

Проблеми сучасної медичної науки та освіти



3 2009

Проблеми сучасної МЕДИЧНОЇ НАУКИ та ОСВІТИ

ЩОКВАРТАЛЬНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Засновано в 2000 році. Свідоцтво про державну перереєстрацію: сер. КВ № 12762-і646 Р від 05.06.2007 р.
Засновник — ХМАПО, Товариство з обмеженою відповідальністю «Видавництво ФОЛІО»

Видавець — ТОВ «Видавництво ФОЛІО»

Журнал включений до затвердженого ВАК України переліку видань з медичних наук
(Постанова Президії ВАК України від 13 лютого 2008 року №1—05/2, Бюлетень ВАК України №3, 2008)
для опублікування результатів дисертаційних робіт.

PROBLEMS OF MODERN MEDICAL SCIENCE AND TRAINING

is published 4 times a year
Founded in 2000.

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:

Харківська медична академія
післядипломної освіти,
вул. Корчагінців, 58,
61176, м. Харків, Україна
Тел. редакції: (057) 7113-556,
7118-029

E-mail: office@med.edu.ua

<http://www.med.edu.ua/journal/index.htm>

Факс: (057) 7118-025

ТОВ «ФОЛІО»:

61002, Харків,
вул. Чубаря, 11,

Тел.: (057) 706-28-39, 706-28-10

Факс: (057) 715-64-92

ГСД, від. реклами: (057) 715-61-19

E-mail: editor@folioxom.ua

гігінал-макет виконано ТОВ «ФОЛІО»

Літературний редактор Г. С Таран
Макет та оформлення /О. О. Волошина
Комп'ютерна верстка М. Л. Теплицький

Коректор Л. В. Дмішурієва

Номер затверджено до друку

засіданням Вченої ради ХМАПО

(Протокол № 7 від 16 вересня 2009 р.)

Підписано до друку 09.11.2009 р.

Формат 60x84 1/8 Папір офсетний.

Друк офсетний. Гарнітура «Гайме»*

Ум.-друк, арк 11,16. Ум. фарб.-відб. 12,09.

Обл.-зиза арк. 13,3. Наклад 500 прим.

Замовлення №27S5/552

Надруковано з готових позитивів

у ТОВ «Видавництво Фоліо»,

61002, Харків, вул. Чубаря, 11

Свідоцтво про реєстрацію

ДК№ 3194 від 22.05.2008р.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Головний редактор О. М. Хвисьюк

Заст. гол. ред. О. І. Волосовець, Ю. В. Вороненко

Науковий редактор Б. М. Даценко

Відповідальний секретар О. О. Рожнов

Члени редколегії: Ю. В. Белоусов, М. А. Власенко, Г. І. Гарюк,

Є. М. Горбань, О. В. Грищенко, М. О. Корж, В. С. Крутько, В. Г. Марненко

В. М. Мороз, В. Ф. Москаленко, В. В. Ніконов, О. К. Попсуйшапка,

С. М. Ромаєв, М. Л. Хвисьюк, А. Я. Циганенко, Л. З. Якоєцов

РЕДАКЦІЙНА РАДА

А. В. Більченко (Харків), П. В. Волошин (Харків),

О. Я. Гречанина (Харків), І. М. Гришин (Мінськ),

В. І. Грищенко (Харків), Ю. І. Губський (Київ),

Г. В. Дзяк (Дніпропетровськ), Д. І. Заболотний (Київ),

П. М. Зубаєв (Санкт-Петербург), В. М. Коваленко (Київ),

В. Г. Ковешников (Луганськ), В. М. Козаков (Донецьк),

М. М. Коренев (Харків), В. І. Кривобок (Харків),

В. Ф. Куліковський (Белгород), А. О. Лобенко (Одеса),

О. Ю. Майоров (Харків), Н. Г. Малова (Харків),

О. С. Никоненко (Запоріжжя), Б. А. Рогожин (Харків),

М. С. Скрипников (Полтава), М. Д. Тронько (Київ),

В. В. І. Цимбалюк (Київ) Передплатний індекс видання в

каталогах України — 37349,

На обкладинці використаний фрагмент античного рельєфу «Бог лікарів Асклепій знімає біль у дівчини». Пшч репродукцією девіз латинією: «Медицина — найшляхетніше з мистецтв (ремесств)».

Гіннократ

О ХМАПО — назва «Проблеми сучасної медичної науки та освіти», склад журналу,

2007 р, © Видавництво «ФОЛІО» — макет та художнє

оформлення

Передрук матеріалів можливий тільки за умови дозволу редакції. Посилання на журнал

обов'язкове.

