

Стаття присвячена встановленню особливостей вегетативної нервової регуляції в осіб з артеріальною гіпертензією з урахуванням конституційних особливостей. Результати проведених досліджень показали патологічну роль підвищеного артеріального тиску у виникненні патології скелетної мускулатури. Проаналізовані відмінності варіабельності серцевого ритму при II і III стадіях захворювання, висвітлена їх клінічна та прогностична значущість залежно від індексу маси тіла, типу ожиріння та соматотипу.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, індекс маси тіла, ожиріння, скелетна мускулатура, варіабельність серцевого ритму.

The article describes peculiarities of autonomic dysfunction in the patients with arterial hypertension in dependence on somatotype. The affecting role of high blood pressure in pathology of peripheral muscles was revealed. The peculiarities of the heart rhythm variability in II and III stages of the disease were analyzed. In the study clinical and prognostic importance of these parameters in patients with different type of obesity were estimated.

Key words: arterial hypertension, mass index, obesity, skeletal muscles, cardiac rhythm variability.

УДК 616.12.008.331.1-06:616.12-005.4]:612.13-053.9-056.257

Н. В. Тофан

КОРЕКЦІЯ ГЕМОДИНАМІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ У ПАЦІЄНТІВ ЛІТНЬОГО ВІКУ З ПЕРВИННОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ У ПОЄДНАННІ З ШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ ГІПЕРТРОФІЇ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА, ОЖИРІННЯ ТА МНОЖИННОЇ КОМОРБІДНОСТІ

Одеський національний медичний університет

З 2000 по 2014 рр. відмічається постійна тенденція до зростання розповсюдженості в Україні серцево-судинних захворювань (ССЗ). За цей час вона підвищилася на 57,2 % (8,1 млн осіб) і в 2014 р. кількість хворих перевищила 26,2 млн осіб. У межах вікових категорій найбільш загрозлива динаміка у збільшенні розповсюдженості та захворюваності на ССЗ спостерігається серед пацієнтів літнього віку (65–74 роки за класифікацією ВООЗ) і становить 51,2 і 20,0 % відповідно [1]. Найбільш вагомий вклад у структуру кардіоваскулярної патології вносять первинна артеріальна гіпертензія (ПАГ) та ішемічна хвороба серця (ІХС), відповідно 70,9 і 61,0 %. Проте саме комбінація ПАГ з ІХС вважається особливо прогностично

несприятливою. Діастолічний артеріальний тиск (ДАТ), що дорівнює 105 мм рт. ст. і вище, асоціюється із чотириразовим збільшенням ризику розвитку ІХС. В інших дослідженнях була показана більша значущість підвищення рівня систолічного артеріального тиску (САТ) як фактора ризику ІХС, інсульту та смертності [2]. Стратифікація кардіоваскулярних ускладнень при ПАГ, поєднаної зі стенокардією напруження, свідчить про дуже високий ступінь ризику навіть при нормальному високому рівні артеріального тиску [3]. Також дослідження PROGRESS констатує, що причиною кожного четвертого випадку смерті від ІХС є підвищений артеріальний тиск, а у осіб з ПАГ ІХС розвивається у 3–4 рази частіше [2]. За останні

17 років захворюваність на вищезазначену небезпечну коморбідність зросла в 1,85 рази, а розповсюдженість — удвічі. Найчастіше поєднання ПАГ та ІХС трапляється саме у хворих літнього віку (67,7 % випадків) [1].

Серед найбільш значущих факторів ризику кардіоваскулярних ускладнень є ожиріння, яке найчастіше спостерігається в асоційованій коморбідності у хворих на ІХС у поєднанні з ПАГ [4]. Так, було встановлено негативний внесок ожиріння у збільшення ступеня серцевої недостатності та в приєднання фібриляції передсердь і розвитку декомпенсації кровообігу [5]. В осіб з вираженим і довготривалим (більше 15 років) ожирінням зростання серцевого викиду та хвилинного об'єму кровообігу серця викликають морфо-

логічні та функціональні зміни міокарда лівого шлуночка серця (ЛШС). За даними Фремінгемського дослідження, між індексом маси тіла (ІМТ) і розмірами та товщиною лівого шлуночка серця існує вірогідний взаємозв'язок. Він залишався вірогідним навіть при урахуванні статі, віку та рівня артеріального тиску [6].

