

# Роль порушень гемоваскулярного гомеостазу в прогресуванні хронічної серцевої недостатності в осіб похилого віку, що перенесли інфаркт міокарда із зубцем Q

Н.М. Коберник

ДУ «Інститут геронтології АМН України», м. Київ

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** хронічна серцева недостатність, інфаркт міокарда, функція ендотелію, гемостаз, похилий вік

За даними європейських реєстрів та епідеміологічних досліджень, поширеність хронічної серцевої недостатності (ХСН) серед дорослого населення становить 1–5 % і зростає зі збільшенням віку до 10 % [11]. Несприятливе прогностичне значення недостатності кровообігу підтверджують дані про високий рівень смертності хворих – від 10 % на рік у пацієнтів з безсимптомним перебігом захворювання до 50 % у хворих із тяжкою ХСН [12]. Найчастішою причиною розвитку серцевої недостатності (СН) у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) є перенесений інфаркт міокарда (ІМ). Реєстр VALIANT, що охопив 5573 пацієнти, повідомляє про розвиток СН або дисфункцію лівого шлуночка (ЛШ) у 42 % пацієнтів, які перенесли ІМ [13]. У французькому реєстрі USIK (n=2320) є дані про розвиток СН після гострого ІМ у 22 % і дисфункції ЛШ у 14 % пацієнтів [3]. Відповідно можна стверджувати, що СН і дисфункція ЛШ є частими наслідками ІМ.

При цьому в групі пацієнтів, що перенесли ІМ, до 50 % хворих помирають протягом першого року після розвитку недостатності кровообігу, пов'язаної з коронарною подією. Швидке прогресування СН у хворих після перенесеного ІМ зумовлено формуванням післяінфарктної дисфункції міокарда та патологічним ремоделюванням серця [6]. Тому вивчення механізмів розвитку післяінфарктного ремоделювання міокарда та пошук шляхів його профілактики є важливою проблемою сучасної медицини. Особливого значення ця проблема набуває у хворих на ІХС похилого віку, оскільки саме в цій віковій групі, в зв'язку з наявними

віковими передумовами, частота розвитку СН найвища і прогноз життя таких хворих найменш сприятливий [2].

Важливим механізмом швидкого прогресування ХСН у людей похилого віку, які перенесли ІМ, є системна активація апоптозу – програмованої клітинної загибелі. Активація апоптозу у хворих, що перенесли ІМ, обумовлена двома основними механізмами: активацією імунзапальних реакцій у періінфарктній зоні і пов'язаним з атеросклерозом вільних судин метаболічним енергодефіцитом, який своєю чергою зумовлений хронічним порушенням перфузії тканин міокарда [10]. Саме гіперперфузія на рівні мікросудин, зумовлена ендотеліальною дисфункцією та активацією внутрішньосудинного тромбоутворення, є пусковим механізмом зміни енергетичного метаболізму міокарда, порушення функціонування мітохондрій та переключення міокарда на утилізацію вільних жирних кислот, зниження активності внутрішньоклітинних ферментів, що регулюють експресію різноманітних внутрішньоклітинних білків.

Метою дослідження було оцінити взаємозв'язок стану гемоваскулярного гомеостазу у хворих похилого віку, що перенесли інфаркт міокарда із зубцем Q, з рівнем клітинного апоптозу та станом морфофункціональних характеристик серця.

## Матеріал і методи

На підставі аналізу амбулаторних карт та історій хвороб 350 пацієнтів, що перебували на лікуванні в інфарктному відділенні лікарні

швидкої допомоги та лікарні № 5 за період з 2003 до 2008 р., було визначено, що в термін 1–3 роки після перенесеного ІМ із зубцем Q виражена систолічна дисфункція міокарда розвинулася у 234 (66,86 %) хворих. Нами було відібрано 51 пацієнта із зниженою фракцією викиду (ФВ) ЛШ (нижче 45 %). Всім їм призначали ацетилсаліцилову кислоту (АСК), інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту – АПФ (еналаприл, лізиноприл) та  $\beta$ -адреноблокатор у цільовій дозі (бісопролол, метопролол).

Контрольну групу становили 22 практично здорові особи похилого віку.

