

- рени / В.Х.Хавинсон, В.В.Малинин // Бук. мед. вісник. – 2006. – Т. 10, № 4. – С. 12-14.
5. Melatonin increases both life span and tumor incidence in female CBA / V.N.Anisimov, N.Yu.Zavarzina, M.A.Zabehinski [et al.] // J. Gerontol. Biol. Sci. – 2001. – Vol. 56. – P. B1-B13.
6. Bonilla E. Extension of life span and stress resistance of *Drosophila melanogaster* by long-term supplementation with melatonin / E.Bonilla, S.Medina-Leendertz S.Diaz // Exp. Gerontol. – 2002. – Vol. 37. – P. 629-638.

ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ МОДИФИКАЦИЯ БЕЛКОВ В ПЕЧЕНИ КРЫС НА ФОНЕ РАЗЛИЧНОЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЭПИФИЗА

Э.Л.Ленга, И.Ф.Мещишен

Резюме. Исследования проведены на 168 белых нелинейных половозрелых крысах-самцах. Установлено, что интенсивность окислительной модификации белков в печени крыс преимущественно определяется функциональным состоянием эпифиза, смоделированным режимом освещения по соотношению света и темноты.

Ключевые слова: эпифиз, мелатонин, окислительная модификация белков, печень.

OXIDATIVE PROTEIN MODIFICATION IN THE RAT LIVER WITH UNDERLYING DIVERSE FUNCTIONAL ACTIVITY OF THE EPIPHYSIS

E.L.Lenga, I.F.Meshchysheh

Abstract. The experiments have been carried out on 168 albino non-linear sexually mature rats. It has been established the intensity of oxidative protein modification in the rat liver is defined, to a considerable extent, by the functional condition of the epiphysis, simulated light regime of correlated light and darkness.

Key words: epiphysis, melatonin, protein oxidative modification, liver.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – доц. Р.С.Булик

Buk. Med. Herald. – 2009. – Vol.13, №4.–P.191-193

Надійшла до редакції 5.07.2009 року

© Е.Л.Ленга, І.Ф.Мещишен, 2009

УДК 616.12-009.72+616.12-008.313.2]-053.9

¹*В.Ю.Лішневська, ²Є.В.Покрова*

ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ТРОМБОТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ В ОСІБ ЛІТНЬОГО ВІКУ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ І МИГОТЛИВОЮ АРИТМІЄЮ

¹ДУ «Інститут геронтології» АМН України, м. Київ

²Кіровоградський обласний кардіологічний диспансер

Резюме. Обстежено 120 пацієнтів з ІХС і постійною формою фібриляції передсердь (ФП), що знаходилися на стаціонарному лікуванні в Кіровоградському обласному кардіологічному диспансері. Середній вік пацієнтів складав 67±6,1 року. У початковому стані всім пацієнтам проводилося дослідження показників ліпідного обміну, коагулограми, ЕХО-кардіографія і дослідження головного мозку. Для проведення розрахунків і динамічного спостереження за хворими розроблена комп'ютерна база даних.

За наслідками трирічного спостереження за пацієнтами літнього віку з ІХС і ФП, що приймали різні класи анти тромботичних препаратів, у 20,8 % випадків виникли гострі порушення мозкового кровообігу. Прогностичне значення для розвитку церебральних тромбоемболічних ускладнень у групі обстеження мали розмір

лівого передсердя, рівень Д-димерів, фібриногену і С-реактивного білка (СРБ). Критичний рівень показників, прогностично значущих для розвитку тромбоемболічних ускладнень (ТЕУ), склав: розмір лівого передсердя > 56 мм, рівень Д-димерів > 0,6 мкг/мл, фібриноген > 3700 мг/л і СРБ > 6,5 мг/л. Виявлені специфічність і чутливість цих показників, а також значущість позитивного і негативного результатів, відношення шансів виникнення ТЕУ. Розроблена методика підрахунку ризику виникнення ТЕУ у кожного пацієнта. Рекомендовано при виборі анти тромботичного препарату ґрунтуватися на рівні Д-димеру, як найбільш значущого показника для ризику виникнення ТЕУ.

Ключові слова: фібриляція передсердя, тромбоемболічні ускладнення, літній вік.

