

нищах гіперфіксації РФП при ревматоїдному артриті, за рахунок інтенсифікації в них остеобластичної активності і ангіогенезу, у порівнянні з осередками фіксації РФП при деформуючому остеоартрозі.

3. Підвищення ретенції у патологічних вогнищах при ревматоїдному артриті, свідчить про високу екстракційну здатність даних осередків, по відношенню до вогнищ фіксації РФП при деформуючому остеоартрозі.

Література

1. Медицинская реабилитация [Текст] / ред. В. А. Епифанов. – М.: Медпресс-информ, 2008. – 352 с.
2. Коваленко, В. Н. Остеоартроз [Текст] / В. Н. Коваленко, О. П. Борткевич. – К.: Морион, 2005. – 448 с.
3. Лишманов, Ю. Б. Радионуклидная диагностика для практических врачей [Текст] / Ю. Б. Лишманов, В. И. Чернова. – Томск: СТТ, 2004. – 394 с.
4. Rosado-de-Castro, P. H. Rheumatoid arthritis: Nuclear medicine state-of-the-art imaging [Text] / P. H. Rosado-de-Castro // World Journal of Orthopedics. – 2014. – Vol. 5, Issue 3. – P. 312. doi: 10.5312/wjo.v5.i3.312
5. Мазуров, В. И. Болезни суставов [Текст] / В. И. Мазуров. – СПб.: СпецЛит, 2008. – 397 с.
6. De Smet, K. A. Revisions of Metal-on-Metal Hip Resurfacing: Lessons Learned and Improved Outcome [Text] / K. A. De Smet, C. Van Der Straeten, M. Van Orsouw, R. Doubi, K. Backers, G. Grammatopoulos // Orthopedic Clinics of North America. – 2011. – Vol. 42, Issue 2. – P. 259–269. doi: 10.1016/j.ocl.2011.01.003
7. Кундін, В. Ю. Сучасні аспекти застосування трифазної остеосцинтиграфії в діагностиці уражень опорно-рухового апарату [Текст] / В. Ю. Кундін, М. В. Сатир, І. В. Новерко // Укр. Радіол. Журн. – 2012. – № 3 (20). – С. 310–312.
8. Stuchin, S. A. Anatomic Diameter Femoral Heads in Total Hip Arthroplasty: A Preliminary Report [Text] / S. A. Stuchin // The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume. – 2008. – Vol. 90. – P. 52–56. doi: 10.2106/jbjs.h.00690
9. Щербіна, О. В. Однофотонно-емісійна комп'ютерна томографія: теоретичні аспекти і роль в онкології [Текст] / О. В. Щербіна // Досягнення біології та медицини. – 2010. – № 1 (15). – С. 45–49.
10. Рижик, В. М. Можливості променевиx методів діагностики у верифікації раннього ревматоїдного артрити [Текст] / В. М. Рижик, Д. В. Вершиніна, О. М. Михальченко, П. Ф. Дудій // Український ревматологічний журнал. – 2013. – № 51 (2). – С. 32–38.

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук, професор Ткаченко М. М.
Дата надходження рукопису 23.02.2017*

Король Павло Олександрович, кандидат медичних наук, завідувач лабораторії, лабораторія радіоізотопної діагностики, Київська міська клінічна лікарня № 12, вул. Підвисоцького, 4 а, м. Київ, Україна, 01103
E-mail: p.korol@online.ua

УДК 616.12-005+616.12-008.3]:616.127-005.4:616.24-002-036.8]:615.31'495.9
DOI: 10.15587/2519-4798.2017.97083

ВПЛИВ ЕКЗОГЕННОГО L-АРГІНІНУ НА СТАН КАРДІОГЕМОДИНАМІКИ ТА ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОЇ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ

© Н. С. Михайловська, Т. О. Кулинич

Метою роботи було дослідити вплив L-аргініну на структурно-функціональні показники серця та варіабельність серцевого ритму у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, що перенесли негоспітальну пневмонію. Включення L-аргініну до базисної терапії сприяє покращенню систолічної функції, зменшенню об'ємних показників лівого шлуночка, середнього тиску в легеневій артерії, тривалості ішемії міокарда та нормалізації симпто-парасимпатичного балансу

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, негоспітальна пневмонія, кардіогемодинаміка, варіабельність серцевого ритму, лікування, L-аргінін

1. Вступ

В структурі загальної смертності в країнах світу хвороби системи кровообігу та інфекції нижніх дихальних шляхів посідають провідні місця: 23,6 % та 6,1 % відповідно серед усіх випадків смерті від різних причин [1, 2]. Серед хвороб системи кровообігу найбільш частою причиною смерті є ішемічна хво-

роба серця (ІХС) – її частка становить 12,8 % серед усіх випадків смерті. В Україні станом на 2015 рік смертність від ІХС склала 651,8 на 100 тис. населення [1]. Найбільш поширеною формою ІХС є стабільна стенокардія напруження, яка становить 35,49 % серед усіх випадків ІХС, в структурі поширеності хвороб системи кровообігу серед дорослого населення її

частка складає 12,2 %, а у осіб старше 55 років цей показник зростає до 12,9 % [1].

Залишається значною захворюваність на пневмонію серед дорослого населення – в 2015 році цей показник склав 461,8 на 100 тис., смертність від пневмоній – 11,6 на 100 тис населення [2]. Згідно з даними світової статистики, перенесена негоспітальна пневмонія (НП) чинить несприятливий вплив на перебіг ІХС [3], що призводить до збільшення повторних госпіталізацій протягом 3 місяців спостереження з приводу виникнення або декомпенсації раніше існуючої серцевої недостатності, розвитку гострого коронарного синдрому та аритмічних ускладнень.