Таким чином, гіпертрофія міокарда лівого шлуночка серця (ГМЛШС) разом з ожирінням є суттєвими факторами ризику серцево-судинної захворюваності та смертності, які призводять до порушення нормальних показників гемодинамічних параметрів, дисфункції міокарда ЛШС і ускладнюють проведення фармакотерапевтичного лікування. Установлено, що навіть незначне підвищення артеріального тиску у пацієнтів з ожирінням призводить до зростання маси міокарда ЛШС [7].

Для пацієнтів з ожирінням й артеріальною гіпертензією характерне одночасне підвищення пренавантаження за рахунок збільшення об'єму циркулюючої крові та постнавантаження за рахунок підвищення ригідності стінок артерій, зростання гематокриту, рівня фібриногену плазми [8].

Також підтверджено, що ризик розвитку інсульту й інфаркту міокарда у пацієнтів ІХС у поєднанні з ПАГ і ГМЛШС у п'ять разів вищий, ніж за їх відсутності [9]. Як відомо, у пацієнтів літнього віку з кардіологічною патологією більш виражена різноманітна супровідна патологія [10], що спричинює труднощі не лише в діагностиці та диференційній діагностиці, але й у виборі ефективної та безпечної фармакотерапії унаслідок особливостей метаболізму в даному віці. Так, незважаючи на активне практичне впровадження з 1999 р. Національної програми з профілактики та

лікування ПАГ в Україні, ефективність лікування цієї недуги становить лише 20 %. Стає зрозумілим, що поєднання ПАГ з ІХС, наявність зазначених провідних факторів ризику кардіоваскулярних ускладнень (ожиріння та ГМЛШС), а особливо множинної коморбідності, ще більше ускладнює можливості оптимізації лікування та нормалізації параметрів гемодинаміки. Із усього вищезазначеного випливає актуальність розглянутої проблематики та необхідність пошуку шляхів її розв'язання.

Метою нашого дослідження є визначення ефективності лікування у пацієнтів похилого віку з ПАГ I–III стадій, поєднаної з ІХС, на тлі множинної коморбідності залежно від наявності та відсутності гіпертрофії міокарда ЛШС та з урахуванням ІМТ і вегетативної нервової регуляції (ВНР).

Матеріали та методи дослідження

Для досягнення цієї мети були обстежені та перебували під клінічним спостереженням 137 пацієнтів із зазначеною патологією на кафедрі внутрішньої медицини № 2 в Центрі реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) Одеського національного медичного університету. Згідно з протоколом надання медичної допомоги МОЗ України з ПАГ та ІХС (№№ 384, 816), пацієнтам виконані відповідні дослідження та призначено лікування. Застосована комбінація, до якої входили антигіпертензивні, антиішемічні й антиагрегантні лікарські засоби: лизиноприл + бісопролол + індапамід + кардіомагніл. Залежно від ступеня вираженості клінічних проявів дози варіювали. За необхідності ліквідації частих нападів стабільної стенокардії напруження застосовувався спрей ізосорбиду динітрату.

Середній вік досліджуваних пацієнтів становив $(67,2 \pm 5,1)$ року. Серед них чоловіків — 59 осіб, середній вік — $(66,2 \pm 8,9)$ року; жінок — 78, середній вік — $(68,3 \pm 7,4)$ року. Усім пацієнтам виконано ультразвукове дослідження серця. Критерієм встановлення діагнозу ГМЛШС обрано показник індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) більше 125 г/м^2 у чоловіків і 110 г/м^2 у жінок. Показник ІММЛШ розраховували як відношення маси міокарда лівого шлуночка (г) до поверхні тіла (м^2) та зросту.