3'200

Н.В.Демихова, В.Г. Псарєва, 2009

С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК И ФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ

Кайл. мед. наук Н.В.Демихова, канд. мел. наук В.Г.Псарєва

чимось активации функции эндотелия и С-реактивного белка в клинике и лечении хронической сердечной недостаточности описана во многих литературных источниках. Эти основные положения необходимо учитывать при ний сердечной недостаточности. Продемонстрированам показатели функции эндотелия и С-реактивного белка у паниентов при артериальной гипертензии, осложненной хронической сердечной недостаточностью, при моно-терапии и комбинированном лечении рамиприлом и бисопрололом.

С-РЕАКТИВНИЙ БІЛОК І ФУНКЦІЯ ЕНДОТЕЛІЮ ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ В ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ

Канд. мед. наук Н.В.Деміхова, канд. мед. наук В.Г.Псарєва

чимість активації функції ендотелію і С-реактивного білка в клініці й лікуванні хронічної серцевої недостатності ана в багатьох літературних джерелах. Ці основні положення необхідно враховувати при лікуванні серцевої недостатності. У даній статті продемонстровані показники функції ендотелію і С-реактивного білка у 102 пацієнтів теріальною гіпертензією, ускладненою хронічною серцевою недостатністю, при монотерапії й комбінованому лікуванні раміприлом і бісопрололом.

-REACTIVE PROTEIN AND ENDOTELIAL FUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE IN DYNAMIC TREATMENT

N. V Demikhova, V. C. Psareva

Seance of endoteliai function and C-reactive protein in clinics and treatment of chronic heart failure has been cribed in the many sources of literature. We must remember these basic positions about role of endoteliai function treatment of chronic heart failure patients. This article demonstrates a dynamics of indexes of endoteliai function

Greactive protein on chronic heart failure in 102 patients with arterial hypertension and influence oi combined treatment with ramipril and bisoproloL

Сумской государственнй университет, мелиинский институт

Нейрогуморальные механизмы сердечной не- аточности охватывают широкий круг систем, іющих как на повышение, так и на снижение жферического сосудистого сопротивления. К ним юсятся повышение симлатической нервной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой сис- мы, формирование эндотелиальной дисфункции уровня вазоконстрикторных и вазодилаторных ганций и индукторов воспаления [1, 2). В еннім периферического сосудистого сопротивления ке участвуют повышение уровня предсердного, ззгового и эндотелиального натрийуретических рмонов, уровня допамина, активности сосудорас- ряющих простагландинов и пептидов, усиление Зразования которых и их фармакодинамического йствия весьма вероятно. Выступая в качестве штационных механизмов, активация этих систем і сочетании с хронической клеточной гипоксией индукцией воспалительных нарушений может быть причиной развития системной и кардиальной провоспалительной реакции и апоптоза [3, 9] и способствовать развитию сердечной недостаточ- ности [6].

Патогенетические механизмы нарушения функ- ции эндотелия при заболеваниях сердечно-со- судистой системы многоплановы [14]. Эндоте-

лизависимые механизмы включают, по крайней мере, несколько направлений. Прежде всего, они касаются механизмов адгезии тромбоцитов и дру- гих форменных элементов крови к поврежденному эндотелию с участием эндотелиальных рецепторов, относящихся к иммуноглобулинам: внутриклеточ- ных адгезивных молекул, которые взаимодейству- ют со специфическими центрами нейтрофилов и лимфоцитов, сосудистых адгезивных молекул, узнающих места связывания на лимфоцитах, и тромбоцитарно-эндотелиальных клеточных адге- зивных молекул, присутствующих в больших ко- личествах на нейтрофилах и тромбоцитах. В свою очередь, даже без адгезии к эндотелию тромбоцити могут тем не менее влиять на функцию эндотелия путем высвобождения некоторых вазоактивных субстанций из гранул хранения в тромбоцитах. К ним относятся АДФ и 5-гидроксириптамин (серотинин), которме связываются с пуриноре- цепторами и серотонинзргическими рецепторами соответственно и вызывают вазодилатацию. Ме- ханизм вазодилатации может быть запущен тем, что тромбоцити такоке образуют и высвобождают эйкозаноиды, тромбоксан А₂, который, кроме своего проагрегантного и вазоконстрикторного действия, может одновременно и стимулировать образование

в эндотелии простаглицина путем эндопероксидазного шунтирования, при котором предшественники, поступающие из тромбоцитов, превращаются в простаглицин ферментами эндотелия. Стимуляция эндотелия тромбоксаном A_2 вызывает рецептор-опосредованное увеличение кальция в цитоплазме эндотелия, что, возможно, усиливает высвобождение вазодилаторных субстанций. Тромбоциты высвобождают также лейкотриены и липоксины из предшественников нейтрофилов, а они обладают как вазодилаторным (липокин A), так и вазоконстрикторным эффектами [12].