Структурно-функціональні особливості ЛШ визначали методом ехокардіографії на апараті Sonoline Versa Pro (Siemens, Німеччина). Функціональний стан ендотелію вивчали методом лазерної доплерівської флоуметрії на апараті BLF-21D (Transonik, США). Агрегаційну активність тромбоцитів вивчали на двоканальному лазерному аналізаторі агрегації тромбоцитів 230LA («Биола», Росія) турбодиметричним методом. Для оцінки коагуляційної ланки гемостазу визначали: рівень протейну С, плазміногену та антитромбіну III оптичним методом з хромогенними субстратами фірми «Технология стандарт» (Росія) на коагулометрі Human (Німеччина); рівень фібриногену в плазмі крові – хронометричним (за Клауссом) з використанням набору реагентів фірми Human (Німеччина) на коагулометрі Human; фактор Віллебранда – на двоканальному лазерному аналізаторі агрегації тромбоцитів «230LA» («Биола», Росія) турбодиметричним методом; рівень розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК) визначали кількісним методом за допомогою набору РФМК-тест фірми «Технология стандарт» (Росія), рівень фактора некрозу пухлини  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) визначали методом імуноферментного аналізу з використанням імуноферментних тест-систем Pro-Con (Росія). Показники спонтанного та індукованого апоптозу вивчали за допомогою моноклональних антитіл на проточному цитофлюориметрі PAS фірми Partec.

Індекс індукції апоптозу розраховували як відношення індексу спонтанного апоптозу до індексу індукованого апоптозу.

Для оцінки ендотеліальної функції використовували показник ЕФ, який розраховували за формулою:

$$EF (\%) = \frac{\text{об'ємна швидкість шкірного кровотоку на піку гіперемії 3 хв (мл/(хв \cdot 100 \text{ г})) - об'ємна швидкість шкірного кровотоку на піку гіперемії 30 с (мл/(хв \cdot 100 \text{ г}))}{\text{об'ємна швидкість шкірного кровотоку на піку гіперемії 30 с (мл/(хв \cdot 100 \text{ г}))} \cdot 100.$$

Статистичну обробку даних провели за допомогою програми Statistica 6.0.

## Результати та їх обговорення

За даними ехокардіографічного дослідження виявлено значне збільшення кінцевосистолічного ((141,5 $\pm$ 16,1) мл) та кінцеводіастолічного ((209,31 $\pm$ 17,63) мл) об'ємів на тлі відносного зменшення товщини стінок ЛШ (міжшлуночкової перегородки ((1,07 $\pm$ 0,06) см) та задньої стінки ((0,9 $\pm$ 0,03) см) і збільшення маси міокарда ЛШ (ММЛШ) – (293,2 $\pm$ 16,9) г. ФВ ЛШ становила (32,7 $\pm$ 2,96) %.

У хворих похилого віку із систолічною дисфункцією міокарда після перенесеного ІМ, незважаючи на застосування АСК, відбувається активація системи тромбоцитарного гемостазу, що свідчить не лише про наявність атеросклерозу, а й про активність внутрішньосудинного тромбоутворення. Зростання рівня спонтанної та індукованої агрегації кров'яних пластинок (табл. 1) вказує на напруження стану системи клітинного гемоваскулярного гомеостазу внаслідок патологічного впливу нейрогуморальних чинників, превалювання активності симпатoadреналової системи, наявності запальних реакцій та інших протромбогенних патогенетичних механізмів [1, 8].

При проведенні проби з реактивною гіперемією виявлено порушення ендотеліальної вазодилатації судин на тлі зниження вихідного рівня об'ємної швидкості шкірного кровотоку (ОШШК), зниження тривалості реакції у хворих на ХСН (табл. 2), що свідчить про низький адаптаційний рівень серцево-судинної системи, зумовлений зниженням синтезу ендотеліальних вазодилаторів, зокрема NO.

Також важливим показником ендотеліальної дисфункції та специфічним маркером порушення антитромботичних властивостей судинної стінки є достовірно підвищений рівень фактора Віллебранда, який свідчить про можливість активації гемостатичних процесів у результаті підсилення адгезії тромбоцитів до пошкодженого ендотелію та активації системи плазменного гемостазу. Це підтверджують дані про підвищен-

Таблиця 1

Оцінка агрегаційної активності тромбоцитів у хворих з ХСН ішемічного генезу та здорових осіб віком 60–74 роки

Агрегація	Агрегаційна активність тромбоцитів, % (M±m), у групах		P
	контрольний (n=22)	хворих з ХСН (n=51)	
Спонтанна	3,2±0,3	6,43±0,42	0,00026
Адреналін-індукована	27,1±2,3	47,89±5,22	0,00024
АДФ-індукована	25,5±2,2	51,88±3,99	0,00023

