

УДК 616.12-008.331.1-056.527-06:612.115.12

Л.М. Стрільчук

РІВЕНЬ ЗАГАЛЬНОГО ФІБРИНОГЕНУ ЯК ФАКТОР КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ТА ПІДВИЩЕНОЮ МАСОЮ ТІЛА

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Резюме. Хронічне системне запалення низької активності є ключовим компонентом атерогенезу, а підвищений рівень загального фібриногену виступає незалежним предиктором ішемічної хвороби серця та додатковим фактором кардіоваскулярного ризику. Нами було обстежено 53 хворих на гіпертонічну хворобу з підвищеною масою тіла. Виявлено, що рівень загального фібриногену є прямо пропорційним кардіоваскуляр-

ному ризику, тривалості артеріальної гіпертензії, вираженості анемічного синдрому, дисліпидемії, гіпертрофії та дилатації лівого шлуночка й обернено пропорційним його систолічній функції. У пацієнтів із підвищеним рівнем фібриногену спостерігалася більш виражена гіпертрофія правого шлуночка.

Ключові слова: фібриноген, системне запалення, гіпертонічна хвороба, ожиріння.

Вступ. У сучасній науковій літературі триває процес накопичення даних про патогенетичну та прогностичну роль загального фібриногену (ЗФ) в кардіології, хоча переважно він розглядається разом із С-реактивним протеїном (СРП). ЗФ – розчинний білок крові, який шляхом ацетилювання залишку лізину в молекулі перетворюється на фібрин-мономер, що бере участь у тромбоутворенні. Роль ЗФ у патогенезі серцево-судинних захворювань досі остаточно не встановлена. Вже не підлягає сумніву, що хронічне системне запалення низької активності є ключовим компонентом атерогенезу [6]. Кілька мета-аналізів показали, що підвищені рівні маркерів системного запалення, зокрема СРП, інтерлейкінів-6 та ЗФ, є незалежними предикторами ішемічної хвороби серця (ІХС) та додатковими факторами кардіоваскулярного ризику [3, 7, 10]. Підвищений рівень ЗФ вважається предиктором нефатального інфаркту міокарда та кардіоваскулярної смерті в пацієнтів із хронічною ІХС [5]. Рівень ЗФ виявився пов'язаним із низкою параметрів ЕКГ та варіабельністю серцевого ритму. Так, Yue W. та співав. (2007) виявили, що ЕКГ-параметри порушення реполяризації (подовження інтервалу QT, зниження амплітуди зубця Т) корелювали з підвищеними рівнями СРП та ЗФ [11]. Недавні дослідження von Känel R. та співав. (2011) показали, що знижена варіабельність серцевого ритму, яка є предиктором кардіоваскулярних подій, асоціюється зі збільшенням СРП та ЗФ також у практично здорових осіб [4]. На думку вчених, це може здійснюватися через блукаючий нерв, який безпосередньо пригнічує прозапальну активність тканинних макрофагів шляхом низки антихолінергічних реакцій [14] та «інформує» мозок про запалення, що призводить до активації гіпоталамічно-гіпофізарно-надниркової осі з подальшим зростанням рівня протизапального гормону кортизолу [15]. Гіперфібриногенемія виявилася додатковим фактором ризику серцево-судинних ускладнень у чоловіків, хворих на ІХС із порушеннями обміну глюкози [1]. Що стосується

ожиріння, то його зв'язок із розвитком системного запалення був уперше виявлений у 1985 році за наявності позитивної залежності між масою тіла та кількістю лейкоцитів [9]. Згодом позитивні кореляції індексу маси тіла (ІМТ) та прозапальних цитокінів (у тому числі і фібриногену) були продемонстровані в багатьох наукових працях [12, 13]. Отже, ЗФ розглядається не тільки як маркер хронічного системного запалення, але і як додатковий фактор кардіоваскулярного ризику та активний учасник атеротромбозу. Проте це потребує подальших досліджень.