© В.Ю.Лішневська, Є.В.Покрова, 2009

Вступ. Тромботичні та тромбоемболічні ураження складають патогенетичну основу патологічних станів і синдромів, що характеризуються найвищими показниками летальності – гострої ішемії міокарда, інсульту, тромбоемболії легеневої артерії. Вагоме місце серед захворювань, що значно підвищують ризик розвитку тромботичних ускладнень, посідає фібриляція передсердь (ФП) – із цим порушенням ритму пов'язано до 57 % кардіоемболічних інсультів [4]. За даними Фремінгемського дослідження, у пацієнтів з неревматичною ФП частота виникнення інсульту становить біля 5 % на рік, що приблизно в п'ять разів вище порівняно з пацієнтами без ФП [2]. А якщо враховувати і випадки транзиторного порушення мозкового кровообігу і клінічно «німі» інсульти, то частота ішемічних уражень головного мозку серед осіб із неклапанною ФП перевищить 7 % [5]. Згідно з результатами українських дослідників за 2005-2006 рр. гострі порушення мозкового кровообігу (ГПМК) у пацієнтів із ФП фіксувалися в 5,8 % випадків: при пароксизмальній формі – у 2,9 % (інсульти – 1,7 %, транзиторні ішемічні атаки (ТІА) – 1,1 %) при персистувальній формі в 5,7 % випадків (інсульти – 4,1 %, ТІА – 1,6 %), при постійній – в 11,5 % (інсульти) [1].

Виходячи з об'єднаних даних різноманітних стратифікаційних шкал, основним чинником ризику тромбоемболічних ускладнень (ТЕУ) в осіб із ФП є літній вік, а також коморбідні стани, що часто його супроводжують: гіпертензія, ішемічна хвороба серця (ІХС), серцева недостатність, цукровий діабет, перенесені ГПМК, знижена фракція викиду лівого шлуночка (менше 45 %) [3].

Згідно з Українськими та Європейськими рекомендаціями антитромботична терапія ацетилсаліциловою кислотою (АСК) або непрямими антикоагулянтами необхідна всім пацієнтам із ФП для профілактики ризику ТЕУ. Однак стратифікаційні шкали не враховують дуже суттєвих щодо оцінки ризику ТЕУ показників – індивідуальний стан системи гемостазу та інших лабораторних і морфологічних показників, вплив яких на прогноз життя осіб із серцево-судинною патологією доведений у різноманітних дослідженнях (С-реактивний протеїн, ліпідний спектр, морфофункціональний стан міокарда).

Мета дослідження. Визначити порогові показники коагуляції, морфофункціонального стану міокарда та їх значимість для прогнозу виникнення ризику тромботичних ускладнень у пацієнтів з ІХС та миготливою аритмією.

Матеріал і методи. У дослідження залучені 120 пацієнтів з ІХС і постійною формою ФП, що знаходилися на стаціонарному лікуванні в Кіровоградському обласному кардіологічному диспансері. Середній вік пацієнтів складав 67±6,1 року. На початку дослідження і через 3 міс. усім пацієнтам проводили дослідження показників ліпідного спектра, коагуляції – активований тромбoplastиновий час, протромбінів індекс, міжнародне нормалізоване співвідношення (МНС), розчинні

фібрин-мономерні комплекси, Д-димери, фібриноген, а також С-реактивний протеїн (СРП). Параметри коагуляції визначалися на коагулометрії фірми «Amelung» (Німеччина) за допомогою наборів фірми «Технологія – Стандарт» (Барнаул, Росія). Для визначення Д-димерів використовували тест-стрічки і прилад «Кардіак Рідер» (Roche Diagnostics, Швейцарія). Дослідження ліпідного спектра проводилися на біохімічному аналізаторі Autolab-18 (Нідерланди) за допомогою наборів фірми «Rendox» (Велика Британія). ЕХО-кардіографічне дослідження проводилося на приладі «Xario, Toshiba» (Японія). На початку дослідження і через три роки всім пацієнтам проводилася спіральна комп'ютерна томографія (СКТ) головного мозку на томографі «Asteion, Toshiba» (Японія).

Всі пацієнти отримували стандартну терапію – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, β-блокатори, сечогінні, статини. З метою профілактики тромботичних ускладнень призначено один із трьох препаратів – ацетилсаліцилова кислота (АСК) у дозі 100 мг, варфарин під контролем МНС 2,0-3,0 або пентосан полісульфат у дозі 150 мг на добу.