Таблиця 2

Оцінка судинорухової функції ендотелію у хворих з ХСН ішемічного генезу та здорових осіб віком 60–74 роки

Показник	Величина показника (M±m) у групах		P
	контрольний (n=22)	хворих з ХСН (n=51)	
Вихідна ОШШК, мл/(хв·100 г)	1,30±0,13	0,62±0,07	0,0002
ОШШК на піку гіперемії, мл/(хв·100 г)	5,10±0,13	1,97±0,33	0,00022
ЕФ, %	73,60±5,33	45,56±4,07	0,0002

ний рівень маркерів тромбоутворення поруч зі зниженням антикоагулянтного та фібринолітичного потенціалу крові (табл. 3) [9].

При аналізі стану системи гемостазу привертає увагу зниження рівня ендогенних антикоагулянтів – протеїну С та антитромбіну III, що в цілому свідчить про виснаження захисних механізмів ендогенного антикоагулянтного захисту організму на тлі безсумнівного превалювання процесів гіперкоагуляції, на що вказує високий рівень фібриногену та РФМК, який є маркером як ступеня тромбінемії, так і активації внутрішньосудинного мікрозсідання [7].

Очевидно, що циркуляторна гіпоксія, підсилена дестабілізацією системи гемостазу, стимулює зростання активності імунзапальних реакцій (табл. 4), які поряд зі змінами гемостатичного потенціалу крові відіграють важливу роль у прогресуванні ХСН. Згідно з даними літератури, висока концентрація розчинної форми рецептора ФНП- $\alpha$  (рФНП- $\alpha$ -P75) є найбільш незалежним предиктором несприятливого прогнозу хворих з ХСН, що переважає за своєю точністю та специфічністю всі інші прогностичні маркери, навіть такі значущі, як ФВ, функціональний клас ХСН та споживання кисню на максимумі навантаження ( $VO_{2max}$ ). Рівень ФНП- $\alpha$  у сироватці крові хворих на ХСН

Таблиця 3

Стан основних ланок системи гемостазу у хворих з ХСН ішемічного генезу та здорових осіб віком 60–74 роки

Показник	Величина показника (M±m) у групах		P
	контрольний (n=22)	хворих з ХСН (n=51)	
Фібриноген, г/л	2,850±0,042	8,16±0,56	0,00026
Антитромбін III, %	100,6±2,3	66,12±1,37	0,00018
Протеїн С	0,95±0,10	0,53±0,03	0,00018
Фактор Віллебранда, %	157,27±4,81	195,5±8,1	0,00012
Плазміноген, %	103,1±1,8	64,91±1,74	0,0002
РФМК, мг/100 мл	5,25±0,52	15,53±1,30	0,00017

ішемічного генезу становив (90,12±3,08) пг/мл, у здорових осіб контрольної групи – (33,1±2,6) пг/мл (P=0,00025).

Токсичний вплив ФНП- $\alpha$  на скоротливу здатність міокарда виявляється негативною інотропною дією та порушенням ендотелій-залежної дилатації артеріол. Але найважливішим механізмом негативного впливу ФНП- $\alpha$  на міокард є посилення процесу апоптозу кардіоміоцитів (КМЦ) з поступовим зменшенням кількості функціонуючих клітин, заміною активацією сполучнотканинного матриксу міокарда, компенсаторною гіпертрофією залишкових КМЦ та подальшою дилатацією шлуночків. Як було показано в низці досліджень, зміни, що лежать в основі феномену ремоделювання серця, мають незворотний характер, сприяють виникненню та прогресуванню ХСН і погіршенню прогнозу хворих [6, 14].

Згідно з отриманими даними у групі хворих із порушеною систолічною функцією міокарда ЛШ поряд із підвищеним рівнем ФНП- $\alpha$  спостерігають значне підвищення рівня як спонтанного, так і індукованого апоптозу (табл. 4). Зростання рівня спонтанного апоптозу в пацієнтів після перенесеного ІМ свідчить про прогресуючу втрату життєздатного міокарда з подальшим розвитком клінічних проявів ХСН за рахунок активації ендогенних індукторів апоптозу.