Мета дослідження. Проаналізувати кореляційні зв'язки рівня ЗФ із лабораторними та структурно-функціональними показниками стану серця у пацієнтів із гіпертонічною хворобою (ГХ) та підвищеною масою тіла.

Матеріал і методи. Обстежено 53 хворих на ГХ із підвищеною масою тіла, медіана віку 56 [50;66] років: 32 жінки та 21 чоловік віком від 29 до 84 років. Критерії включення в дослідження: верифікована ГХ, надлишкова маса тіла чи ожиріння конституційно-аліментарного характеру, відсутність критеріїв виключення, усна згода пацієнта. Критерії виключення: симптоматична артеріальна гіпертензія, серцева недостатність III-IV функціональних класів за NYHA, середньої тяжкості чи тяжка печінкова чи/та ниркова недостатність, декомпенсація цукрового діабету, гострі некротичні чи інфекційні процеси, вагітність, лактація, онкологічні процеси, тривале застосування глюкокортикостероїдів, поганий комплаєнс.

Діагнози ГХ та ожиріння були верифіковані на основі повного клінічно-лабораторного обстеження за нормативними документами. 77,35% пацієнтів мали ГХ 2-ї стадії, а 16,98% - 3-ї стадії. Артеріальна гіпертензія II ступеня виявлялась у 56,6%, III ступеня – у 20,75% пацієнтів. Хворі переважно належали до груп із високим та дуже високим кардіоваскулярним ризиком, тільки у двох пацієнтів (3,77%) загальний серцево-судинний ризик був середнім. Ожиріння (ІМТ $\geq 30,0$ кг/м²) було діагностовано у 28 пацієнтів

(52,83%). Усім пацієнтам проведені стандартні лабораторні та інструментальні (ЕКГ, ЕхоКГ) обстеження. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакета програм Statistica 6,0 з обчисленням коефіцієнтів непараметричної рангової кореляції Кендалла (τ), його істотності (p). Дані подані як медіана [перший; четвертий кватилі].

Результати дослідження та їх обговорення. Рівень ЗФ обстежених хворих склав 3,30[2,40; 4,00] г/л. Нормальний рівень фібриногену спостерігався в більшості пацієнтів (36 осіб, 67,92 %), підвищений – в 11 пацієнтів (20,75 %), знижений – у 6 (11,33 %). Нами порівнювались групи пацієнтів зі зниженим та підвищеним рівнями ЗФ, які істотно відрізнялися лише за трьома показниками: зріст (176,0 [172,0;180,0] см і 160,0 [158,0;170,0]см, $p<0,05$), індекс Соколова-Лайона (38,0[34,0;42,0] мм і 18,0[15,0;27,0] мм, $p<0,05$) та товщина стінки правого шлуночка (1,4[1,0;1,8] см і 2,4[1,9;2,5] см, $p<0,05$). На нашу думку, виявлені відмінності можуть вказувати на те, що підвищений рівень ЗФ асоціюється з гіпертрофією правого шлуночка, про що свідчить як більша товщина його стінки, так і нижчий індекс Соколова-Лайона внаслідок зрівноваження електричних потенціалів обох шлуночків серця.

Кореляційний аналіз показав, що рівень ЗФ істотно корелював із клінічними характеристиками, показниками антропометрії, лабораторних та інструментальних досліджень, а також розрахунковими параметрами ліпідного метаболізму (табл.). Передусім привертає увагу те, що активація синдрому запалення за рівнем ЗФ істотно асоціювалась із збільшенням кардіоваскулярного ризику ($\tau=0,325$, $p=0,027$) та тривалістю артеріальної гіпертензії ($\tau=0,889$, $p=0,029$). Це підтверджує, що ЗФ є біомаркером кардіоваскулярного ризику.

