

# Клінічна медицина

УДК 616.127-005.8-06:616]:616.15(477)

*Т.М. Амеліна, О.С. Полянська, В.К. Ташук*

## РЕЄСТР ІНФАРКТУ МІОКАРДА МАЛИХ МІСТ УКРАЇНИ: ВПЛИВ ПРОТЕЇНАЗО-ІНГІБІТОРНИХ ЗРУШЕНЬ НА ПРОГНОЗ РОЗВИТКУ ЗАХВОРЮВАННЯ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Досліджено активність процесів протеолізу та фібринолізу у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень. Отримані дані внесено до реєстру хворих на інфаркт міокарда малих міст України. Встановлено, що

наявність супутньої патології викликає значні зрушення в діяльності протеолітичної та фібринолітичної систем.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, реєстр інфаркту міокарда, протеоліз, фібриноліз.

**Вступ.** Значним здобутком сучасної медицини є тенденція до зменшення питомої ваги ішемічної хвороби серця (ІХС) у структурі захворюваності та смертності населення розвинених країн світу. Цьому сприяв аналіз результатів низки реєстрів та спланованих епідеміологічних досліджень, серед яких еталоном є Фремінгемське дослідження [7]. Створення відповідного реєстру інфаркту міокарда (ІМ) відбувається й в Україні, однак, слід зазначити, що зазвичай враховуються бази даних провідних наукових центрів країни, а показники малих міст та сільського населення залишаються поза увагою науковців.

Поєднаний перебіг хронічних захворювань у людини є однією зі складних сучасних проблем клінічної медицини. Найбільш часто спостерігається поєднання захворювань органів дихання та серцево-судинної системи, зокрема ІХС і хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), адже вони дебютують в одному віці, мають спільні доведені чинники ризику, низку схожих патофізіологічних механізмів, зокрема реологічні зміни крові [4]. Порушення реологічних властивостей крові призводять до виникнення розладів мікроциркуляції в легенях, мікротромбоутворення, підвищення легенево-артеріального опору, формування хронічного легеневого серця та його декомпенсації в даній категорії пацієнтів. Дослідниками доведено, що гіперагрегація тромбоцитів реалізується внаслідок ендотеліальної дисфункції, що значно виражена в пацієнтів як із ХОЗЛ, так і особливо при поєднанні з ІХС. Основними факторами, що сприяють ендотеліальної дисфункції, можуть бути вплив гіпоксемії, звільнення тканинного фактора тромбопластину та колагену в результаті запального пошкодження тканини легень [5, 9].

У процесі багаторічного спостереження вдалося встановити складні стійкі взаємозумовлені функціональні зрушення в пацієнтів на ХОЗЛ при поєднанні з ІХС, які, згідно із сучасними уявленнями, свідчать про їх структурну перебудову, тобто ремоделювання дихальних шляхів і серцево-судинного русла [6, 8].

**Мета дослідження.** Встановити роль функціональних зрушень протеїназо-інгібіторної та фібринолітичної систем крові в прогресуванні ІХС при поєднанні з ХОЗЛ і врахувати отримані дані при створенні реєстру хворих на ІМ малих міст України.

**Матеріал і методи.** Для реалізації поставленої мети за допомогою сучасних біохімічних та інструментальних методів дослідження обстежено 55 хворих на хронічну ІХС. Середній вік хворих становив  $(56,1 \pm 0,76)$  років. Тривалість захворювання з моменту встановлення діагнозу становила від 1 до 6 років. Контрольну групу склали 10 практично здорових осіб відповідного віку та статі.

З метою дослідження клінічно-патогенетичних особливостей перебігу ІХС без наявності супутньої патології та в поєднанні з ХОЗЛ обстежені розподілені за групами: I група складалася з 30 хворих на ІХС; II група – 25 пацієнтів із поєднаним перебігом ІХС і ХОЗЛ. Критерії включення пацієнтів у дослідження: наявність у пацієнта верифікованої, на підставі скарг, даних анамнезу захворювання, клінічної картини, інструментальних і лабораторних методів дослідження хронічної ішемічної хвороби серця та згода на участь у дослідженні. Критерії виключення з дослідження такі: хронічна серцева недостатність III-IV функціонального класу (NYHA), наявність в анамнезі перенесеного мозкового інсульту, клінічно значущі порушення ритму та провідності серця, хронічна ниркова недостатність, цукровий діабет, системні захворювання сполучної тканини та інша соматична патологія, яка супроводжується зміною досліджуваних параметрів і здатна, таким чином, вплинути на результати дослідження.