Одним из направлений функционирования эндотелия в норме и патологии состоит из высвобождения эндотелийзависимых тромбоцитарных ингибиторов [7]. Эндотелиальные клетки отвечают на различные стимулы, в том числе и поступающие из тромбоцитов, путем экспрессии рецепторов для медиаторов воспаления (цитокинов) и адгезивных протеинов, а также путем высвобождения веществ, которые препятствуют агрегации тромбоцитов и вызывают активацию фибринолиза. Веществами, подавляющими агрегацию тромбоцитов, являются простаглицин и эндотелийзависимый фактор релаксации, представленными оксидом азота [10]. Простаглицин — главный представитель семейства простаглицидов, которые вырабатываются эндотелиальными клетками. Он является мощным вазодилатором и подавляет агрегацию тромбоцитов посредством активации аденилциклазы, что приводит к увеличению внутриклеточного циклического АМФ. Пульсирующее давление на эндотелиальные клетки. Большое количество эндогенных медиаторов и некоторые лекарственные средства стимулируют образование простаглицина. К ним можно отнести экзогенные химические стимуляторы, включающие вещества из плазмы, такие как брадикинин и тромбин, а также высвобождаемые из стимулированных тромбоцитов серотонин, тромбоцитарный фактор роста, интерлейкин-1 и адениннуклеотид [5]. Многие лекарства с различными механизмами действия обладают способностью увеличивать выработку простаглицина. Это антагонисты кальция, каптоприл, дипиридамола, мочегонные средства, нитраты и стрептокиназа [4]. Физиологически простаглицин — гормон больше с местным, чем общим значением. В этой связи высвобождение простаглицина эндотелиальными клетками действует местно: на внутренней поверхности сосуда он вызывает расслабление прилежащих гладких мышц и в просвете сосуда он препятствует прилипанию тромбоцитов и, возможно, других клеток к эндотелию [11].

Мощное вазоконстрикторное действие эндотелина вместе с повышенным уровнем в плазме этого пептида у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) может свидетельствовать в пользу того, что эндотелин вовлечен в процессы, участвующие в развитии ХСН различного характера. Он обладает способностью стимулировать высвобождение альдостерона, катехоламинов из

надпочечников, а также ренина, что может иметь значение при формировании ХСН. Эндотелиальные клетки представляют собой не только барьер между кровью и сосудистой гладкой мускулатурой. Эндотелиальная система является по своей сути активным метаболическим и эндокринным органом. С одной стороны, эндотелиальные клетки инактивируют вазоактивные субстанции, такие как серотонин и брадикинин, и вырабатывают эндотелин-1 и ангиотензин-Н, с другой стороны и, возможно, более важной, эти клетки вырабатывают вазоактивные субстанции простаглицина и оксид азота. Оба вещества выполняют роль местных гормонов, высвобождаемых для влияния на окружающие клетки, а их влияние на эндотелии и субэндотелиальные структуры зависит от системы оксида азота [8, 13].

Воспалительные нарушения можно рассматривать как фактор, определяющий прогрессирование ХСН. Активация вазопрессорных механизмов в сочетании с вазоспазмом и гипоксией периферических тканей и самого миокарда вполне могут стать первопричиной активации иммунно-воспалительных и воспалительных механизмов и приводить к повышению синтеза цитокинов. Это же касается и непосредственно фармакодинамического действия эндотелина-1 и оксида азота на пролиферативные¹ свойства иммунокомпетентных клеток, участвующих в процессе воспаления и склерозирования. Последнее включает активацию цитокинов как этап воспалительной реакции, возникновение и прогрессирование апоптоза, перестройку структуры межклеточного вещества.

Эндотелии является основным органом и мишенью формирования эндотелиальной дисфункции, где нарушению синтеза и секреции эндотелина и принадлежит решающая роль. Задачей исследования является изучение содержания вазопрессорных эндотелиальных механизмов по уровню в крови эндотелина-1 и цАМФ; активности вазодилаторных механизмов по содержанию в крови цГМФ; исследование содержания в крови маркера воспаления С-реактивного белка при ХСН.

Цель исследования — изучить содержание факторов, характеризующих эндотелиальную функцию (эндотелин-1, цАМФ, цГМФ), С-реактивного белка, под влиянием комбинированного лечения ингибитором АПФ ламиприлом («Рами-Гексал», Гексал Германия) и селективным бета-адреноблокатором, бисопрололом («Бисопролол-Гексал», Гексал, Германия) у больных артериальной гипертензией, осложненной ХСН.