Збільшення, порівняно з такими значеннями у здорових осіб похилого віку, величини індукованого апоптозу у хворих із зниженою систолічною функцією міокарда є проявом зниження функціонального резерву клітин, а також підтверджує готовність клітин до запрограмованої загибелі під впливом стресорних чинників. Тому встановлене збільшення індексу індукції апоптозу в цій групі відображає деструктивні процеси в

Таблиця 4

Величини апоптотичного індексу у хворих із ХСН ішемічного генезу та здорових осіб віком 60–74 роки

Показник	Величина показника в групах		P
	контрольній (n=22)	хворих з ХСН (n=51)	
ICA, %	25,5±2,3	72,76±3,86	0,0002
Індекс індукованого апоптозу, %	32,3±3,1	75,89±2,95	0,00023
Індекс індукції апоптозу	0,79±0,06	0,96±0,04	0,0001

**Примітка.** ICA – індекс спонтанного апоптозу.

міокарді, низький адаптаційний рівень систем на клітинному рівні, тяжкість кардіологічного захворювання і може виступати діагностичним і прогностичним критерієм розвитку патології міокарда [4, 5]. Свідченням прогресивного дезадаптивного ремоделювання міокарда в групі досліджуваних також є превалюючий внесок пізнього апоптозу в сумарний процес загибелі клітин, що свідчить про глибокі незворотні структурні пошкодження КМЦ і високу активність системних індукторів апоптозу.

Оскільки апоптоз є основним механізмом морфологічної перебудови міокарда та прогресування систолічної дисфункції ЛШ, нами побудоване рівняння лінійної регресії для визначення основних факторів, що мають найбільше значення для активації програмованої загибелі клітин. Згідно з отриманими даними, цими факторами виявилися: рівень адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів, показник ЕФ, фактора Віллебранда, фібриногену, ФНП-α та РФМК.

$$Y_{ICA} = 19,65 + 0,21 \cdot AIAI - 0,39 \cdot EF + 0,37 \cdot \text{фактор Віллебранда} + 0,19 \cdot \text{фібриноген} + 0,54 \cdot \text{ФНП-}\alpha + 0,41 \cdot \text{РФМК},$$

де  $Y_{ICA}$  – очікуване значення індексу спонтанного апоптозу, AIAI – адреналін-індукована агрегація тромбоцитів.

Коефіцієнт детермінації, що визначає інформаційну здатність моделі, становив  $R^2=0,56$ , що свідчить про високий рівень інформативності моделі (більше 0,50). Значення F-критерію ( $F=12,87$ ) та рівень значущості  $P=0,033$  свідчать про достовірну статистичну значущість моделі. В цій моделі внесок включених у модель факторів у формування параметра, що вивчається (ICA), становить 56 % від загального внеску факторів, частка неврахованих (випадкових) факторів становить 44 %. Ступінь впливу включених у модель факторів на ICA представлено в табл. 5.

Таблиця 5

Ступінь і значущість впливу факторів гемоваскулярного гомеостазу, прозапального цитокіну та ендотеліальної функції на вираженість апоптозу (ICA)

Фактор	$\beta$	Ступінь впливу, %	p-level
Адреналін-індукована агрегація тромбоцитів	0,21	5,57	0,026
ЕФ	-0,39	10,35	0,04
Фактор Віллебранда	0,37	9,83	0,037
Фібриноген	0,19	5,04	0,047
ФНП-α	0,54	14,33	0,002
РФМК	0,41	10,88	0,031

Таблиця 6

Ступінь і значущість впливу факторів гемоваскулярного гомеостазу, апоптозу, ФНП-α та ендотеліальної функції на вираженість систолічної дисфункції

Фактор	$\beta$	Ступінь впливу, %	p-level
РФМК	-0,43	10,12	0,0087
Спонтанна агрегація тромбоцитів	-0,51	12	0,0065
ЕФ	-0,39	9,18	0,04
ФНП-α	1,02	24	0,009
ICA	-0,71	16,71	0,0068

У результаті побудови рівняння лінійної регресії було показано, що найбільше значення для розвитку систолічної дисфункції ЛШ мають рівень спонтанного апоптозу, РФМК, спонтанної агрегації, показник ЕФ, фактор Віллебранда та ФНП-α.

$$Y_{ФВ} = 63,38 - 0,43 \cdot \text{РФМК} - 0,51 \cdot \text{CA} + 0,39 \cdot \text{ЕФ} - 1,02 \cdot \text{ФНП-}\alpha - 0,71 \cdot \text{ICA},$$

де  $Y_{ФВ}$  – очікуване значення ФВ; CA – спонтанна агрегація.