Відповідно до результатів дослідження, пацієнти були розподілені на дві групи. До першої групи (ІХС + ПАГ II, III стадій) включені пацієнти з наявністю ГМЛШС ($n=101$), середній вік яких становив $(69,5 \pm 4,8)$ року. Друга група (ІХС + ПАГ I стадії) складалася з пацієнтів без ГМЛШС ($n=36$), середній вік — $(66,1 \pm 9,6)$ року. В обох групах розрахований індекс коморбідності (ІК) Чарльсона; ІМТ (кг/м^2) за формулою

$$\text{ІМТ} = \frac{\text{маса тіла (кг)}}{\text{зріст (м}^2\text{)}};$$

вегетативний індекс Кердо (ВІК) за формулою

$$\text{ВІК} = 1 - (d/p) \cdot 100,$$

де d — діастолічний артеріальний тиск (АТ); p — частота серцевих скорочень (ЧСС) за 1 хв.

Референтні значення — (0 ± 15) од. Одержані дані оброблені методами медичної статистики.

У табл. 1 представлено розподіл пацієнтів залежно від ІМТ. Як видно з представлених у табл. 1 показників, у досліджених групах ІМТ не є вірогідно відмінним, що може бути пов'язано з меншим строком тривалості ПАГ — $(7,8 \pm 3,1)$ проти $(15,9 \pm 6,1)$ року відповідно у

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів обох досліджуваних груп за рівнем індексу маси тіла, абс. (%)

| Значення ІМТ | Характеристика | Пацієнти з ГМЛШС, n=101 | Пацієнти без ГМЛШС, n=36 |
|--------------|------------------|-------------------------|--------------------------|
| < 25,0 | Нормальна маса | 10 (9,9) | 2 (5,5) |
| 25,0–29,9 | Надлишкова маса | 42 (41,6) | 16 (44,4) |
| 30,0–34,9 | Ожиріння 1-ї ст. | 32 (31,7) | 15 (41,6) |
| 35,0–39,9 | Ожиріння 2-ї ст. | 13 (12,9) | 2 (5,5) |
| > 40 | Ожиріння 3-ї ст. | 4 (4,0) | 1 (2,8) |

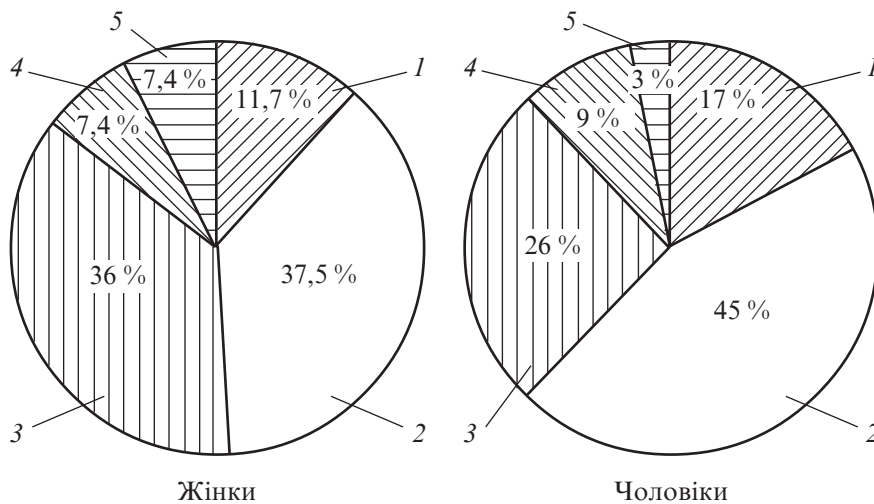


Рис. 1. Частота ожиріння залежно від гендерної належності в загальній сукупності досліджених: 1 — нормальна маса тіла; 2 — надлишкова маса тіла; 3 — ожиріння 1-ї ст.; 4 — ожиріння 2-ї ст.; 5 — ожиріння 3-ї ст.

другій і першій групах. Абдомінальне ожиріння (згідно з критеріями ВООЗ) встановлено у 83,2 % випадків у першій (пацієнти з ПАГ у поєднанні з ІХС і ГМЛШС) та 69,6 % у другій групі (пацієнти з ПАГ у поєднанні з ІХС без ГМЛШС). Та-

ким чином, можна зазначити, що переважання абдомінального ожиріння у групі з наявністю ГМЛШС сприяє прогресу гіпертрофії міокарда. Частота ожиріння суттєво не відрізняється залежно від статі (рис. 1).