Материалы и методы

Обследовано 102 больных артериальной гипертензией, осложненной ХСН. Группу контроля составил 21 пациент. Из общего количества больных с ХСН в соответствии с классификацией NYHA I функциональный класс (ФК) установлен у 32, II ФК — у 38, III ФК — у 20 и IV ФК — у 12 больных. Используются общеклинические методы исследо-

вания— изучение анамнеза, объективных данных, результатов обшклинических исследований крови мочи, суточного диуреза, липидного спектра крови. Проводили определение эндотелина-1 раиммунологическим методом; иАМФ, цГМФ и еактивного белка с использованием иммуно-рментного анализа.

Рамиприл назначали в дозе 5—20 мг в сутки, сопролол — 25—100 мг в сутки. Проводилась авнительная оценка эффективности монотерапии мипрлом, монотерапии биспрололом, сочетанию применения этих препаратов. Результаты обработаны методами вариационной гистики. Для оценки достоверности разности пользовали /-критерий Стьюдента и показатель товерности.

Результаты и их обсуждение

Сравнительная оценка динамики С-реактивного Елка, прослеженная у больных, принимавших іліприл, показала следующее: содержание С-активного белка до лечения было достоверно [$>$ вышено и составило $6186,3 \pm 1843,2$ нг/мл, что гвыщало показатели контрольной труппы более см в 5 раз. Наиболее высокие показатели С-реак-вного белка были установлены при тяжелых стернях сердечной недостаточности III и IV ФК. При монотерапии рамиприлом уровень С-ре-і*швного белка уменьшился на 32,1% ($p < 0,05$) и составил $5565,0 \pm 2174$ нг/мл, что достоверно по эвнению с исходным уровнем. Оценка изменений больных при лечении биспрололом показала, і повышенный уровень С-реактивного белка, со-івляющий $4022,5 \pm 1735,0$ нг/мл, снизился весьма іеренно — на 2%: до $3970,6 \pm 1249,6$ нг/мл. Обращает внимание менее значительное синение содержания С-реактивного белка у больных од влиянием монотерапии (рамиприлом или би-эпрололом) по сравнению с комбинированным лечением. Так» под влиянием лечения в виде ком-бинированной терапии снижение уровня С-реак-півного белка при ХСН I ФК составило 22,8%, II ФК - 47,6%, III ФК - 24,1% и IV ФК - 26,3%. При этом при ХСН I ФК уровень С-реактивного белка составил $2806,0 \pm 844,3$ нг/мл ($p < 0,05$), ХСН II ФК - $3402,8 \pm 1456,7$ нг/мл ($p < 0,01$), ХСН III ФК - $4153,8 \pm 1326,8$ нг/мл и ГУФК - $4163,6 \pm 1649,6$ нг/мл. Анализ содержания эндотелина-1 и других эн-дотелиальных факторов в плазме крови больных артериальной гипертензией, осложненной ХСН, показал, что у больных с I ФК ХСН имело место увеличение активности факторов, свидетельствую-щих о наличии эндотелиальной дисфункции в виде увеличения содержания эндотелина-1 в 2,6 раза, снижение содержания цГМФ на 20,5%, повышение содержания цАМФ, что свидетельст-вует о преобладании вазопрессорных механизмов функционирования.

У больных ХСН II ФК уровень эндотелина-1 был близок к его содержанию у пациентов без признаков ХСН, в то время как при ХСН III ФК

он был повышен на 71,9%. При ХСН IV ФК содержание эндотелина-1 было повышено в 4,2 раза. Кроме того, у больных с ХСН всех функциональных классов уровень цАМФ был повышен в 1,5—2 раза, а уровень цГМФ понижен на 11—31%,

Выводы

1. Эндотелиальная дисфункция проявляется увеличением содержания в крови вазоспастического фактора эндотелина-1. Максимального уровня содержание эндотелина-1 в периферической венозной крови достигает у больных IV функ-циональным классом ХСН.
2. Активация воспалительных механизмов про-исходит с ранних стадий сердечной недоста-точности и прогрессирует по мере повышения тяжести ХСН. С-реактивный белок — маркер прогрессирования воспалительных механизмов при ХСН,
3. Влияние рамиприла и биспролола приводит к снижению содержания эффекторного звена ва-зоспастической реакции эндотелина-1, одновре-менно со снижением воспалительной реакции: уровня С-реактивного белка. Это свидетельствует о взаимосвязи и взаимообусловленности наруше-ния функции эндотелия и активации процессов воспаления.
4. Комбинированная терапия ХСН рамиприлом и биспрололом сопровождается уменьшением интенсивности воспалительных процессов. Сочетание эндотелиальной дисфункции и активация воспалительных механизмов при ХСН выступает одним из главных факторов прогрессирования сердечной недостаточности и является в перспективе первоочередным объектом терапевтических воздействий.