Коефіцієнт детермінації, що визначає інформаційну здатність моделі, становив  $R^2=0,72$ , що свідчить про високий рівень інформативності моделі (більше 0,50). Значення F-критерію ( $F=34,6$ ) та рівень значущості  $P=0,0062$  свідчать про достовірну статистичну значущість моделі. В цій моделі внесок включених у модель факторів у формування параметра, що вивчається (ФВ), становить 72 % від загального внеску факторів, частка неврахованих (випадкових) факторів становить 28 %.

Ступінь впливу включених у модель факторів на ФВ (систолічну дисфункцію) представлено в табл. 6.

Отримані дані доводять важливу роль де-стабілізації гемоваскулярного гомеостазу

Таблиця 7

Динаміка показників ехокардіографії під впливом терапії, що включала карведилол та АСК, у хворих із ХСН віком 60–74 роки

Показник	Δ показника <sup>1</sup> (M±m) у хворих з ефектом терапії	
	негативним (n=20)	позитивним (n=31)
ЛП, см	0,32±0,08°	- 3,16±0,44*
ТМШП, см	- 0,25±0,027*	- 1,64±0,12*
ТЗС, см	0,19±0,15*	- 1,048±0,077*
КСО, м	26,88±5,65*	- 26,69±1,99*
КДО, мл	15,29±6,04*	- 15,23±2,96*
ФВ, %	- 7,6±1,16*	8,83±0,51*
ММЛШ, г	- 47,48±5,44*	- 51,88±3,96*

**Примітка.** <sup>1</sup>Тут і далі в таблицях 8–11 під Δ розуміють різницю показника до і після лікування. Достовірність різниці показників у динаміці лікування: ° – P=0,0003; \* – P=0,0001.

(ендотеліальної дисфункції та внутрішньосудинного тромбоемболізації) та пов'язаної із цим, а також із патогенезом ІХС, активації внутрішньосудинного запалення, в стимуляції клітинного апоптозу у хворих похилого віку, що перенесли ІМ. Однак досить високий відсоток неврахованих факторів свідчить про наявність незалежних від гемостазу механізмів активації апоптозу, до яких, згідно з даними літератури, в першу чергу, можуть належати вільнорадикальне окиснення (ВРО), симпатoadреналова система (САС) [14].

Тому з метою максимального впливу на альтернативні механізми активації апоптозу – активність САС, ВРО, запальних реакцій, та відокремлення ролі гемостатичного фактора, було проведено стандартизацію базисної терапії шляхом заміни β-адреноблокатора (метопрололу та бісопрололу) на карведилол, оскільки саме цей засіб, згідно із сучасними рекомендаціями щодо лікування ХСН, має серед препаратів з β-адреноблокуючою активністю найбільшу доказову базу клінічних та експериментальних досліджень щодо впливу на рівень апоптозу та механізми його активації (наявність β<sub>1</sub>-, β<sub>2</sub>-, та α<sub>1</sub>-адреноблокуючого ефекту та молекули карбазольної групи). Крім того, блокуючи α<sub>1</sub>-адренорецептори, карведилол знижує периферичну вазоконстрикцію, потребу міокарда в кисні та запобігає ішемії нирок, що зменшує продукцію ангіотензину, поліпшує мікроциркуляцію, тобто додатково впливає на гемодинамічні механізми ішемізації тканин при розвитку ХСН. Отже, введення карведилолу до базисної терапії інгібіторами АПФ повинно, згідно із сучасними уявленнями, максимально вплинути на системні патогенетичні механізми активації

Таблиця 8

Динаміка рівня індексів апоптозу мононуклеарів під впливом терапії, що включала карведилол та АСК, у хворих із ХСН віком 60–74 роки

Показник	Δ показника, % (M±m), у хворих з ефектом терапії	
	негативним (n=20)	позитивним (n=31)
ІСА	-10,57±0,45*	8,19±2,06°
Індекс індукованого апоптозу	-9,23±0,66*	1,98±0,63□
Індекс індукції апоптозу	-0,054±0,007*	0,082±0,014*

**Примітка.** Достовірність різниці показників у динаміці лікування: ° – P=0,0004; □ – P=0,05; \* – P=0,0001. Те саме в табл. 9.