Діагноз ІХС верифікували згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів із класифікації, діагностики та лікування кардіологічних хворих, стандартів надання допомоги кардіологічним хворим (наказ МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р.) на підставі скарг, ретельно зібраного анамнезу, результатів функціональних досліджень (перенесений інфаркт міокарда, велоерго-

метрія). Верифікацію діагнозу ХОЗЛ проводили згідно з наказом МОЗ України від 19.03.2007 р. № 128.

Оцінювали протеолітичну (за лізісом низькомолекулярних (ЛНБ) і високомолекулярних білків (ЛВБ) плазми крові) та колагенолітичну активність плазми (КАП) крові, сумарну фібринолітичну активність (СФА), її ферментативну (ФФА) та неферментативну (НФА) ланки.

Перед перевіркою статистичних гіпотез відповідно до вимог «ДОСТ 11.006-74» проведено аналіз нормальності розподілу величин у рандомізованих вибірках шляхом визначення коефіцієнтів асиметрії та ексцесу за допомогою критеріїв Уїлкі-Хана-Шапіро та Ліллієфорса за алгоритмами, що реалізовані в програмі Microsoft Excel'XP.

Для значної частини вибірок за  $p < 0,05$  встановлена відмінність розподілу величин від нормального, що характерне для результатів біомедичних досліджень. Тому  $t$ -критерію Стьюдента надавали перевагу лише в разі нормального розподілу за рівності генеральних дисперсій порівнюваних вибірок. В інших випадках для порівняння отриманих результатів використали непараметричний ранговий критерій Манна-Уїтні. Результат вважали достовірним, якщо коефіцієнт достовірності дорівнював або був меншим 0,05.

Кожен пацієнт дав письмову згоду на проведення дослідження з дотриманням основних положень GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 рр.) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р.

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Нами виявлено, що ЛНБ (табл.) є достовірно нижчим у I та II групах пацієнтів, складаючи відповідно  $3,72 \pm 0,03$  та  $3,57 \pm 0,04$  мкг азоальбуміну/мл за 1 год порівняно з групою контролю ( $p < 0,0001$ ), причому ЛНБ при супутній патології вірогідно нижчий, ніж у хворих на ІХС.

Показник ЛВБ в обох групах майже однаковий – в осіб I групи він становить  $3,84 \pm 0,03$  мкг азоказеїну/мл за 1 год, у пацієнтів II групи –

$3,8 \pm 0,05$  мкг азоказеїну/мл за 1 год та високо вірогідно нижчий групи порівняння ( $p < 0,0001$ ).

Одним із механізмів цих зрушень може бути підвищення активності низькомолекулярного глікопротеїду плазми крові  $\alpha 1$ -інгібітору протеїназ ( $\alpha 1$ -ІІ). Доведено, що вміст  $\alpha 1$ -ІІ є об'єктивним показником перебігу ІХС, адже рівень інгібітору значно підвищується в першу добу інфаркту міокарда, при нестабільній стенокардії, поступово знижуючись при сприятливій клінічній картині захворювання. Основною мішенню впливу  $\alpha 1$ -ІІ в організмі є нейтрофільна еластаза, яка розщеплює компоненти сполучної тканини: колаген, еластин, протеоглікани, білки плазми крові: фактори згортання крові, фібринолізу, компоненти комплексу, імуноглобуліни [1]. Відповідно, зростання рівня ІІ гальмує активність цього ферменту, що призводить до пригнічення фібринолізу, колагенолітичної активності. Встановлено, що ІІ інактивує еластазу, колагеназу, фактори X та IX системи згортання крові, саме цим змінам належить важлива роль у прогресуванні розладів легеневої вентиляції та серцево-судинної діяльності [2].