У першій групі показник ІК вищий, ніж у другій ($5,6 \pm 2,8$ і $4,5 \pm 3,4$). Визначена особливість у групі з ГМЛШС може бути зумовлена впливом супровідної патології на ремоделювання міокарда. Відповідно, що більша кількість супровідних захворювань у конкретного хворого, то вища імовірність розвитку ГМЛШС. Розподіл структури коморбідності (СК) в обох групах (табл. 2) залежно від ІМТ виявив наявність прямого взаємозв'язку між збільшенням внеску серцевої недостатності, цукрового діабету, дисліпідемії, гострого порушення мозкового кровообігу, ураження периферичних судин і зростанням показника ІМТ (коефіцієнт кореляції $r=0,69; 0,77; 0,62; 0,64; 0,70$).

Гемодинамічні показники та ВНР до призначення терапії та на фоні її проведення в досліджених групах подані в табл. 3, 4. Як видно з табл. 3, до початку лікування показники гемодинаміки та патологічні трофотропні впливи у групі без ГМЛШС нижчі, ніж у групі з ГМЛШС. Тобто збільшення впливу парасимпатичного тону на серце, а симпатичного — на судини є фактором, що спричинює розвиток і прогресування ГМЛШС.

За результатами, поданими у табл. 4, наявна нормалізація

Таблиця 2
Структура коморбідності у пацієнтів обох груп залежно від індексу маси тіла, %

| Нозологічний варіант | Показник ожиріння | | | | |
|---------------------------------------|----------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|
| | Нормальна маса, n=22 | Надлишкова маса, n=54 | Ожиріння 1-ї ст., n=45 | Ожиріння 2-ї ст., n=8 | Ожиріння 3-ї ст., n=4 |
| Серцева недостатність | 76 | 79,7 | 87,5 | 88,9 | 100,0 |
| Аритмія | 41,7 | 42,4 | 49,6 | 55,5 | 40,0 |
| Цукровий діабет | 25,0 | 20,3 | 41,7 | 77,8 | 60,0 |
| Дисліпідемія | 33,3 | 39,0 | 50,0 | 36,8 | 41,7 |
| Захворювання дихальної системи | 12,5 | 10,2 | 10,4 | 11,1 | 40,0 |
| Захворювання травного тракту | 41,6 | 57,6 | 41,7 | 33,3 | 20,0 |
| Захворювання сечовидільної системи | 37,5 | 28,9 | 58,3 | 44,4 | 60,0 |
| Гостре порушення мозкового кровообігу | 8,3 | 6,8 | 12,5 | 33,3 | 20,0 |
| Ураження судин | 12,5 | 16,9 | 39,6 | 44,4 | 40,0 |

Таблиця 3

Гемодинамічні показники та вегетативно-нервова регуляція залежно від наявності або відсутності гіпертрофії міокарда лівого шлуночка серця до початку лікування

| Показник | ГМЛШС | |
|-----------------------------|-----------|-----------|
| | наявна | відсутня |
| Систолічний АТ, мм рт. ст. | 165,0±8,9 | 157,5±7,3 |
| Діастолічний АТ, мм рт. ст. | 90,0±5,4 | 85,0±6,3 |
| ЧСС за 1 хв | 78,0±9,7 | 80,0±7,5 |
| ВІК | -23,4±5,3 | -11,9±7,1 |
| Фракція викиду, % | 58,8±7,1 | 63,0±9,3 |

Таблиця 4

Гемодинамічні показники та вегетативно-нервова регуляція залежно від наявності або відсутності гіпертрофії міокарда лівого шлуночка серця на завершальному етапі фармакотерапії

| Показник | ГМЛШС | |
|-----------------------------|-----------|-----------|
| | наявна | відсутня |
| Систолічний АТ, мм рт. ст. | 128,5±6,7 | 127,0±8,3 |
| Діастолічний АТ, мм рт. ст. | 77,0±5,9 | 79,2±7,4 |
| ЧСС за 1 хв | 71,0±8,8 | 71,8±10,1 |
| ВІК | -11,9±6,1 | -16,2±7,4 |
| Фракція викиду, % | 60,2±4,8 | 65,4±6,5 |

гемодинамічних показників після проведеної фармакотерапії. Вони є практично однаковими в обох досліджуваних групах. Про позитивний вплив лікування свідчить також динаміка показника ВІК, який набув фізіологічного характеру. Однак у другій групі залишається тенденція парасимпатикотонії, яка свідчить про залишкове напруження відновної системи та необхідність доведення ДАТ до 70 мм рт. ст., а ЧСС — до 65–70 за 1 хв.