2. Обґрунтування дослідження

Перенесена НП чинить несприятливий вплив на перебіг ІХС за рахунок наступних механізмів:

- розвиток і прогресування систолічної та діастолічної дисфункції міокарда;
- зміни гемостазу, що проявляються зростанням активності коагуляційних факторів, збільшенням агрегаційних властивостей тромбоцитів та пригніченням фібринолізу;
- розвиток ендотеліальної дисфункції через порушення синтезу оксиду азоту, що пов'язано з гострим запальним процесом;
- поява ознак пошкодження міокарда, що підтверджується підвищеним рівнем тропонінів при відсутності клінічних ознак розвитку гострого коронарного синдрому;
- виявляється дисбаланс вегетативної регуляції серцевої діяльності, що асоціюється з погіршенням короткочасного прогнозу [4].

На сьогодні особливості структурно-функціональних змін серця, вегетативні та ішемічні порушення у хворих на ІХС з НП вивчені недостатньо. Існуючі на сьогодні результати наукових досліджень нечисленні та суперечливі [5, 6]. Так, за результатами дослідження Л. О. Курілець у хворих з НП із супутньою ІХС спостерігалась дилатація лівого передсердя (ЛП) та правого шлуночка (ПШ), порушення профілю діастолічного наповнення лівого шлуночка (ЛШ), збільшення середнього тиску в легеневій артерії (СТЛА) порівняно з хворими на НП без супутньої ІХС, лінійні та об'ємні показники ЛШ у пацієнтів обох груп були співставними [5], а за даними іноземних дослідників [6] не виявлено суттєвих змін з боку структурно-геометричних показників ЛШ та ПШ, систолічної та діастолічної функції ЛШ. Перспективним є удосконалення підходів до лікування, спрямованих на корекцію порушень стану кардіогемодинаміки, вегетативної нервової системи, підвищення виживаності хворих і попередження розвитку ускладнень. Клінічна ефективність та доцільність використання з цією метою екзогенного аргініну у хворих на ІХС після перенесеної НП потребує проведення комплексних наукових досліджень.

3. Мета дослідження

Дослідити вплив екзогенного L-аргініну на тлі базисної терапії на структурно-функціональні показ-

ники серця, виразність ішемічних змін міокарда та варіабельність серцевого ритму у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, що перенесли негоспітальну пневмонію.

4. Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено на кафедрі загальної практики – сімейної медицини Запорізького державного медичного університету.

До відкритого проспективного дослідження залучено 60 хворих на ІХС: стабільну стенокардію напруження II-III ФК, що перенесли НП III клінічної групи (чоловіків – 34, жінок – 26, віком від 56 до 79 років (середній вік $70,31 \pm 0,96$), які знаходились на лікуванні в терапевтичному відділенні КУ «ЦКЛ № 4 Заводського району» м. Запоріжжя. Критерії включення у дослідження: наявність документованої стабільної стенокардії напруження та ознак НП за даними клініко-рентгенологічного обстеження, письмова інформована згода на участь у дослідженні. В дослідження не включалися хворі з хронічними запальними, аутоімунними, онкологічними, психічними захворюваннями, пацієнти із захворюваннями крові, з нирковою та печінковою недостатністю, нестійкими формами ішемічної хвороби серця.

Діагноз НП та клас летальності за шкалою PSI/PORT встановлювали за даними клініко-рентгенологічного обстеження згідно з наказом МОЗ України № 128 (2007 р.). Діагноз ішемічної хвороби серця – відповідно до рекомендацій ВООЗ та Європейського товариства кардіологів (2003 р.). Всім хворим проводили комплексне обстеження та лікування відповідно до наказів МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р. та № 128 (2007 р.).

Усі хворі отримували базисну терапію ІХС та НП, яка включала антиагрегант (ацетилсаліцилову кислоту), статини (аторвастатин), β -адреноблокатор (бісопролол), інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (еналаприл або лізиноприл) або блокатор рецепторів ангіотензину II (лозартан), та, за необхідністю, короткодійні нітрати; антибактеріальну терапію відповідно до сучасних вимог чинних нормативних документів МОЗ України. Після отримання інформованої згоди на участь у дослідженні пацієнти були рандомізовані на 2 групи. До основної групи увійшло 30 хворих, яким додатково до базисної терапії призначали препарат екзогенного L-аргініну шляхом в/в інфузії протягом 5 діб із наступним переходом на пероральне застосування протягом 4 тижнів. Групу порівняння склали 30 осіб, які отримували лише базисну терапію.