Рівень колагенолітичної активності плазми крові у хворих I групи складає  $0,16 \pm 0,01$  мкг азоколу/мл за 1 год, у хворих II групи -  $0,11 \pm 0,01$  мкг азоколу/мл за 1 год та вірогідно нижчий порівняно як із групою контролю, так і з I групою обстежуваних ( $p < 0,0001$ ). Значне зниження КАП у хворих на ІХС із ХОЗЛ чинить несприятливий вплив на стан серцево-судинної та дихальної систем. При прогресуванні ХОЗЛ може відбуватися деструкція хрящових пластинок бронхів та заміщення їх кістковою тканиною, що пов'язано з гіперпродукцією клітинами сполучної тканини колагену. Пригнічення лізису протеїну при поєднаній патології ІХС і ХОЗЛ, ймовірно, зумовить відкладання колагену в стінці судин і бронхів, що сприятиме ремодельованню міокарда, бронхів і судин, особливо в умовах зменшеного протеолізу.

У нормальних умовах система активації та пригнічення фібринолізу знаходяться в динамічній рівновазі. При ІХС ця рівновага порушується в бік інгібіторів фібринолізу і, насамперед, інгібітору активатора плазміногена-1. Причини підвищення інгібіторів активатора плазміногена ще до

#### Таблиця

**Показники протеїназо-інгібіторної системи крові у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні із хронічним обструктивним захворюванням легень ( $M \pm m$ )**

Показники	Контроль (n=10)	I група (n=30)	II група (n=25)
ЛНБ (мкг азоальбуміну / мл за 1 год)	$5,23 \pm 0,12$	$3,72 \pm 0,03^*$	$3,57 \pm 0,04^*/ **$
ЛВБ (мкг азоказеїну / мл за 1 год)	$5,42 \pm 0,11$	$3,84 \pm 0,03^*$	$3,80 \pm 0,05^*$
КАП (мкг азоколу / мл за 1 год)	$0,23 \pm 0,02$	$0,16 \pm 0,01^*$	$0,11 \pm 0,01^*/ **$
СФА, мл/год	$2,08 \pm 0,06$	$1,59 \pm 0,03^*$	$1,64 \pm 0,07^*$
НФА, мл/год	$1,09 \pm 0,03$	$0,78 \pm 0,01^*$	$0,84 \pm 0,03^*$
ФФА, мл/год	$0,99 \pm 0,03$	$0,81 \pm 0,02^*$	$0,81 \pm 0,04^*$

Примітка. \* – різниця вірогідна порівняно з групою контролю ( $p < 0,05$ ); \*\* – різниця вірогідна порівняно з I групою ( $p < 0,05$ )

кінця не вивчені, однак відомі дані про те, що такий стан може поєднуватися зі зниженням у крові тканинного активатора плазміногена, особливо в осіб із коронарним атеросклерозом [3].

Аналізуючи стан фібринолітичної активності плазми крові при ІХС встановлено, що вона знижується приблизно в 1,3 раза. СФА у пацієнтів I групи становить  $1,59 \pm 0,03$ , у пацієнтів II групи –  $1,64 \pm 0,07$  мл/год і є високо вірогідно нижчою групи контролю ( $p < 0,0001$ ). Зменшення сумарної фібринолітичної активності, ймовірно, слід трактувати як наслідок підвищеної активності III та зменшення нейтрофільної еластази. Виявлено, що у хворих на ІХС зменшення фібринолізу компенсується на перших етапах активацією ферментативної ланки, тоді як при поєднаному перебігу ІХС і ХОЗЛ ці зрушення усуваються за рахунок неферментативних процесів. Виснаження цього захисного механізму активує тромбоутворення, яке визначає подальший перебіг поєднаної патології.

Доведеним є факт зростання вмісту окисно модифікованих білків (ОМБ) у плазмі крові хворих на ІХС. Відомо, що протеолізу, в першу чергу, піддаються саме модифіковані пептиди. Оскільки у хворих на ІХС при поєднанні з ХОЗЛ відмічається пригнічення протеолізу, це сприяє накопиченню в крові ОМБ, відповідно – поглибленню вільнорадикальних процесів та виснаженню антирадикального захисту.

Поєднаний перебіг ІХС і ХОЗЛ призводить до зниження ЛНБ, зменшення КАП та пригнічення фібринолізу. Це викликає збільшення сполучної тканини як у стінці судин, так і в бронхах, підвищене тромбоутворення, погіршення мікроциркуляції, формування незворотної бронхообструкції, прогресування ремоделювання серця та судин, дестабілізацію ІХС та погіршення вентиляційно-перфузійних процесів.