Литература

1. Бобров В.А., Волненко Г.В., Вакуденко К.Е. Синдром малого сердечного выброса и современные подходы к лечению // Межд. мед. журнал. — 2000, — Т. 6, № 3. - С 11-17.
2. Визир В.А., Березин А.Е. Нейрогуморальная активация как важнейшая детерминанта прогрессирования сердечной недостаточности: обзор // Укр. мед. часо-пис. - 2002. — № 1, — С. 109—120.
3. Робинсон Л.Л., Труфакин В.А. Апоптоз и цитокины // Успехи современной биологии. — 1999. — Т. 119, № 4. - С. 359-367.
4. Anwaar L, Gotmter L, Hedblad B. et al. Endothelial derived vasoactive factors and leukocyte derived inflammatory mediators in subjects with a symptomatic atherosclerosis // Angiology, — 1998. — Vol, 49. — P. 957-966.
5. Behrendt D, Gam P. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications // Am. J. Cardiol. — 2002. - Vol. 21. - P. 40L-48L.
6. Condorei U <?, Morisco C, Stassi G. et al Increased cardiomyocyteapoptosis and changes in proapoptotic and antiapoptotic genes bax and bcl-2 during left ventricular adaptations to chronic pressure overload in the rat //

- Circulation, - 1999, - Vol. 99 (23), - P. 3071-3078.
7. *De Caterina D.* Endothelial dysfunctions: common denominators in vascular disease // *Cur. Opinion in Clin. Nutrition and Metabolic Care.* — 2000. — Vol. 3, — P. 453-467.
 8. *Ding, K, Vaziri MA* Nifedipine and diltiazem but not verapamil up-regulate endothelial nitric-oxide synthase expression // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2000, — W> 292. - P. 606-609.
 9. *FUippatos G.S., Gangppadhyay M., Lalude O.* et a). Regulation of apoptosis by vasoactive peptides // *Am. J. Physiol Lung Cell Moï. Physiol.* - 2001. - Vol. 281. -P. 749-761.
 10. *Covers R., Rabelink T.J.* Cellular regulation of endothelial nitric oxide synthase // *Am, J. Physiol,* — 2001. -J №280.- P. 1193-1206, 11, *Mailer M.* Endothelial function. General consideration! // *Drugs,* - 1997. - № 53, SuppL i. - P. 1-Ю. *M.Haynes M.G., Webb ft/ Endotheiin* as a regulatioj of cardiovascular function in health and disease /*J V of Hypertension,* - 1998. - Vol 16. - P. 1081 1098,
 13. *Souza S.P., Yellon DM., Baxter GF.* Cardioprotective action of B-type natriuretic peptide i^ NO-dependent ^ *Br. J. Pharmacol* - 2003. - Vol 138. - 121 p.
 14. *VanZwieten PA.* Endothelial dysfunction in hypertension] A critical evaluation // *Blood Press Suppl* — 1997. -| № 2 — P. 67-70.

РОЛЬ АНКСИОЛИТИКОВ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Проф. В.И.Волков, канд. мед. наук В.И.Строна, канд. мед. наук А.И.Ладный

Окончание. Начало на с. 20

14. *Fleet R., Lavoie K., Beitman B.D.* Is panic disorder associated with coronary artery disease? A critical review of the literature // *J. Psychosom Res.* — 2000. — № 48 (4_5), _ p. 347-356.
15. *Georgiades A., Fredrikson A/.* Hyperreactivity (cardiovascular) // *Finlc G., ed. Encyclopedia of stress. Vol II.* — San Diego: Academic Press, 2000. — P. 421—425.
16. *Lane D., Carroll D., Ring C* et al. Mortality and quaUtjl of life 12 months after myocardial infarction: effects of] depression and anxietv // *Psychosom. Med,* — 2001. - Vol 63. - P. 221-230.
17. *Lavoie K.L.> Fleet R.P.* The impact of depression on the course and outcome of coronary artery disease: review for cardiologists // *Can. J. Cardiol.* — 2000, — III 16 (5). - P. 653-662.
18. *Sheps D.S., Sheffield D.* Depression, anxiety and the cardiovascular system: the cardiologist's perspective // *J.Clin, Psychiat,* - 2001. -Vol62,suppl8. - P. 12-18.