Через три і дев'ять міс. проводили повторні лабораторні дослідження показників коагуляції, ліпідного спектра і рівня СРП.

Для проведення розрахунків та динамічного спостереження за хворими розроблена комп'ютерна база даних за допомогою програми Excel XP і статистичної програми Statistica for Windows v. 6.0.

За результатами трирічного спостереження проаналізована частота виникнення гострих церебральних ішемічних подій за даними СКТ.

Результати дослідження та їх обговорення.

При підведенні підсумків за три роки спостереження виявлено 25 випадків (20,8 %) виникнення ГПМК, що підтверджено появою вогнища ураження в головному мозку на СКТ.

Для виявлення предикторів ризику розвитку ТЕУ в осіб літнього віку з ФП за допомогою логістичного регресійного аналізу оброблені лабораторні показники і дані морфофункціонального стану міокарда (табл. 1).

Згідно з даними логістичного аналізу прогностичне значення для розвитку ТЕУ в групі дослідження мали розмір лівого передсердя (ЛП), рівень Д-димерів, фібриногену та СРП, для яких b_1 – натуральний логарифм відношення шансів розвитку ТЕУ для кожної відповідної ознаки.

На підставі отриманих даних вірогідність розвитку ТЕУ в групі обстеження може бути розрахована за формулою:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-y}}$$

де P – вірогідність розвитку ТЕУ, e – коефіцієнт, що дорівнює 2,71, y – стандартне рівняння, яке для даної вибірки має вигляд:

$y = -41,04 + 25,33 * \text{Д-димер} + 0,08 * \text{фібриноген} + 2,65 * \text{СРП} - 1,01 * \text{ЛП}$.

Таблиця 1

Прогностична значимість окремих показників в оцінці ризику розвитку тромбоемболічних ускладнень у хворих літнього віку на ішемічну хворобу серця і фібриляцію передсердь

Показник	b_i	Стандартна похибка	p
Д-димери	25,86	6,56	0,0008
Фібриноген	0,079	0,32	0,050
Ліве передсердя	2,11	0,52	0,0004
СРП	1,52	0,66	0,0209

Таблиця 2

Пороговий рівень показників, що мають прогностичне значення для розвитку тромбоемболічних ускладнень у хворих літнього віку на ішемічну хворобу серця і фібриляцію передсердь

Показник	Пороговий рівень
Д-димери, мкг/мл	> 0,6
Фібриноген, мг/л	> 3700
Ліве передсердя, мм	> 56
СРП, мг/л	> 6,5

Таблиця 3

Чутливість і специфічність предикторів розвитку тромбоемболічних ускладнень у хворих старше 60 років на ішемічну хворобу серця і постійною формою фібриляції передсердь

Показник	Чутливість (%)	Специфічність (%)
Д-димери	48	97
Фібриноген	72	93
Ліве передсердя	28	72
СРП	24	98

Таблиця 4

Цінність позитивного (ПЦПР) і негативного результату (ПЦНР) предикторів розвитку тромбоемболічних ускладнень у хворих старше 60 років на ішемічну хворобу серця і фібриляцію передсердь

Показник	ПЦПР (%)	ПЦНР (%)
Д-димери	85	87
Фібриноген	75	92
Ліве передсердя	21	79
СРП	85	83

Таблиця 5

Відносні шанси розвитку тромбоемболічних ускладнень в групі осіб, що мають предиктори розвитку тромботичних ускладнень

Показник	Відношення шансів (OR) з 95% ДІ
Д-димери	OR=42,9 (9,44-189,26)
Фібриноген	OR=38 (11,7-124,5)
Ліве передсердя	OR=1,032 (0,39-2,71)
СРП	OR=29,68 (4,33-196,2)

Примітка. для всіх показників $p < 0,0001$

Таблиця 6

Зміни прогностично значущих показників для виникнення тромбоемболічних ускладнень на тлі прийому різних класів антитромботичних препаратів через три місяці лікування¹