#### Висновок

У хворих на ішемічну хворобу серця з супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень виявлено достовірне зменшення лізису низькомолекулярних протеїнів і колагенолітичної активності плазми крові, що може потенціювати ремоделювання судинної стінки.

**Перспективи подальших досліджень.** Визначення чинників розвитку ІХС та створення реєстру хворих на ІМ сприятиме підвищенню

ефективності надання медичної допомоги та розробці комплексу профілактичних заходів, спрямованих на запобігання розвитку та дестабілізації серцево-судинної патології.

#### Література

1. Взаємозв'язок між показниками ендотеліальної функції та результатами фізичного навантаження в ранній післяінфарктний період / В.О. Шумаков, Л.П. Терешкевич, І.Е. Малиновська [та ін.] // Укр. кардіол. ж. – 2011. – № 2. – С. 61-67.
2. Веремеенко К.Н. Протеолиз в норме и при патологии / К.Н. Веремеенко, О.П. Голобородько, А.И. Кизим. – К.: Здоров'я, 1988. – 200 с.
3. Краснобрига Є.М. Фібринолітичний потенціал плазми крові / Є.М. Краснобрига, О.М. Савчук, Г.Л. Волков // Мед. хімія. – 2004. – Т. 6, № 2. – С. 30-34.
4. Распутіна Л.В. Аналіз варіабельності серцевого ритму та результатів добового моніторингу артеріального тиску у хворих на хронічне захворювання легень за супутньої артеріальної гіпертензії / Л.В. Распутіна // Буковинський мед. вісник. – 2011. – Т. 15, № 1 (57). – С. 73-77.
5. Распутіна Л.В. Особливості перебігу гострого інфаркту міокарда у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / Л.В. Распутіна // Клініч. та експерим. патол. – 2011. – Т. X, № 2 (№ 36), Ч. 2. – С. 90-94.
6. Синько У.В. Динаміка показників функції зовнішнього дихання та функціональних резервів міокарда в пацієнтів з ХОЗЛ, що поєднуються з ІХС / У.В. Синько // Клініч. та експерим. патол. – 2011. – Т. X, № 2 (36), Ч. 2. – С. 120-122.
7. Целуйко В.Й. Провідні чинники, які визначають розвиток і перебіг інфаркту міокарда у сільських мешканців / В.Й. Целуйко, Л.М. Яковлева, С.О. Строкова // Сучасні пробл. мед. – 2011. – № 2. – С. 22-26.
8. Chronic heart failure: how can the family doctor put current guidelines into practice? / S. Finsterer, S. Weyerbrock, M. Basler [et al.] // MMW Fortschr. med. – 2008. – Vol. 150, № 12. – P. 29-33.
9. Chronic obstructive pulmonary disease in heart failure. Prevalence, therapeutic and prognostic implications / J. Mascarenhas, P. Lourenço, R. Lopes [et al.] // Am. Heart J. – 2008. – Vol. 155, № 3. – P. 521-526.

### РЕЕСТР ИНФАРКТА МИОКАРДА МАЛЫХ ГОРОДОВ УКРАИНЫ: ВЛИЯНИЕ ПРОТЕИНАЗО-ИНГИБИТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ НА ПРОГНОЗ РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

*Т.Н. Амелина, О.С. Полянская, В.К. Ташук*

**Резюме.** Исследовано активность процессов протеолиза и фибринолиза у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим хроническим обструктивным заболеванием легких. Полученные данные внесены в реестр больных на инфаркт миокарда малых городов Украины. Установлено, что наличие сопутствующей патологии вызывает значительные сдвиги в деятельности протеолитической и фибринолитической систем.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, реестр инфаркта миокарда, протеолиз, фибринолиз.

**A REGISTER OF MYOCARDIAL INFARCTION OF SMALL TOWNS OF UKRAINE:  
THE EFFECT OF PROTEINASE INHIBITORY DISTURBANCES  
ON THE PROGNOSIS OF DISEASE DEVELOPMENT**

*T.M. Amelina, O.S. Polians'ka, V.K. Tashchuk*

**Abstract.** The authors have studied the activity of the processes of proteolysis and fibrinolysis in patients with coronary disease with concomitant chronic obstructive lung disease. The obtained findings have been entered in the register of patients with myocardial infarction of small towns of Ukraine. It has been established that the presence of concomitant pathology causes considerable disturbances in the activity of the proteolytic and fibrinolytic systems.