апоптозу при СН, за винятком процесу активного тромбоемболізації.

Аналіз результатів подальшого лікування засвідчив позитивний вплив стандартизованої терапії у 31 (60,78 %) пацієнта, що виявлялося достовірним зменшенням об'єму порожнин та ММЛШ, а також тенденцією до зростання ФВ (табл. 7). Зміни протилежного характеру (негативний ефект), незважаючи на отриману терапію, спостерігали у 20 (39,22 %) хворих, у яких реєстрували наростання проявів дезадаптивного ремоделювання міокарда: достовірне зниження ФВ, стоншення стінок ЛШ, на тлі значущої зміни об'єму камер серця та загального зменшення ММЛШ, що в цілому свідчить про виражену гемодинамічну декомпенсацію.

Динаміка морфофункціонального стану міокарда супроводжувалася різноспрямованими змінами рівня апоптозу клітин (табл. 8).

Терапія з включенням карведилолу позитивно впливала на стан системи гемоваскулярного гомеостазу у пацієнтів зі встановленим поліпшенням показників морфофункціонального стану міокарда під впливом стандартизованої терапії, що виявлялося поліпшенням судинорухової функції ендотелію (табл. 9) та зниженням ступеня агрегаційної активності тромбоцитів.

Стабілізація тромбоцитарного гемостазу (табл. 10) супроводжувалася зниженням активності системи гемостазу плазми переважно в антикоагулянтній та фібринолітичній ланках, про що свідчить зростання рівня антитромбіну III, протейну С та плазміногену, пов'язане із зменшенням потреби в використанні для руйнування внутрішньосудинних мікротромбів. Механізм антикоагулянтного впливу зазначеної терапії здебільшого зумовлений мембраностабілізуючим

впливом карведилолу на ендотелій, що приводить до збільшення антитромботичних та антикоагулянтних властивостей останнього. Підтвердженням цього є зниження рівня фактора Віллебранда в групі хворих із позитивною динамікою структурно-функціонального стану міокарда (табл. 11).

Прогресування патологічного ремоделювання міокарда супроводжувалося також підвищенням рівня спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів, погіршенням судинорухової функції ендотелію, значним підвищенням рівня фібриногену, фактора Віллебранда та РФМК, що відображає високий ступінь підвищення гемостатичного потенціалу крові (див. табл. 11).

Динаміка активності апоптозу супроводжувалася односпрямованими змінами рівня ФНП- $\alpha$  – одного з провідних системних індукторів апоптозу. Так, середня різниця рівня цього показника в групі пацієнтів з позитивним ефектом після проведеної терапії становила  $-(17,38 \pm 0,76)$  пг/мл,  $P < 0,0001$ , а пацієнти зі встановленим негативним ефектом характеризувалися зростанням рівня ФНП- $\alpha$  в середньому на  $(6,89 \pm 0,54)$  пг/мл,  $P < 0,0001$ . Позитивний ефект карведилолу на вираженість імунозапального компонента ХСН обумовлений зниженням продукції цитокінів, у тому числі ФНП- $\alpha$ , у різних субпопуляціях лімфоцитів і моноцитів у результаті блокади адренергічної активності та зниження активності ВРО.

У той же час прогресуюча дестабілізація гемоваскулярного гомеостазу у хворих з ХСН на тлі перенесеного ІМ супроводжувалася зростанням рівня ФНП- $\alpha$  у пацієнтів з негативним ефектом лікування, що обумовлено неспецифічною активацією макрофагів та моноцитів, характерною для тяжких розладів мікроциркуляції.

Такі зміни свідчать про прогресуюче напруження компенсаторних механізмів мікросудинної системи з подальшим зменшенням фізіологічного судинного резерву та формуванням гіпоксичного типу метаболізму з підсиленням порушень окиснювальних процесів та виразності імунозапальних реакцій, що має велике значення в активації процесу програмованої клітинної загибелі.

Отримані дані дозволяють припустити важливу самостійну роль активації тромбоутворення в прогресуванні СН у хворих похилого віку, що перенесли ІМ.