Двовимірну ехокардіоскопію та імпульсно-хвильову доплерографію виконували за допомогою ультразвукового сканера «SONOACE» 8000SE. Кількісну оцінку структур та функцій камер серця проводили згідно рекомендацій Американського ехокардіографічного товариства (2006 р.). Визначали наступні параметри: розмір правого шлуночка в діастолу (ПШд, см) та правого передсердя в діастолу (ППд, мм), лівого передсердя (ЛП, см) та аорти

(Ao, см), кінцево-діастолічний (КДР, см) та кінцево-сistolічний розмір (КСР, см) ЛШ, товщину задньої стінки (ТЗСЛШд, см), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШПд, см). Кінцево-діастолічний об'єм (КДО, мл), кінцево-сistolічний об'єм (КСО, мл) ЛШ розраховували за методом Simpson (1991), обчислювали фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ, %), масу міокарда ЛШ (ММЛШ, г), фракцію вкорочення середніх волокон міокарда. Враховуючи індивідуальні конституціональні особливості пацієнтів використовували індексування до площі поверхні тіла величини індексу маси міокарда (ІММЛШ, г/м²). Відносну товщину стінок ЛШ (ВТС ЛШ) обчислювали за допомогою формули:

$$ВТС=(ТЗСЛШд+ТМШПд)/КДРЛШ,$$

де ТЗСЛШд – товщина задньої стінки ЛШ в діастолу; ТМШПд – товщина міжшлуночкової пертинки в діастолу.

Для вивчення трансмітрального діастолічного кровотоку в межах технічних можливостей ультразвукового сканеру визначали максимальну швидкість раннього (Ve, см/с) і пізнього (Va, см/с) наповнення ЛШ, їх співвідношення (Ve/Va, од.), час ізовольмічної релаксації ЛШ (IVRT, мс). З парастернальної позиції по короткій вісі на рівні магістральних судин отримували імпульсно-хвильовий доплерівський спектр систолічного кровотоку через клапан легеневої артерії (КЛА) для розрахунку середнього артеріального тиску в легеневій артерії (СТА) за формулою:

$$СТА=80-0,5 \times АссТ,$$

де АссТ – час прискорення систолічного потоку на КЛА.

Добове моніторування ЕКГ за Холтером проводили з використанням приладу «Кардіосенс К» (ХАИ МЕДИКА, Україна). Оцінювали тривалість та максимальну глибину депресії сегмента ST, що супроводжувались або не супроводжувались нападом болю ангінозного характеру за результатами аналізу щоденника пацієнта. Для аналізу ознак електричної нестабільності серця досліджували кількість порушень серцевого ритму за добу. Вивчали показники ВСР за добу, в денний та нічний періоди за часовими та спектральними характеристиками у відповідності до рекомендацій Робочої групи Європейського товариства кардіологів по вивченню варіабельності серцевого ритму [7]. Обстеження хворих проводили протягом перших 3-х діб від початку надходження у стаціонар та через 3 місяці.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакету програм «Statistica 6.0». (StatSoftInc, № АХХR712D833214FAN5). Аналіз нормальності розподілу оцінювався за критеріями Shapiro-Wilk (W). Оскільки розподіл даних відрізнявся від нормального, для порівняння показників у двох незалежних

вибірках використовували U-критерій Mann-Whitney, у двох залежних вибірках – критерій Wilcoxon. Порівняння якісних показників проводили за допомогою критерію χ^2 з поправкою Йейтса. Дані наведені у вигляді медіани і міжквартильного розмаху, Me (Q₂₅; Q₇₅). Відмінності вважали достовірними при p<0,05.

5. Результати дослідження

Групи хворих суттєво не відрізнялись одна від одної за статтю, віком, ступенем важкості пневмонії за шкалою PSI/PORT, основними факторами ризику ІХС, стадією серцевої недостатності та характером супутньої патології (табл. 1). У хворих основної групи дещо частіше зустрічалося тютюнопаління (9 (30 %) проти 3 (10 %)) та цукровий діабет (6 (20 %) проти 4 (13,33 %)) в анамнезі, але розбіжності не мали статистичної значущості ($\chi^2=2,604$ та $\chi^2=0,120$ відповідно, df=1, p>0,05).

Таблиця 1

Клінічна характеристика обстежених хворих

| Ознака | Базисна терапія (n=30) | Базисна терапія із включенням екзогенного L-аргініну (n=30) |
|---------------------------------------|------------------------|---|
| Стать чоловіча (абс./%) | 17 (56,67 %) | 17 (56,67 %) |
| Медіана віку, роки | 72,00 (64,00; 75,00) | 72,50 (66,00; 75,00) |
| Перенесений інфаркт міокарда (абс./%) | 7 (23,33 %) | 6 (20,00 %) |
| Артеріальна гіпертензія (абс./%) | 24 (80,00 %) | 25 (83,33 %) |
| СН II-A ст. (абс./%) | 17 (56,67 %) | 18 (60,00 %) |
| Цукровий діабет, тип 2 (абс./%) | 4 (13,33 %) | 6 (20,00 %) |
| Тютюнопаління(абс./%) | 3 (10,00 %) | 9 (30,00 %) |
| ІМТ, кг/м ² | 27,62 (25,35; 31,14) | 26,42 (24,21; 31,63) |
| Сатурація кисню, % | 96,00 (92,00; 98,00) | 96,00 (95,00; 98,00) |
| PSI/PORT, бали | 73,00 (62,00; 82,00) | 72,5 (64,00; 84,00) |

За даними дослідження [8] при проведенні ЕХО-КС у хворих з ІХС та НП на початку дослідження спостерігається порушення діастолічної (зниження співвідношення VE/VA, збільшення IVRT, підвищення КДТ та індексу жорсткості міокарда) та систолічної (зниження ФВ ЛШ, фракції вкорочення середніх волокон) функції ЛШ. Виявлені зміни можна пояснити гіперпродукцією прозапальних цитокінів, що мають негативну інотропну дію, а також розвитком ендотеліальної дисфункції, котра призводить до збільшення тону артерій середнього та дрібного калібру, підвищення післянавантаження на серце [9].