Антитромботичні препарати		Фібриноген, мг/л	Д-димери, мкг/мл	СРП, мг/л
АСК, n=30	На початку	3478,13±215,3	0,547±0,044	5,92±0,34
	Через три місяці	2759,7±78,3	0,543±0,057	4,027±0,1242
	p	0,0001	0,6963	0,0001
Варфарин (МНС 2,0-3,0), n=28	На початку	3530±158,2	0,5404±0,05	6,36±0,392
	Через три місяці	2709±94,11	0,3381±0,0554	4,87±0,540
	p	0,0001	0,0001	0,0001
Пентосан полісульфат, n=30	На початку	3864,33±210,8	0,6347±0,088	6,16±0,33
	Через три місяці	2980,8±222,55	0,3207±0,0533	4,18±0,39
	p	0,0001	0,0001	0,0001
Пороговий рівень показника		3700	0,6	6,5

Примітки. n – кількість пацієнтів; ¹ – дані за дев'ять місяців терапії вірогідно не відрізняються від 3-місячних

Після проведення ROC- аналізу з'ясовано пороговий рівень, при якому ці показники мали найбільше прогностичне значення (табл. 2).

Чутливість і специфічність, а також цінність позитивного результату поданих предикторів перевищує в середньому 60 % (таблиці 3-4), що дозволяє стверджувати про високу чутливість обраних показників для прогнозу ризику ТЕУ у хворих старше 60 років на ІХС і ФП.

Шанси розвитку ТЕУ у пацієнтів, що мали критичний рівень наведених предикторів, значно перевищував такий у групі без чинників ризику (табл. 5).

Для перевірки дієздатності розробленої моделі використаний метод Баєс. Перевірка на групі спостереження довела, що ризик ТЕУ прогноуються з точністю 86,4 %. Похибка становить 13,6 %. В осіб без ТЕУ похибка методу становить 7 %.

Зважаючи та високу прогностичну цінність отриманих предикторів, нами проведений аналіз впливу різних класів антитромботичних препаратів на рівень означених показників. Результати аналізу показали, що кожний з призначених антитромботичних препаратів – АСК, варфарин, пентосан полісульфат – по-різному впливали на показники, що мають прогностичне значення для виникнення ТЕУ (табл. 6).

З наведених даних видно, що АСК майже не знижує рівня найбільш прогностично значущого показника Д-димеру (табл.1), розповсюджуючи свій вплив тільки на рівень СРП та фібриноген. Водночас варфарин і пентосан полісульфат показали позитивний зсув усіх трьох прогностично значущих показників.

Тому з метою профілактики тромботичних ускладнень у хворих на ІХС із підвищеним рівнем Д-димерів (вище 0,6 мкг/мл) слід призначати препарати з антикоагулянтною дією (варфарин або пентосан).

Висновки

1. За три роки спостереження за літніми хворими з ішемічною хворобою серця і фібриляцією передсердь, що приймали антитромботичні препарати різних класів, у 20,8 % випадків виникли гострі порушення мозкового кровообігу.

2. Прогностичне значення для розвитку церебральних тромбоемболічних ускладнень мали розмір лівого передсердя, рівень Д-димерів, фібриногену та С-реактивного протеїну.

3. Пороговий рівень прогностичних показників для виникнення тромбоемболічних ускладнень склав: для лівого передсердя > 56мм, С-реактивного протеїну > 6,5мг/л, фібриногену >3700мг/л, Д-димерів > 0,6 мкг/мл.

4. Враховуючи найбільшу прогностичну значимість Д-димеру, як предиктора розвитку тромбоемболічних ускладнень у літніх хворих на ішемічну хворобу серця і фібриляцію передсердь, рекомендовано при виборі антитромботичного препарату враховувати його рівень. Так, при рівні Д-димеру менше 0,6 мкг/мл препаратом вибору для профілактики тромботичних ускладнень може стати ацетилсаліцилова кислота. У разі підвищеного рівня Д-димеру (більше 0,6 мкг/мл) бажано обирати варфарин під контролем міжнародного нормалізованого співвідношення на рівні 2,0-3,0. Пентосан полісульфат можна призначати в будь-якому випадку, показавши позитивний вплив на рівень Д-димеру, фібриногену та С-реактивного протеїну.