Як не парадоксально, антропометричні параметри обстежених хворих (маса тіла та площа поверхні тіла) обернено корелювали із ЗФ, хоча описаний і прямий їх зв'язок [8]. На нашу думку, описана в літературі активація системного запалення при надлишкової масі тіла відбувається не безпосередньо за участю ЗФ, а через проміжні маркери – адипоцитокіни (лептин, адипонектин) та більш чутливий СРП. Свідченням цього також можуть бути виявлені обернені кореляції рівня ЗФ із класичними показниками бактеріального запалення – паличкоядерними нейтрофілами та лейкоцитами сечі. Цікавим є виявлений обернений зв'язок ЗФ із рівнем еритроцитів периферичної крові ($\tau=-0,32$, $p=0,033$), який показує, що активація синдрому запалення зі збільшенням фібриногену відбувається паралельно з розвитком анемічного синдрому, негативне прогностичне значення якого для хвороб серця вже описано [2]. Що стосується параметрів ліпідного спектра, то ЗФ корелював не з абсолютними рівнями холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ) та ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), а з розрахунковими параметрами: ТГ/ЛПВЩ ($\tau=0,57$; $p=0,006$) та ЛПВЩ/ХС ($\tau=-0,45$; $p=0,03$). Виявлені кореляції з лабораторними показниками можуть свідчити про те, що в пацієнтів із ГХ фібриноген більшою мірою виступає фактором атерогенезу, ніж класичним гострофазовим показником запалення, спричиненого як бактеріальним процесом, так і надлишковою масою тіла чи ожирінням.

Вміст ЗФ виявився також істотно пов'язаним із структурно-функціональними характеристиками серця. Зміщення перехідної зони вправо, що є однією з електрокардіографічних ознак гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ), також супроводжувалося зростанням рівня фібриногену ($\tau=-0,30$; $p=0,007$). Індексоване значення кінцево-

Таблиця

Показники, з якими істотно корелював рівень загального фібриногену

Показник	Kendall Tau	P
Кардіоваскулярний ризик	0,32538	0,00273
Тривалість артеріальної гіпертензії	0,88889	0,02946
Маса тіла	-0,22046	0,02543
Площа поверхні тіла	-0,22046	0,02543
Еритроцити	-0,31969	0,03267
Паличкоядерні нейтрофіли	-0,24237	0,01207
Лейкоцити сечі	-0,31165	0,00254
Співвідношення тригліцериди/ЛПВЩ	0,57143	0,00654
Співвідношення ЛПВЩ/ХС	-0,45162	0,03162
Номер відведення, в якому знаходиться перехідна зона	-0,30477	0,00707
Індексований кінцево-діастолічний розмір	0,23323	0,04875
Фракція викиду	-0,24446	0,02843

діастолічного розміру ЛШ було прямо пропорційним рівню ЗФ ($\tau=0,23$; $p=0,05$), що може вказувати на роль цього лабораторного показника в процесах ремоделювання ЛШ. Фракція викиду ЛШ була обернено пов'язана з фібриногеном ($\tau = -0,24$; $p = 0,03$). Отже, зростання ЗФ асоціюється з гіпертрофією, дилатацією ЛШ та його систолічною дисфункцією.

Враховуючи дані літератури про роль ЗФ у зворотному обмеженні активності запального процесу, можна дійти висновку, що зростання ЗФ є пізнім маркером системного асептичного запалення, що асоціюється з анемічним синдромом, диспротеїнемією, ремоделюванням серця.

Висновки

1. Рівень загального фібриногену є прямо пропорційним кардіоваскулярному ризику, тривалості артеріальної гіпертензії, вираженості анемічного синдрому, дисліпідемії, гіпертрофії та дилатації лівого шлуночка та обернено пропорційним його систолічній функції.

2. У пацієнтів із підвищеним рівнем фібриногену спостерігається більш виражена гіпертрофія правого шлуночка.

Перспективи подальших досліджень. Можливість використання рівня загального фібриногену як фактора кардіоваскулярного ризику та біохімічного маркера ре моделювання лівого шлуночка потребує детального наукового розгляду.