Таким чином, одержані результати дослідження дозволяють зробити такі висновки:

— абдомінальне ожиріння більше представлено в групі з ГМЛШС, тимчасом як ІМТ не залежить від наявності чи відсутності ГМЛШС;

— збільшення ІМТ впливає на зростання внеску в розвиток серцевої недостатності, цукрового діабету, дисліпідемії, гос-

трого порушення мозкового кровообігу, ураження периферійних судин до спектра коморбідності;

— до лікування майже всі гемодинамічні показники вірогідно ($p < 0,05$) переважають у групі з ГМЛШС, окрім ЧСС;

— ВНР кардіоваскулярної системи у вихідному стані спрямована в патологічному трофотропному напрямку, а після завершення стаціонарного лікування набула фізіологічного характеру;

— після проведеної фармакотерапії відмічається однако-ве поліпшення параметрів гемодинаміки в обох групах;

— проведене лікування є однаково ефективним у досліджених групах.

Такі вагомні кардіоваскулярні фактори ризику як ГМЛШС, підвищення ІМТ і наявність множинної коморбідності не впливають на якісну ефектив-

ність проведеного лікування при зазначеній патології.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Регіональні особливості рівня здоров'я народу України: аналітично-статистичний посібник* / за ред. В. М. Коваленка, В. М. Корнацького. – К., 2013. – 239 с.

2. *Профілактика і лікування артеріальної гіпертензії в Україні: матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф.* Київ, 17–19 травня 2010 р. // Український кардіологічний журнал. – 2010. – Дод. 1. – С. 6–22.

3. *Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування кардіологічних хворих* / за ред. В. М. Коваленка, М. І. Лутая, Ю. М. Сіренка. – К., 2011. – 96 с.

4. *Cardiovascular mortality in overweight subjects. The key role of associated risk factors* / F. Thomas, K. Bean, B. Pannier [et al.] // *Hypertension*. – 2005. – Vol. 46. – P. 654–663.

5. *Штанько В. А.* Особенности структуры коморбидности и комбинированной фармакотерапии при ишемической болезни сердца в сочетании с первичной артериальной гипертензией в пожилом возрасте / В. А. Штанько, Н. В. Тофан // *Достижения биологии та медицины*. – 2013. – № 1 (21). – С. 47–51.

6. *The impact of obesity on left ventricular mass and geometry. The Framingham Heart Study* / M. S. Lauer, K. M. Anderson, W. B. Kannel, D. Levy // *JAMA*. – 1991. – Vol. 266. – P. 231–236.

7. *Harmancey R.* Adaptation and maladaptation of the heart in obesity / R. Harmancey, C. R. Wilson, H. Taegtmeier // *Hypertension*. – 2008. – Vol. 52 (2). – P. 181–187.

8. *Simone de G.* Morbid obesity and left ventricular geometry / G. de Simone // *Hypertension*. – 2007. – Vol. 49 (1). – P. 7–9.

9. *Comorbid chronic diseases, discordant impact on mortality in older people: a 14-year longitudinal population study* / G. E. Caughey, E. N. Ramsay, A. I. Vitry [et al.] // *Journal of Epidemiology and Community Health*. – 2010, Dec. – Vol. 64 (12). – P. 1036–1042.

10. *Лазебник Л. Б.* Старение и полиморбидность / Л. Б. Лазебник // *Consilium medicum*. – 2005. – № 12. – С. 993–996.