Таблиця 2
Динаміка структурно-функціональних показників серця під впливом лікування у хворих на ІХС, що перенесли негоспітальну пневмонію за результатами ЕХОКС, Ме (Q₂₅; Q₇₅)

| Показник, одиниці вимірювання | Базисна терапія (n=30) | | Базисна терапія із включенням екзогенного L-аргініну (n=30) | |
|--|----------------------------|----------------------------|---|----------------------------|
| | на початку дослідження | через 3 місяці | на початку дослідження | через 3 місяці |
| Ао, см | 3,40 (3,10; 3,60) | 3,42 (3,30; 3,60) | 3,30 (3,20; 3,50) | 3,50 (3,30; 3,64) |
| ЛП д, см | 4,20 (3,80; 4,30) | 4,10 (3,90; 4,45) | 4,10 (3,90; 4,20) | 4,16 (3,90; 4,35) |
| КДР ЛШ, см | 5,25 (4,69; 6,00) | 5,30 (4,60; 5,95) | 5,20 (4,80; 5,70) | 4,95 (4,69; 5,78) |
| КСР ЛШ, см | 3,45 (3,05; 4,60) | 3,40 (3,10; 4,38) | 3,35 (3,10; 4,00) | 3,34 (3,10; 3,75) |
| КДО ЛШ, мл | 156,85 (101,85; 180,00) | 160,11 (112,81; 190,44) | 131,58 (107,52; 170,02) | 123,81 (101,85; 164,96) |
| КСО ЛШ, мл | 49,28 (36,46; 97,40) | 47,44 (37,92; 86,56) | 47,44 (37,92; 70,60) | 45,30 (37,92; 60,83) |
| КДТ ЛШ, мм.рт.ст. | 22,93 (22,09; 24,11) | 22,20 (21,83; 23,72) | 21,13 (20,73; 23,13) | 21,09 (20,22; 26,31) |
| ІЖМ, мм рт. ст./мл | 0,22 (0,18; 0,28) | 0,23 (0,19; 0,28) | 0,20 (0,17; 0,27) | 0,21 (0,18; 0,27) |
| ТМШП, см | 1,20 (1,20; 1,26) | 1,20 (1,20; 1,28) | 1,20 (1,10; 1,30) | 1,30 (1,20; 1,30) |
| ТЗСЛШд, см | 1,20 (1,10; 1,30) | 1,20 (1,13; 1,30) | 1,22 (1,10; 1,30) | 1,30 (1,20; 1,30) |
| ВТС ЛШ, у.о. | 0,46 (0,40; 0,52) | 0,47 (0,40; 0,52) | 0,47 (0,41; 0,53) | 0,48 (0,41; 0,54) |
| ФВ ЛШ, % | 45,00 (35,00; 50,00) | 46,50 (37,00; 51,00) | 45,00 (40,00; 47,00) | 47,00* (45,00; 50,00) |
| Фракція вкорочення середніх волокон, % | 13,20 (11,65; 15,61) | 14,40 (11,62; 16,85) | 13,82 (11,72; 16,52) | 14,72 (12,15; 17,16) |
| ММЛШ, г | 283,68 (226,67; 340,02) | 284,13 (213,26; 349,22) | 264,69 (231,20; 312,15) | 252,66 (223,43; 299,89) |
| ІММЛШ, г/м ² | 139,48 (120,14; 163,25) | 139,24 (111,90; 170,57) | 133,86 (120,16; 168,89) | 132,51 (122,19; 165,52) |
| VE/VA | 0,69 (0,67; 0,77) | 0,72 (0,71; 0,79) | 0,70 (0,53; 0,76) | 0,76 (0,60; 0,76) |
| IVRT, мс | 112,50 (108,00; 121,00) | 114,00 (107,00; 122,00) | 108,00 (100,00; 113,50) | 112,50 (100,00; 120,00) |
| ПШд, см | 1,95 (1,70; 2,50) | 2,01 (1,80; 2,50) | 2,00 (1,70; 2,20) | 2,00 (1,80; 2,25) |
| ППд, мм | 38,00 (35,00; 40,00) | 38,00 (34,00; 40,00) | 38,00 (37,00; 42,00) | 38,00 (36,00; 42,00) |
| СТЛА, мм рт ст | 17,00 (16,00; 20,00) | 16,50* (14,50; 20,00) | 18,00 (12,50; 24,00) | 16,50* (13,00; 20,00) |

Примітка: * – вірогідність різниці показників в динаміці лікування ($p < 0,05$)

У динаміці спостереження через 3 місяці (табл. 2) у пацієнтів основної групи виявлено тенденцію до зменшення КДО ЛШ, ММ та ІММ ЛШ, вірогідне підвищення ФВ ЛШ на 4,44 % ($p < 0,05$), тоді як у пацієнтів, що отримували лише базисну терапію, вірогідної зміни ФВ ЛШ не відбулося, а КДО ЛШ мав тенденцію до збільшення. В обох групах в динаміці лікування спостерігалось вірогідне зниження СТЛА, але в групі L-аргініну воно було більш значущим (8,33 % vs 2,94 %; $p < 0,05$). Зміни інших структур-

но-функціональних показників серця у пацієнтів обох груп протягом лікування не досягли рівня статистичної вірогідності.

За результатами добового моніторингу ЕКГ у пацієнтів обох груп в динаміці лікування спостерігалось зменшення середньої частоти серцевих скорочень (ЧСС) як в активному, так і в пасивному періодах (табл. 3), що можна пояснити згасанням гострого запального процесу в процесі одужання від пневмонії.