**Key words:** coronary disease, registry of myocardial infarction, proteolysis, fibrinolysis.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. С.В.Білецький

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 1 (61). – P. 3-6

Надійшла до редакції 3.10.2011 року

© Т.М. Амеліна, О.С. Полянська, В.К. Ташук, 2012

УДК 616.12-008.331.1-092:611-018.26:612.015.32

*О.М. Біловол, В.В. Школьник, Є.О. Болокадзе*

**ГОРМОНАЛЬНИЙ ДИСБАЛАНС ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ ТА  
КАРДИОГЕМОДИНАМІЧНІ ЗМІНИ НА ТЛІ ПОРУШЕНЬ  
ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ**

Харківський національний медичний університет

**Резюме.** Вивчено рівні вісфатину, ФНП- $\alpha$  та стан кардіогемодинаміки у хворих на гіпертонічну хворобу, ускладнену цукровим діабетом 2-го типу, що сприятиме впровадженню нових підходів в оцінці тяжкості стану і можливості прогнозування подальшого прогресування порушення вуглеводного обміну та запобігання зростанню кардіоваскулярного ризику.

**Ключові слова:** вісфатин, ФНП- $\alpha$ , гіпертонічна хвороба, цукровий діабет 2-го типу.

**Вступ.** На теперішній час відмічається постійне зростання серцево-судинних захворювань, зокрема, гіпертонічної хвороби (ГХ), хронічної серцевої недостатності та цукрового діабету (ЦД) [1-4]. Відомо, що наявність ЦД 2-го типу у хворих на ГХ зумовлює високий ризик кардіоваскулярних ускладнень, а також у більшості випадків це захворювання поєднується з іншими патологічними станами серцево-судинної системи. Крім того, тривала незадовільна компенсація ЦД призводить до розвитку макросудинних ускладнень, які є причиною несприятливих подій. Результати дослідження UKPDS (the United Kingdom Prospective Diabetes Study) показали, що інтенсивний контроль глікемії достовірно знижує ризик мікросудинних ускладнень ЦД, але не викликає значимого впливу на макросудинні ускладнення і загальну смертність. Ці висновки підтверджують необхідність комплексного контролю глікемії, артеріального тиску (АТ), а також рівня ліпідів крові [5-9].

На сьогодні є всі підстави вважати, що причиною порушень у функціонуванні інсуліносекреторних клітин можуть бути саме прозапальні цитокіни та вільні жирні кислоти (ВЖК). Відомо, що секретований адипокінами фактор некрозу

пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) порушує сигнали інсуліну в м'язовій та жировій тканинах, чим сприяє її розвитку і корелює з інсулінорезистентністю (ІР) та може бути раннім маркером ЦД 2-го типу [7-9]. Нещодавно виявлений адипокін – вісфатин, що проявляє інсуліноподібний ефект та може розцінюватися як маркер запалення, недостатньо вивчений у хворих на ГХ та ЦД [10, 11].

Особливої уваги заслуговують процеси структурно-функціональної перебудови міокарда під впливом метаболічних змін, які об'єднані терміном “ремоделювання”. З огляду на це, перспективним слід вважати вивчення імунзапальних маркерів жирової тканини, кардіогемодинамічних показників, їх взаємозв'язки у хворих на ГХ із ЦД 2-го типу, що відобразатимуть кардіоваскулярний ризик. Це надасть можливість вибирати шляхи корекції та оцінювати ефективність терапевтичних заходів при цих станах [12, 13].

**Мета дослідження.** Оптимізація схем діагностики, прогнозування перебігу ГХ у поєднанні з ЦД на підставі вивчення рівня вісфатину, прозапального цитокіну ФНП- $\alpha$  у плазмі крові та показників ремоделювання міокарда.

**Матеріал і методи.** У дослідження увійшли 94 пацієнти (43 чоловіки та 51 жінка) віком

© О.М. Біловол, В.В. Школьник, Є.О. Болокадзе, 2012