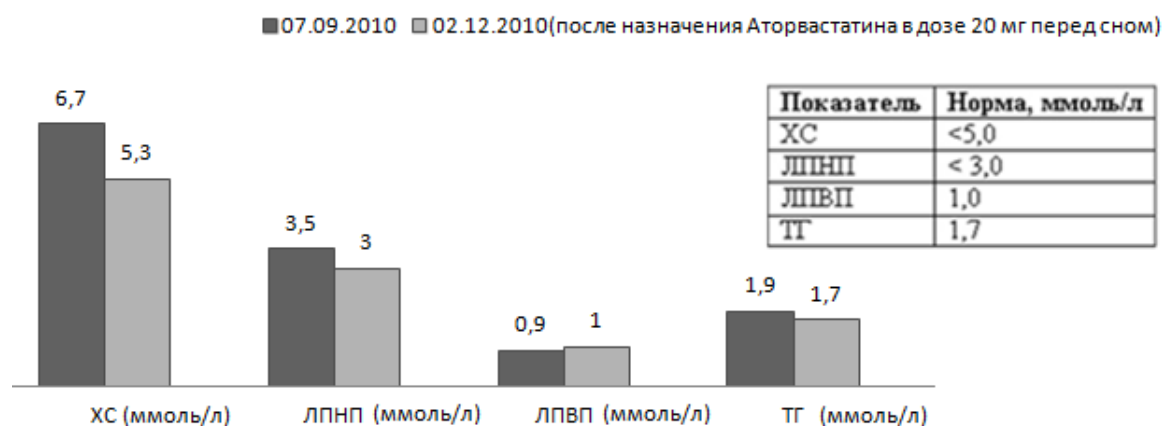


Рис. 6. Изменения показателей липидного спектра через 3 месяца от начала терапии

### Спустя 3 месяца

Стойкая положительная динамика в субъективных ощущениях и объективных данных. Гутрон не употребляем.

## ВЫВОДЫ

Клинический случай интересен тем, что пациенту, который обращался много лет за помощью в различные клиники, не был по-

ставлен правильный диагноз, исходя из этого, терапия не приносила положительных результатов.

Нашей задачей была постановка правильного диагноза, который в дальнейшем определил тактику лечения.

Случай интересен описанием сочетания изолированной диастолической артериальной гипертензии и гипотензии, и их связью с симпатическим дистрессом на фоне атеро-

склеротического поражения сосудов, избыточной массы тела и остеохондроза шейно-грудного отдела позвоночника.

Мы пользовались стандартными методами обследования, делая нестандартные выводы, но, в значительной мере, обращаясь к стандартной терапии (аторвастатин, ацетилсалициловая кислота) в дополнении с ритмической дыхательной гимнастикой и циннаризином, держа про запас гутрон.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Alvarez P. A. Leflunomide-Induced Pulmonary Hypertension in a Young Woman with Rheumatoid Arthritis : A Case Report / P. A. Alvarez, A. K. Saad, S. Fligel, [et al.] // *Cardiovascular toxicology*. — 2012. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа до ресурсу : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22270725>.
2. Frohlich E. D., Susic D. Blood pressure, large arteries and atherosclerosis / E. D. Frohlich, D. Susic // *Adv. Cardiol.* — 2007. — № 44. — P. 117—124.
3. Guichard J. L. Isolated diastolic hypotension and incident heart failure in older adults / J. L. Guichard, R. V. Desai, G. C. Fonarow, [et al.] // *J. Hypertension*. — 2011. — № 58 (5). — P. 895—901.
4. Chirinos J. A. Body mass index and hypertension hemodynamic subtypes in the adult US population / J. A. Chirinos, S. S. Franklin, R. R. Townsend, [et al.] // *Arch. Intern. Med.* — 2009. — № 169 (6). — P. 580—586.
5. Bernini P. The cardiovascular risk of healthy individuals studied by NMR metabonomics of plasma samples / P. Bernini, I. Bertini, C. Luchinat, [et al.] // *J. Proteome. Res.* — 2011. — № 10 (11). — P. 4983—4992.
6. Judd E., Calhoun D. A. Hypertension and orthostatic hypotension in older patients / E. Judd, D. A. Calhoun // *J. Hypertens.* — 2012. — № 30 (1). — P. 38—39.
7. Carter B. L. The Role of the Pharmacist, Nurse, and Teamwork in Hypertension Therapy / B. L. Carter, H. B. Bosworth, B. B. Green // *J. Clin. Hypertens (Greenwich)*. — 2012. — № 14 (1). — P. 51—65.
8. Pavlovic K. Low arterial pressure on admission as a predictor of mortality in operated patients with type A aortic dissection / K. Pavlovic, N. Cemerlic-Adjic, A. Jovelic, [et al.] // *Vojnosanit.Pregl.* — 2011. — № 68 (5). — P. 410—416.
9. Franklin S. S. Blood pressure categories, hypertensive subtypes, and the metabolic syndrome / S. S. Franklin, M. G. Barboza, J. R. Pio, [et al.] // *J. Hypertens.* — 2006. — № 24 (10). — P. 2009—2016.
10. Moretti R. Risk factors for vascular dementia : hypotension as a key point / R. Moretti, P. Torre, R. M. Antonello, [et al.] // *Vasc. Health Risk Manag.* — 2008. — № 4 (2). — P. 395—402.



*Наукове видання*

# Вісник

Харківського національного університету  
імені В. Н. Каразіна

№ 998  
серія «МЕДИЦИНА»  
Випуск 23

Збірник наукових праць

українською, російською, англійською мовами

Комп'ютерне верстання *Федоренко Н. О.*  
Технічний редактор *Лисенко Н. В.*

Підп. до друку 20.04.2012 р. Формат 60×84/8  
Папір офсетний. Друк ризографічний.  
Ум. друк. арк. 10,33. Обл.-вид. арк. 12,01.  
Тираж 100 пр. Ціна договірна

---

61022, м. Харків, майдан Свободи, 4  
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

---

Надруковано ХНУ імені В. Н. Каразіна  
Видавництво  
61022, м. Харків, пл. Свободи, 4  
Тел.: 705-24-32

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 3367 від 13.01.09 р.