Таблиця 3

Динаміка змін результатів добового моніторування ЕКГ за Холтером у хворих на ІХС, що перенесли негоспітальну пневмонію в процесі лікування, Ме (Q₂₅; Q₇₅)

| Показник, одиниці вимірювання | Базисна терапія (n=30) | | Базисна терапія із включенням екзогенного L-аргініну (n=30) | |
|--|----------------------------|-----------------------------|---|-----------------------------|
| | на початку дослідження | через 3 місяці | на початку дослідження | через 3 місяці |
| Середньодобова ЧСС, за 1 хв. | 76,00 (69,00; 72,00) | 72,00 (71,00; 78,00) | 73,00 (66,50; 80,00) | 69,00 (65,50; 75,00) |
| Середня ЧСС в денному періоді, за 1 хв. | 82,00 (71,00; 85,00) | 81,00 (75,00; 84,00) | 78,50 (72,50; 89,00) | 76,00 (68,50; 80,50) |
| Середня ЧСС в нічному періоді, за 1 хв. | 69,00 (62,00; 76,00) | 64,00 (63,00; 69,00) | 66,00 (57,50; 70,00) | 64,50 (57,00; 67,50) |
| Загальна тривалість тахікардії за добу, хв. | 165,00 (57,50; 245,00) | 217,00 (163,00; 321,00) | 163,00 (42,00; 354,00) | 109,00*# (32,00; 208,00) |
| Шлуночкова екстрасистоля, всього за добу | 58,00 (21,00; 202,00) | 26,50 (3,50; 309,00) | 62,50 (2,00; 142,00) | 23,00*# (2,00; 76,00) |
| Суправентрикулярна екстрасистоля, всього за добу | 248,00 (80,00; 1187,00) | 426,50 (248,50; 1626,50) | 247,00 (60,00; 1454,00) | 430,00 (31,00; 1478,00) |
| Тривалість депресії сегменту ST, хв. | 19,00 (1,50; 26,00) | 11,50 (6,00; 46,00) | 19,50 (3,00; 25,00) | 5,00*# (4,00; 6,00) |
| Глибина депресії сегменту ST, мкВ. | 148,00 (109,00; 199,00) | 156,00 (110,00; 195,00) | 146,50 (107,00; 201,00) | 128,00 (113,00; 134,00) |

Примітки: * – вірогідність різниці показників в динаміці лікування порівняно з початковим вимірюванням ($p < 0,05$); # – вірогідність різниці показників через 3 місяці лікування порівняно з хворими, що не отримували L-аргінін ($p < 0,05$)

Загальна тривалість тахікардії протягом доби вірогідно зменшилась на 33,13 % ($p < 0,05$) та була вірогідно меншою на 49,77 % у пацієнтів основної групи у співставленні з хворими групи порівняння, у яких спостерігалась тенденція до збільшення цього показника. Кількість шлуночкових екстрасистол в динаміці лікування зменшувалась в обох групах (на 63,2 % в основній групі та на 54,31 % в групі порівняння), проте тільки в групі аргініну ці зміни досягли статистичної значущості ($p < 0,05$). Можна припустити, що зменшення кількості порушень серцевого ритму на тлі лікування пов'язано як зі зменшенням тону симпатичної ланки вегетативної нервової системи на тлі згасання гострого запального процесу, так і з калій-зберігаючою дією L-аргініну, що забезпечує помірний антиаритмічний ефект препарату [10].

Тривалість депресії сегменту ST у хворих, що отримували базисне додаткове лікування з додаванням L-аргініну вірогідно знизилась на 74,36 % та була меншою на 56,52 % ($p < 0,05$) порівняно з традиційною схемою лікування, в якій зазначені зміни не досягли рівня статичної значущості.

Зміни спектральних характеристик ВСП наведено в табл. 4.

В динаміці лікування у пацієнтів обох груп спостерігалась тенденція до зростання загальної варіабельності серцевого ритму (TP) та зниження співвідношення симпато-вагального балансу (LF/HF) за рахунок підвищення активності парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи (HF) як в денний, так і в нічний періоди. Через 3 місяці лікування пацієнти, які отримували лікування L-аргініном, в денному періоді мали вірогідно нижчі показники співвідношення LF/HF на 11,67 % за рахунок вірогідного ($p < 0,05$) зменшення вкладу симпатичної складової (LFn на 3,2 %), і підвищення активності парасимпатичної складової (HFn на 9,56 %). В нічному періоді у пацієнтів основної групи через 3 місяці лікування спостерігались вірогідно вищі показники загальної варіабельності серцевого ритму (rMSSD – на 70,00 %, TP – на 97,42 %; $p < 0,05$) порівняно з пацієнтами, що отримували лише базисну терапію. За спектральними характеристиками при повторному обстеженні групи вірогідно не відрізнялись одна від одної.