У результаті побудови рівняння лінійної регресії було показано, що найбільше значення

Таблиця 9

Зміни показників судинорухової функції ендотелію під впливом терапії, що включала карведилол та АСК, у хворих із ХСН віком 60–74 роки

Показник	$\Delta$ показника ( $M \pm m$ ) у хворих з ефектом терапії	
	негативним (n=20)	позитивним (n=31)
Вихідна ОШШК, мл/(хв·100 г)	$-0,096 \pm 0,029^{\text{a}}$	$0,135 \pm 1,016^*$
ОШШК на піку гіперемії, мл/(хв·100 г)	$-0,65 \pm 0,07^*$	$1,09 \pm 0,08^*$
ЕФ, %	$-9,44 \pm 0,90^*$	$11,29 \pm 0,77^*$

Таблиця 10

Динаміка показників агрегаційної активності тромбоцитів під впливом терапії, що включала карведилол та АСК, у хворих із ХСН віком 60–74 роки

Агрегація	$\Delta$ показника, % ( $M \pm m$ ), у хворих з ефектом терапії	
	негативним (n=20)	позитивним (n=31)
Спонтанна	$1,57 \pm 0,14^*$	$-2,39 \pm 0,43^*$
Адреналін-індукована	$8,31 \pm 0,75^*$	$-34,23 \pm 3,27^*$
АДФ-індукована	$10,91 \pm 0,98^*$	$25,12 \pm 0,83^*$

для прогресування систолічної дисфункції ЛШ у хворих із підвищеною активністю тромбоутворення мають РФМК, спонтанна агрегація, ЕФ, фактор Віллебранда, а також ФНП- $\alpha$  та рівень спонтанного апоптозу.

$$Y_{\text{ФВ}} = 47,24 - 0,43 \cdot \text{РФМК} - 0,51 \cdot \text{СА} + 0,39 \cdot \text{ЕФ} - 1,02 \cdot \text{ФНП-}\alpha - 0,71 \cdot \text{ІСА},$$

де  $Y_{\text{ФВ}}$  – очікуване значення ФВ.

Коефіцієнт детермінації, який визначає інформативну здатність моделі, становив  $R^2=0,65$ , що свідчить про високий рівень інформативності моделі (більше 0,50). Значення F-критерію ( $F=33,5$ ) та рівень значущості  $P=0,067$  свідчать про достовірну статистичну значущість моделі. У цій моделі внесок включених у модель факторів у формування параметра, що вивчається (ФВ), становить 65 % від загального внеску факторів, частка неврахованих (випадкових) факторів – 35 %. Ступінь впливу включених у модель факторів на розвиток систолічної дисфункції представлено в табл. 12.

Необхідно відзначити зміни внеску факторів, що впливають на розвиток систолічної дисфункції міокарда: максимальний вплив спричиняють показники активності тромбоутворення (рівень спонтанної агрегації, РФМК, ендотеліальної дисфункції), а рівень апоптозу та запалення менш значущі.

Таблиця 11

Динаміка показників, що характеризують активність системи гемостазу під впливом терапії, що включала карведилол та АСК, у хворих із ХСН віком 60–74 роки

Показник	Δ показника (M±m) у хворих з ефектом терапії	
	негативним (n=20)	позитивним (n=31)
Фібриноген, г/л	1,40±0,19*	- 1,593±0,105*
Антитромбін III, %	- 4,82±0,50*	5,488±0,007*
Протеїн С	- 0,085±0,011*	0,088±0,007*
Фактор Віллебранда, %	17,06±1,22*	- 21,38±1,26*
Плазміноген, %	- 4,55±0,45*	5,40±0,53*
РФМК, мг/100 мл	3,00±0,32*	- 6,06±0,23*

Таблиця 12

Ступінь і значущість впливу факторів гемоваскулярного гомеостазу, апоптозу, прозапального цитокіну та ендотеліальної функції на вираженість систолічної дисфункції ЛШ

Фактор	β	Ступінь впливу, %	p-level
ІСА	-0,31	7,33	0,053
РФМК	-0,65	15,36	0,075
Спонтанна агрегація тромбоцитів	-0,69	16,31	0,074
ЕФ	-0,56	13,24	0,051
ФНП-α	0,42	9,27	0,067

## Висновки

1. Встановлено односпрямовані зміни рівня систолічної дисфункції міокарда з рівнем апоптозу клітин та гемоваскулярного гомеостазу у хворих похилого віку, що перенесли інфаркт міокарда. Шляхом побудови рівняння лінійної регресії доведено, що найбільше значення для розвитку систолічної дисфункції лівого шлуночка мають рівень спонтанного апоптозу клітин та фактора некрозу пухлин α, розчинних фібрин-мономерних комплексів, спонтанної агрегації тромбоцитів та ступінь ендотеліальної дисфункції ( $R^2=0,72$ ,  $P=0,0062$ ).