Література

1. Чердиченко М.З. Частота тромбоемболічних ускладнень у хворих з різними формами фібриляції передсердь / М.З.Чердиченко, О.С.Сичов, Л.О.Шабільянова // Укр. кардіол. ж. – 2007. – № 5. – С. 63-66.
2. Wolf P.A. Atrial fibrillation as independent risk factor for stroke: the Framingham Study /

- P.A.Wolf, R.D.Abbot, W.B.Kannel // Stroke. – 1991. – Vol. 22. – P. 983-938.
3. Инсульт и другие тромбоземболические осложнения при мерцании предсердий. Часть 1. Распространенность и факторы риска / Д.В.Преображенский, Б.А.Сидоренко, В.Г.Киктев [и др.] // Кардиология. – 2004. – № 3. – С. 83-86.
4. Kannel W. Status of the Epidemiology of Atrial Fibrillation / W.Kannel, E.Benjamin // Med. Clin. of North America. – 2007. – Vol. 92. – Issue 1. – P. 17-40.
5. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation / V.Fuster, E.Rydén Lars [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – № 48. – P. 854-906.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИЕЙ

В.Ю.Лишневецкая, Е.В.Покрова

Резюме. Обследовано 120 пациентов с ИБС и постоянной формой ФП, находившихся на стационарном лечении в Кировоградском областном кардиологическом диспансере. Средний возраст больных составлял 67±6,1 лет. В исходном состоянии всем пациентам проводилось исследование показателей липидного обмена, коагулограммы, ЭХО-кардиография и исследование головного мозга. Для проведения расчетов и динамического наблюдения за больными была разработана компьютерная база данных.

По результатам трехлетнего наблюдения за пожилыми пациентами с ИБС и ФП, принимавшими разные классы антитромботических препаратов, в 20,8 % случаев возникли ОНМК. Прогностическое значение для развития церебральных тромбоземболических осложнений в группе обследования имели размер левого предсердия, уровень Д-димеров, фибриногена и СРБ. Критический уровень показателей, прогностически значимых для развития ТЭО, составил: размер левого предсердия > 56 мм, уровень Д-димеров > 0,6 мкг/мл, фибриноген > 3700 мг/л и СРБ > 6,5 мг/л. Выявлены специфичность и чувствительность этих показателей, а также предсказующая значимость положительного и отрицательного результатов, отношение шансов возникновения ТЭО. Разработана методика подсчета риска возникновения ТЭО у каждого больного. Рекомендовано при выборе антитромботического препарата основываться на уровне Д-димера, как наиболее значимого показателя для риска возникновения ТЭО.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, тромбоземболические осложнения, пожилой возраст.

PREDICTION OF THE DEVELOPMENT OF THROMBOTIC COMPLICATIONS IN PERSONS OF ELDERLY AGE WITH CORONARY HEART DISEASE AND CILIARY ARRHYTHMIA

V.Yu.Lyshnevs'ka, Ye.V.Pokrova

Abstract. 120 inpatients with coronary heart disease (CHD) and a permanent form of atrial fibrillation (AF), undergoing an inpatient cure at the Kirovograd Regional Cardiologic Dispensary have been examined. The average age of the patients made up 67±6,1 years. Initially, all the patients underwent a study of the indices of lipid metabolism, of a coagulogram, C-RP, Echo-cardiography and an examination of the brain at the incipient stage of the disease. In order to carry out calculations and a dynamic follow-up of patients a computer data base was elaborated. As a result of a three-year follow-up of patients of elderly age with CHD and AF, taking different classes of antithrombotic agents, it turned out that acute strokes arose in 20,8 % of the cases. The left atrial size, the level of D-dimer, fibrinogen, and C-reactive protein (CRP) had a prognostic value for the development of vertebral thromboembolic complications. The critical level of indices, having a prognostic value for the development of thromboembolic complications (TEC) made up: the left atrium size >56 mm, the level of D-dimer level >0.6 µg/ml, fibrinogen >3700 mg/l and CRP>6.5 mg/l. The specificity and sensitivity of these indices as well as the significance of a positive and negative result, a ratio of chances of the onset of TECs have been revealed. A technique of calculating a risk of the TEC onset in every patient has been elaborated. It is recommended to be based at the level of D-dimmer, while choosing an antimicrobial preparation as the most significant index for the risk of the onset of TECs.

Key words: atrial fibrillation, thromboembolic complications, elderly age.

SI Institute of Gerontology of Ukraine's AMS (Kyiv)
Regional Cardiologic Dispensary (Kirovograd)

Рецензент – доц. Р.С.Булик

Buk. Med. Herald. – 2009. – Vol.13, №4.–P.193-197

Надійшла до редакції 2.08.2009 року