Таблиця 4

Динаміка змін в процесі лікування часових та спектральних показників варіабельності серцевого ритму під впливом лікування у хворих на ІХС, що перенесли негоспітальну пневмонію, Me (Q₂₅; Q₇₅)

| Показник, одиниці вимірювання | Базисна терапія (n=30) | | Базисна терапія із включенням екзогенного L-аргініну (n=30) | |
|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---|--------------------------------|
| | на початку дослідження | через 3 місяці | на початку дослідження | через 3 місяці |
| Показники ВСР в денний період | | | | |
| mRR, мс | 740,50 (678,00; 876,00) | 769,00 (705,00; 789,00) | 770,50 (675,00; 831,00) | 798,50# (748,00; 877,50) |
| SDNN, мс | 48,45 (38,25; 62,70) | 46,20 (41,60 50,20) | 41,35 (28,70; 52,70) | 50,75 (42,20; 60,25) |
| rMSSD, мс | 21,50 (12,50; 37,50) | 30,00 (17,00; 45,00) | 23,50 (11,00; 45,00) | 32,00 (20,50; 50,00) |
| pNN50, % | 3,55 (0,70; 9,00) | 5,40 (1,10; 21,20) | 4,40 (0,30; 17,00) | 4,70 (0,35; 8,90) |
| HRVTI, у. о. | 23,30 (18,55; 34,30) | 26,40 (24,40; 31,50) | 21,80 (15,90; 29,50) | 24,00 (20,95; 33,25) |
| TP, мс ² | 1770,00 (1335,00; 3166,00) | 2199,00 (1601,00; 2461,00) | 1533,00 (805,00; 2651,00) | 2401,00 (1483,50; 2874,00) |
| ULF, мс | 643,00 (201,50; 1032,50) | 717,00 (431,00; 990,00) | 543,00 (374,00; 792,00) | 568,50 (367,50; 778,00) |
| VLF, мс | 708,00 (319,00; 1323,00) | 993,00 (589,00; 1094,00) | 629,50 (397,00; 1195,00) | 842,50 (572,00; 1155,25) |
| LF, мс | 219,50 (135,75; 362,50) | 307,00 (203,00; 328,00) | 173,00 (121,00; 438,00) | 340,00* (179,00; 612,75) |
| LFn, н. о. | 75,80 (50,13; 79,53) | 74,90 (50,00; 81,20) | 71,60 (64,80; 76,50) | 72,50# (70,00; 77,03) |
| HF, мс | 111,00 (51,00; 209,00) | 113,00 (47,00; 241,00) | 115,00 (33,00; 230,00) | 133,00 (93,00; 226,50) |
| HFn, н. о. | 25,20 (21,00; 49,96) | 25,10 (18,80; 50,00) | 28,40 (23,50; 35,10) | 27,50# (22,98; 30,00) |
| LF/HF | 3,00 (1,00; 3,75) | 3,00 (1,00; 4,30) | 3,05 (1,88; 3,73) | 2,65# (2,30; 3,33) |
| Показники ВСР в нічний період | | | | |
| mRR, мс | 894,00 (819,00; 974,50) | 925,00 (846,00; 960,00) | 913,50 (833,00; 955,00) | 930,00 (899,00; 1043,50) |
| SDNN, мс | 43,35 (30,90; 61,70) | 43,00 (36,80; 54,90) | 47,25 (28,30; 59,40) | 61,80 (36,40; 80,30) |
| rMSSD, мс | 24,50 (17,50; 32,50) | 25,00 (18,00; 37,00) | 24,50 (17,00; 39,00) | 42,50# (19,00; 58,00) |
| pNN50, % | 3,55 (1,20; 6,65) | 4,10 (1,60; 8,20) | 4,40 (0,48; 14,95) | 4,70 (0,35; 8,90) |
| HRVTI, у. о. | 17,45 (15,05; 19,65) | 19,80 (17,10; 23,50) | 19,05 (14,90; 26,00) | 18,05 (15,15; 22,68) |
| TP, мс ² | 1881,50 (1601,50; 3462,00) | 1802 (1296,00; 2988,00) | 2012,00 (790,00; 2940,00) | 3557,50# (1314,00; 6375,00) |
| ULF, мс | 372,50 (188,50; 653,50) | 333,00 (244,00; 501,00) | 301,50 (182,00; 632,00) | 460,50 (296,00; 813,00) |
| VLF, мс | 1012,00 (456,00; 1564,50) | 933,00 (655,00; 1248,00) | 1053,50 (474,00; 1584,00) | 1125,00# (522,00; 1941,00) |
| LF, мс | 360,50 (112,00; 932,50) | 368,00 (241,00; 625,00) | 374,50 (148,00; 655,00) | 492,00 (231,50; 915,25) |
| LFn, н. о. | 71,10 (60,00; 79,65) | 58,60 (49,90; 79,70) | 71,50 (53,80; 77,80) | 58,75 (55,45; 71,55) |
| HF, мс | 132,00 (68,00; 183,50) | 175,00 (102,00; 445,00) | 130,50 (79,00; 432,5) | 314,00 (80,25; 553,25) |
| HFn, н. о. | 28,90 (22,33; 40,00) | 41,40 (20,30; 50,10) | 28,50 (21,75; 44,63) | 41,25 (28,45; 44,55) |
| LF/HF | 2,80 (1,50; 3,50) | 1,40 (1,00; 3,90) | 2,40 (1,20; 3,50) | 1,45 (1,25; 2,50) |

Примітки: * – вірогідність різниці показників в динаміці лікування порівняно з початковим вимірюванням ($p < 0,05$); # – вірогідність різниці показників через 3 місяці лікування порівняно з хворими, що не отримували L-аргінін ($p < 0,05$)