2. У хворих із систолічною дисфункцією міокарда на тлі терапії, що включала карведилол та ацетилсаліцилову кислоту, спостерігалася

активація внутрішньосудинного тромбоутворення та відбувалося подальше прогресування систолічної дисфункції міокарда і розвиток синдрому серцевої недостатності, що доводить необхідність застосування у цієї категорії хворих препаратів, які безпосередньо впливають на стан системи коагуляції.

## Література

1. Ватутин Н.Т., Кетинг Е.В., Склянная Н.В. Некоторые вопросы физиологии и патологии тромбоцитарного звена системы гемостаза // Кровообіг і гемостаз. – 2008. – № 3. – С. 41-49.
2. Горохова С.Г. Исследование выживаемости при сердечной недостаточности у больных пожилого возраста // Клинич. геронтология. – 2000. – № 7–8. – С. 49-56.
3. Дрекслер Г., Калажда М., Стратерс А. Блокада альдо-стерона: преимущества для спасения жизни. Расширение стандартов лечения постинфарктной застойной СН // Здоров'я України. – 2008. – № 19. – С. 22-25.
4. Ігрунова К.М. Кореляція індексів спонтанного та індукованого апоптозу з субпопуляційним складом мононуклеарів крові у хворих з хронічною ішемічною хворобою серця // Клінічна та експериментальна патологія: Наук.-практ. журн. – 2004. – Т. 3, № 2, Ч. 1. – С. 65.
5. Ігрунова К.М., Моторна М.М., Степачова Т.І. Апоптоз мононуклеарних клітин крові у хворих з патологією серцево-судинної системи // Лабораторна діагностика. – 2004. – № 1. – С. 16-18.
6. Пархоменко А.Н., Іркин О., Кушнір С. Клинические аспекты постинфарктного ремоделирования левого желудочка сердца: от повреждения миокарда к сердечной недостаточности // Doctor. – 2001. – № 4. – С. 36-39.
7. Davis C. J., Gurbel P.A., Gattis W.A. et al. Hemostatic abnormalities in patients with congestive heart failure: diagnostic significance and clinical challenge // Int. J. Cardiol. – 2000. – Vol. 75 (1). – P. 15-21.
8. Gavaz M. Role platelets in coronary thrombosis and reperfusion of ischaemic myocardium // Cardiovascular research. – 2004. – № 3. – P. 498-512.
9. Jensen R. The new markers of cardiovascular risk // Clin. Haemost. Rev. – 2000. – Vol. 14. – P. 1-4.
10. Muller-Werdan U., Werdan K. Immune modulation by catecholamines – a potential mechanism of cytokine release in heart failure? // Herz. – 2000. – Vol. 25, № 3. – P. 271-273.
11. Normand S.T., Glicman M.E. et al. Using admission characteristics to predict short-term mortality from myocardial infarction in elderly patients. Results from the Cooperative Cardiovascular Project // JAMA. – 1996. – Vol. 275 (17). – P. 1322-1328.
12. Tendera M. Epidemiology, treatment and guidelines for the treatment of heart failure in Europe // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 7. – P. 5-10.
13. Velazquez E.J., Francis G.S., Armstrong P.W. An international perspective on heart failure and left ventricular systolic dysfunction complicating myocardial infarction: the VALIANT registry // Eur. Heart J. – 2004. – Vol. 25. – P. 1911-1919.
14. Willenheimer R. Left ventricular remodelling and dysfunction. Can the process be prevented? // Int. J. Cardiol. – 2000. – Vol. 72. – P. 143-150.

Надійшла 18.05.2010 р.

## Role of disturbed hemovascular homeostasis in progressing chronic heart failure in elderly people with a history of Q-myocardial infarction

N.M. Kobernyk

The present work was performed to improve the methods of diagnosis and treatment of chronic cardiac insufficiency in elderly people with a history of myocardial infarction, by way of ascertaining the role of a disturbed hemovascular hemostasis in the activation of cell apoptosis and progression of systolic dysfunction of left ventricle, and the possibility of correction of myocardial functional state using drugs having antithrombotic effect. The work demonstrates the necessity for the use of anticoagulants in the therapy of patients with systolic myocardial dysfunction.