КОРЕКЦІЯ ГЕМОДИНАМІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ У ПАЦІЄНТІВ ЛІТНЬОГО ВІКУ З ПЕРВИННОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ У ПОЄДНАННІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ ГІПЕРТРОФІЇ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА, ОЖИРІННЯ ТА МНОЖИННОЇ КОМОРБІДНОСТІ

У даному дослідженні були оцінені можливості фармакологічної нормалізації гемодинамічних параметрів залежно від наявності або відсутності гіпертрофії міокарда лівого шлуночка серця (ГМЛШС), від ступеня ожиріння та від вираженості індексу коморбідності у пацієнтів літнього віку з первинною артеріальною гіпертензією у поєднанні з ішемічною хворобою серця. Визначено відсутність вірогідної відмінності показників індексу маси тіла від наявності ГМЛШС. Виділені коморбідні стани, які позитивно корелюють зі збільшенням ступеня ожиріння. Виконано оцінку параметрів гемодинаміки до початку лікування та на його фоні. Таким чином, встановлено незалежність ефективності проведеного лікування від таких значущих факторів ризику кардіоваскулярних ускладнень, як ожиріння, ГМЛШС і наявність множинної коморбідності.

Ключові слова: ожиріння, коморбідність, первинна артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, гіпертрофія міокарда лівого шлуночка серця.

CORRECTION OF HAEMODYNAMIC DATA IN ADVANCED AGE PATIENTS WITH PRIMARY HYPERTENSION COMBINED WITH CORONARY HEART DISEASE DEPENDING ON LEFT VENTRICLE HYPERTROPHY PRESENCE, OBESITY AND MULTIPLE COMORBIDITY

In the presented investigation possibilities of pharmacological correction of haemodynamic data were evaluated. This evaluation was based on left ventricle hypertrophy (LVH) presence or absence, obesity and comorbidity in elder patients with primary hypertension combined with coronary heart disease. No significant difference between body mass index and presence of LVH were established. Comorbid states, which correlate with growth of obesity stage were discovered. Haemodynamic data were estimated before and after the treatment. And thus it was determined that obesity, LVH, multiple comorbidity do not influence treatment efficacy.

Key words: obesity, comorbidity, primary hypertension, heart disease, left ventricle hypertrophy.

УДК 615.214.014.015.4.076.9

С. І. Мироненко,

О. Р. Піняжко, *д-р мед. наук, проф.*

ДИНАМІКА КІНДЛІНГ-ПРОВОКОВАНИХ СУДОМ У ЩУРІВ ЗА УМОВ ЗАСТОСУВАННЯ ПОХІДНИХ 4-ТІАЗОЛІДИНОНУ ТА ДІАЗЕПАМУ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Похідні 4-тіазолідинону є перспективними об'єктами для дослідження в сучасній фармакології як потенційні сполуки з нейротропними властивостями [1; 2]. Ряд структурно-модифікованих 4-тіазолідинонів демонструє різномірну протисудомну активність в умовах скринінгових моделей, таких як коразоловий тест, МЕШ-тест, «ротород-тест», і характеризуються низькими показниками гострої та нейротоксичності [3–9]. Тому поглиблене вивчення особливостей і механізмів реалізації нейротропних ефектів, у тому числі протисудомної активності 4-тіазолідинонів, є актуальним питанням.

Модель хронічної епілептізації мозку, яка сформована шляхом повторного застосу-

вання епілептогену в підпороговій дозі, адекватно відтворює ознаки клінічних форм захворювання, дозволяє вивчати особливості різних за патогенезом форм епілептичного синдрому [10]. До останнього часу модель кіндлінгу не використовували для вивчення протисудомної активності похідних 4-тіазолідинону.

Мета даної роботи — вивчення особливостей розвитку пентиленететразол (ПТЗ)-індукованого кіндлінгу за умов застосування похідних 4-тіазолідинону з попередньо визначеною найбільш вираженою протисудомною активністю [9], а також порівняльна оцінка ефективності застосування тестованих сполук з антиепілептичною активністю діазепаму.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконано в умовах гострого експерименту на щурах-самцях (81 особина) лінії Вістар масою 180–250 г, що утримувалися за стандартних умов на базі віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Досліди проводили згідно з вимогами GLP і комісії з питань біоетики при Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького (протокол № 1 від 20 січня 2014 р.).

Дослідження протисудомної активності здійснювалося відповідно до методичних рекомендацій з доклінічного вивчення