6. Обговорення результатів

Таким чином, під впливом базисної терапії з додаванням L-аргініну у хворих на ІХС після перенесеної НП спостерігались покращення систолічної функції серця, тенденція до зменшення об'ємних показників ЛШ та вірогідне зменшення СТЛА. Аналогічні результати, що свідчать про позитивний вплив L-аргініну на стан кардіогемодинаміки, були отримані в інших дослідженнях [11–14]. Так, A. Alyavi et al. досліджували вплив додаткового застосування L-аргініну на тлі базисної терапії на показники кардіогемодинаміки у хворих на стабільну стенокардію напруження після черезшкірного коронарного втручання. За результатами їх спостереження у пацієнтів, що додатково отримували в/в інфузію L-аргініну протягом 10 днів, спостерігалось вірогідне зменшення ЧСС, систолічного та діастолічного артеріального тиску, та покращення систолічної функції лівого шлуночка [11]. Аналогічні результати отримані E. A. Vocchi: інфузія L-аргініну у хворих з застійною серцевою недостатністю призводила до достовірного зменшення ЧСС, зниження системного судинного опору, збільшення ФВ ЛШ та хвилиного об'єму крові [12]. В дослідженні A. Orea-Tajeda et al. додаткове призначення L-аргініну протягом 2 місяців пацієнтам з серцевою недостатністю із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка сприяло вірогідному зниженню СТЛА, ПШД та КСР ЛШ [13]. За даними N. Nagaya et al. короточасне (протягом 1 тижня) лікування L-аргініном пацієнтів з легеневою гіпертензією сприяло зниженню СТЛА та периферичного судинного опору [14].

За результатами дослідження додаткове призначення L-аргініну на тлі базисного лікування сприяло збільшенню загальної варіабельності серцевого ритму та відновленню симпато-парасимпатичного балансу за рахунок зростання парасимпатичної складової, що виявилось більш значущим в активному періоді. Отримані результати підтверджуються іншими науковими даними. Так, за даними вітчизняних та іноземних дослідників [15, 16], призначення L-аргініну хворим на ІХС сприяло зниженню активності симпатичного компоненту ВСР та відновленню симпато-вагального балансу за рахунок активації парасимпатичної складової.

Отримані результати можна пояснити впливом L-аргініну на синтез ендотеліну-1, який є потужним вазоконстриктором та стимулятором проліферації та міграції гладеньком'язових клітин судинної стінки [17]. Крім того, показано, що препарат пригнічує синтез асиметричного диметиларгініну – стимулятора оксидативного стресу, та знижує продукцію й концентрацію вільних радикалів у плазмі і тканинах [18], що сприяє поліпшенню функції ендотелію, збільшенню толерантності до фізичного навантаження, зменшенню потреби у нітратах короткої дії, поліпшенню якості життя пацієнтів [19]. Аналогічні дані були отримані у дослідженні O. V. Крайдашенко та співавторів, які відмічали зменшення тривалості депресії сегменту ST у хворих похилого віку зі стабільною стенокардією напруження на тлі базисного лікування з додаванням L-аргініну, що пояснювалось зменшенням ступеня ендотеліальної дисфункції, помірним вазодилатуючим ефектом препарату та позитивним впливом на коронарний кровоток [15]. За результатами дослідження [20] додаткове призначення L-аргініну на тлі базисної терапії також призводило до вірогідного зниження рівню PAPP-A, маркера, який відображає стан ендотеліальної дисфункції та стабільності атероми, що свідчить про можливий позитивний вплив препарату не тільки на функцію ендотелію, а також на стабілізацію атеросклеротичної бляшки.

7. Висновки

1. Включення до базисної терапії ІХС препарату екзогенного L-аргініну у хворих на ІХС, що перенесли негоспітальну пневмонію, чинить позитивний вплив на стан кардіогемодинаміки: сприяє підвищенню фракції викиду лівого шлуночка, зменшенню об'ємних показників та більш значному зниженню середнього тиску в легеневій артерії порівняно з традиційною схемою лікування.

2. Під впливом базисного лікування з додаванням екзогенного L-аргініну у хворих на ІХС після перенесеної НП спостерігається зменшення частоти серцевих скорочень, кількості шлуночкових екstrasistol на тлі зменшення ступеня і тривалості ішемії міокарда та нормалізації симпато-парасимпатичного балансу вегетативної серцевої регуляції.

Література

1. Коваленко, В. М. Проблеми здоров'я і медичної допомоги та модель покращання в сучасних умовах [Текст]: пос. / В. М. Коваленко, В. М. Корнацький. – Київ, 2016. – 260 с.
2. Линник, М. І. Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим на хвороби пухль монологічного та алергологічного профілю в Україні за 2009–2015 рр [Текст] / М. І. Линник, О. П. Недоспасова, О. Р. Тарасенко, І. В. Бушура, Л. Г. Нікіфорова. – К.: Видавництво Ліра-К, 2016. – 48 с.
3. Corrales-Medina, V. F. Cardiac Complications in Patients with Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies [Text] / V. F. Corrales-Medina, K. N. Suh, G. Rose, J. A. Chirinos, S. Doucette, D. W. Cameron, D. A. Fergusson // PLoS Medicine. – 2011. – Vol. 8, Issue 6. – P. e1001048. doi: 10.1371/journal.pmed.1001048
4. Corrales-Medina, V. F. Acute pneumonia and the cardiovascular system [Text] / V. F. Corrales-Medina, D. M. Musher, S. Shachkina, J. A. Chirinos // The Lancet. – 2013. – Vol. 381, Issue 9865. – P. 496–505. doi: 10.1016/s0140-6736(12)61266-5
5. Курілець, Л. О. Особливості центральної гемодинаміки та функції зовнішнього дихання у хворих на негоспітальну пневмонію 3 та 4 групи із супутньою ІХС [Текст] / Л. О. Курілець // Запорозький медичний журнал. – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 21–23.