Література

1. Королюк О.Я. Фактори ризику розвитку гострих серцево-судинних ускладнень у хворих на ішемічну хворобу серця з порушеннями обміну глюкози / О.Я. Королюк // Укр. кардіол. ж. – 2013. – Дод. 4. – С. 135-136.
2. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis / H.F. Groenveld, J.L. Januzzi, K. Damman [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 52, № 10. – P. 818-827
3. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease / J. Danesh, J.G. Wheeler, G. M. Hirschfield [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350. – P. 1387-1397.

4. Heart rate variability and biomarkers of systemic inflammation in patients with stable coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study / R.von Känel, R.M. Carney, S.Zhao [et al.] // Clin Res Cardiol. – 2011. – Vol. 100 (3). – P. 241-247.
5. Impact of C-reactive protein and fibrinogen on cardiovascular prognosis in patients with stable angina pectoris: the AtheroGene study / J.M. Sinning, C. Bickel, C.M. Messow [et al.] // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27. – P. 2962-2968.
6. Libby P. Pathophysiology of coronary artery disease / P. Libby, P. Theroux // Circulation. – 2005. – Vol. 111. – P. 3481-3488.
7. Long term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: two new prospective studies and a systematic review/ J. Danesh, S. Kaptoge, A.G. Mann [et al.] // PLoS Med. – 2008. – Vol. 5. – P. 78.
8. Metabolic, inflammatory, endothelial and haemostatic markers in a group of Italian obese children and adolescents / P. Giordano, G.C. Del Vecchio, V. Cecinati [et al.] // Eur. J. Pediatr. – 2011. – Vol. 170 (7). – P. 845-850.
9. Nanji A.A. Relationship between body weight and total leukocyte count in morbid obesity / A.A. Nanji, J.B. Freeman // Am. J. Clin. Pathol. – 1985. – Vol. 84. – P. 346-347.
10. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis / Fibrinogen Studies Collaboration // JAMA. – 2005. – P. 1799-1809.
11. Relationship between electrocardiographic and biochemical variables in coronary artery disease / W. Yue, A. Schneider, R. Rückerl [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2007. – Vol. 10, № 119 (2). – P. 185-191.
12. The chronic inflammatory hypothesis for the morbidity associated with morbid obesity: implications and effects of weight loss / D.R. Cottam, S.G. Mattar, E. Barinas-Mitchell [et al.] // Obes.Surg. – 2004. – Vol. 14. – P. 589-600.
13. The lipopolysaccharide-activated toll-like receptor (TLR)-4 induces synthesis of the closely related receptor TLR-2 in adipocytes / Y. Lin, H. Lee, A.H. Berg [et al.] // J. Biol. Chem. – 2000. – Vol. 275. – P. 24255-24263.
14. Tracey K.J. The inflammatory reflex / K.J. Tracey // Nature. – 2002. – Vol. 420. – P. 853-859.
15. Vagus-brain communication in atherosclerosis-related inflammation: a neuroimmunomodulation perspective of CAD / Y. Gidron, N. Kupper, M. Kwajtaal [et al.] // Atherosclerosis. – 2007. – Vol. 195. – P. 1-9.

УРОВЕНЬ ОБЩЕГО ФИБРИНОГЕНА КАК ФАКТОР КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ПОВЫШЕННОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Л.М. Стрільчук

Резюме. Хроническое системное воспаление низкой активности является ключевым компонентом атерогенеза, а повышенный уровень общего фибриногена выступает независимым предиктором ишемической болезни сердца и дополнительным фактором кардиоваскулярного риска. Нами было обследовано 53 больных гипертонической болезнью с повышенной массой тела. Было выявлено, что уровень общего фибриногена является прямо пропорциональным кардиоваскулярному риску, длительности артериальной гипертензии, выраженности анемического синдрома, дислипидемии, гипертрофии и дилатации левого желудочка и обратно пропорциональным его систолической функции. У пациентов с повышенным уровнем общего фибриногена наблюдалась более выраженная гипертрофия правого желудочка.

Ключевые слова: фибриноген, системное воспаление, гипертоническая болезнь, ожирение.