6. Yildirim, B. Is there a potential role for echocardiography in adult patients with CAP? [Text] / B. Yildirim, F. S. Biteker, O. Basaran, O. D. Alatas, E. Acar, H. Sozen et. al. // The American Journal of Emergency Medicine. – 2015. – Vol. 33, Issue 11. – P. 1672–1676. doi: 10.1016/j.ajem.2015.06.036
7. Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use [Text] // Circulation. – 1996. – Vol. 93, Issue 5. – P. 1043–1065. doi: 10.1161/01.cir.93.5.1043
8. Михайловська, Н. С. Клінічний перебіг, нейрогуморальні та гемодинамічні зміни у хворих на стабільну стенокардію напруження на тлі негоспітальної пневмонії [Текст] / Н. С. Михайловська, Т. О. Кулинич, Г. В. Грицай // Патологія. – 2014. – № 2 (31). – С. 55–59.
9. Островський, М. М. Вплив патогенетично-обґрунтованої медикаментозної терапії негоспітальної пневмонії на тлі ішемічної хвороби серця в осіб, інфікованих *Chlamydomytila pneumonia*, на ендобронхіальні фактори неспецифічної резистентності та локальну імунну відповідь [Текст] / М. М. Островський, О. І. Варунків // Український пульмонологічний журнал. – 2013. – № 3. – С. 63–67.
10. Нормативно-директивні документи МОЗ України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=33730>
11. Alyavi, A. GW27-e0520 Influence of Tivortin on hemodynamic parameters in patients with coronary heart disease [Text] / A. Alyavi, U. Kamilova, D. Tulyaganova, N. Kayumova, D. Rajabova, B. Toshev // Journal of the American College of Cardiology. – 2016. – Vol. 68, Issue 16. – P. C84. doi: 10.1016/j.jacc.2016.07.317
12. Bocch, E. A. L-Arginine reduces heart rate and improves hemodynamics in severe congestive heart failure [Text] / E. A. Bocchi, A. V. De Moraes, A. Esteves-Filho, F. Bacal, J. O. Auler, M. J. Carmona et. al. // Clinical Cardiology. – 2000. – Vol. 23, Issue 3. – P. 205–210. doi: 10.1002/clc.4960230314
13. Orea-Tejeda, A. Влияние L-аргинина и цитруллина на функцию эндотелия сосудов у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка сердца [Текст] / A. Orea-Tejeda, J. J. Orozco-Gutierrez, L. Castillo-Martinez, C. Keirns-Davies, P. Montano-Hernandez, O. Vazquez-Diaz et. al. // Therapia. – 2012. – № 5. – С. 44–48.
14. Nagaya, N. Short-term Oral Administration of L- Arginine Improves Hemodynamics and Exercise Capacity in Patients with Precapillary Pulmonary Hypertension [Text] / N. Nagaya, M. Uematsu, H. Oya, N. Sato, F. Sakamaki, S. Kyotani // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2001. – Vol. 163, Issue 4. – P. 887–891. doi: 10.1164/ajrccm.163.4.2007116
15. Крайдашенко, О. В. Эндотелийопосредованный антиишемический эффект тивортина у больных с ишемической болезнью сердца пожилого и старческого возраста [Текст] / О. В. Крайдашенко, М. А. Шальмина // Вісник проблем біології і медицини. – 2012. – Вип. 2 (2). – С. 105–109.
16. Lee, C.-W. L-arginine supplementation reduces cardiac noradrenergic neurotransmission in spontaneously hypertensive rats [Text] / C.-W. Lee, D. Li, K. M. Channon, D. J. Paterson // Journal of Molecular and Cellular Cardiology. – 2009. – Vol. 47, Issue 1. – P. 149–155. doi: 10.1016/j.yjmcc.2009.03.023
17. Лутай, М. І. Значення L-аргініну в лікуванні хворих із серцево-судинною патологією [Текст] / М. І. Лутай, В. В. Бугаєнко, О. І. Моїсеєнко та ін. // Український кардіологічний журнал. – 2011. – № 4. – С. 96–107.
18. Коноплева, Л. Ф. L-аргінин при ішемической болезни сердца: исследования продолжаются [Текст] / Л. Ф. Коноплева, Е. В. Андреев // Therpia. – 2010. – Т. 10, № 51. – С. 64–68.
19. Tousoulis, D. Mechanisms of Disease: L-arginine in coronary atherosclerosis – a clinical perspective [Text] / D. Tousoulis, R. H. Boger, C. Antoniades, G. Siasos, E. Stefanadi, C. Stefanadis // Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine. – 2007. – Vol. 4, Issue 5. – P. 274–283. doi: 10.1038/ncpcardio0878
20. Кулинич, Т. О. Клінічна ефективність застосування екзогенного L-аргініну в лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця, які перенесли негоспітальну пневмонію [Текст] / Т. О. Кулинич // Запорізький медичний журнал. – 2017. – Т. 19, № 1. – С. 9–13.

Дата надходження рукопису 15.02.2017

Михайловська Наталія Сергіївна, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри, кафедра загальної практики – сімейної медицини, Запорізький державний медичний університет, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035
E-mail: natalizgmu@rambler.ru

Кулинич Таміла Олегівна, асистент, кафедра загальної практики – сімейної медицини, Запорізький державний медичний університет, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035
E-mail: akul8@ukr.net.