TOTAL FIBRINOGEN LEVEL AS A FACTOR OF CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH HYPERTONIC DISEASE AND OVERWEIGHT*L.M. Strilchuk*

Abstract. Chronic systemic inflammation is a key component of atherogenesis, whereas increased rate of total fibrinogen serves as an independent predictor of ischemic heart disease and additional factor of cardiovascular risk. Our investigation included 53 patients with hypertonic disease and overweight. It was revealed that total fibrinogen rate was proportional to cardiovascular risk, duration of arterial hypertension, severity of anemia, dyslipidemia, hypertrophy and dilatation of left ventricle. Total fibrinogen rate was inversely proportional to systolic function of left ventricle. In patients with increased total fibrinogen more severe right ventricle hypertrophy was revealed.

Key words: fibrinogen, systemic inflammation, hypertonic disease, obesity.

Danylo Halytsky National Medical University (Lviv)

Рецензенти: проф. Л.П. Сидорчук

проф. І.А. Плеш

Buk. Med. Herald. – 2015. – Vol. 19, № 2 (74). – P. 189-192

Надійшла до редакції 26.12.2014 року

© Л.М. Стрільчук, 2015

УДК 616.12-005.4+616.12:612.13]-085.254.1

V.K. Tashchuk, O.I. Gulaga, O.S. Polianska, I.S. Popova

REMOTE RESULTS OF USING ALDOSTERONE ANTAGONISTS IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION AND HEART FAILURE

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Abstract. The work presents remote results of using aldosterone in complex treatment of patients with myocardial infarction combined with heart failure. It is shown that after using of eplerenone the authenticity of renewal functional indexes of myocardium becomes higher.

Key words: myocardial infarction, heart failure, aldosterone, angiotensin-converting factor, von Willebrand factor, remodeling.

Introduction. One of the important issues of treatment of patients with myocardial infarction (MI) and heart failure (HF) is not only an infarction zone stabilization, prevention of progression and death, but also prophylaxis of the changes that can lead to deterioration of the patient's life [2, 3, 6]. This is achieved by reasonable influence on the main mechanisms of development of myocardial infarction and its complications in the early stages of its emergence, stabilization of functional parameters of the cardiovascular system and creation of conditions for the lost functions restoration or optimum adaptation and compensation in the changed conditions of the cardiovascular system functioning [1, 13, 15].

Material and methods. Study group consisted of 24 people who were hospitalized in the intensive care unit in Chernivtsi regional cardiology clinic with acute Q- MI with signs of acute heart failure Killip I-II class, followed by the formation of CH I-IIА stage on a long-term observation (1 year) stage. The diagnosis was verified according to recommendations of the Association of Cardiologists of Ukraine (2012). The average age of patients was 52,1±3,83 years. All patients were divided into two clinical groups: for 14 patients, who formed group I, in the basic therapy a nonselective aldosterone an-

tagonist (AA) spironolactone (registration number T 011 953 / 01 02.09.05g) was included with a daily dose of 25 mg; the second group consisted of 10 patients who received basic therapy in addition with selective AA eplerenone (registration certificate № UA/3752/0101, UA/3752/01/02 from 09.11.2005g), the dose was 25 mg per day [8, 17]. The definition of parameters of the functional state of myocardium was performed by using echocardiography in the parasternal and apical positions on the long and short axes with further calculation of cardiac hemodynamics indicators and evaluation of end-diastolic left ventricular size (LVDV), end-systolic size of the left ventricle (LVSV), the thickness of interventricular septum in diastole (STd), the thickness of left ventricular posterior wall in diastole (LVd PWT). According to the formulas of L.E. Teicholz, a set of indicators were calculated: left ventricular end-diastolic volume (EDV), end-systolic volume (ESV), stroke volume (SV), the ejection fraction (EF), left ventricular myocardial mass (MM) and LV myocardial mass index (MMI) [4, 5, 16]. Besides general clinical and instrumental examinations, an enzyme immunoassay for all patients was conducted for the determination of hormone levels such as aldosterone, angiotensin-converting factor (APF), atrial natri-