

*ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України”*

Здобутки клінічної і експериментальної медицини

Науково-практичний журнал

*HSEI “Ternopil State Medical University
by I. Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine”*

Achievements of Clinical and Experimental Medicine

Scientific and Practical journal

1(18)/2013

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Головний редактор – Бабінець Л. С.
Відповідальний секретар – Андрішин О. П.

Ковальчук Л. Я.
Швед М. І.
Яшан О. І.
Волков К. С.
Бігуняк В. В.
Мисула І. Р.
Гнатюк М. С.
Грубник В. В.

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

Андрейчин М. А. (Тернопіль)
Андрейчин С. М. (Тернопіль)
Боднар Я. Я. (Тернопіль)
Вадзюк С. Н. (Тернопіль)
Галайчук І. Й. (Тернопіль)
Геряк С. М. (Тернопіль)
Голяченко О. М. (Тернопіль)
Гонський Я. І. (Тернопіль)
Гощинський В. Б. (Тернопіль)
Грошовий Т. А. (Тернопіль)
Гудима А. А. (Тернопіль)
Дем'яненко В. В. (Тернопіль)
Зербіно Д. Д. (Львів)
Климнюк С. І. (Тернопіль)
Кліщ І. М. (Тернопіль)
Колесник Ю. М. (Запоріжжя)
Кресюн В. Й. (Одеса)
Луцик О. Д. (Львів)
Маланчук Л. М. (Тернопіль)
Пасечко Н. В. (Тернопіль)
Посохова К. А. (Тернопіль)
Середюк Н. М. (Івано-Франківськ)
Сміян С. І. (Тернопіль)
Файфура В. В. (Тернопіль)
Федорців О. Є. (Тернопіль)
Фіра Л. С. (Тернопіль)
Черних В. П. (Харків)
Шкробот С. І. (Тернопіль)

ЗДОБУТКИ КЛІНІЧНО І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО МЕДИЦИНИ

(науково-практичний журнал)

Заснований у 2003 році.
Виходить 2 рази на рік.

Свідоцтво про державну реєстрацію:
серія ПР № 16983-5753 від 29.06.2010 р.

Журнал “Здобутки клінічної і експериментальної медицини” включено до переліку наукових фахових видань ВАК України. Протокол № 1-05/3 від 14.04.2010 р. (медичні науки, біологічні науки, фармацевтичні науки)

Засновник і видавець:
ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України”

Адреса редакції:
Журнал
“Здобутки клінічної і експериментальної медицини”

Майдан Волі, 1
м. Тернопіль, 46001
УКРАЇНА

Тел.: (0352) 434956
(0352) 431133
Факс: (0352) 524183
e-mail: zdobutky@tdmu.edu.te.ua

*Рекомендовано до видання вченою радою
Тернопільського державного медичного університету
імені І. Я. Горбачевського
(протокол № 12 від 26.03.2013 р.)*

Рукописи рецензуються.

*Редколегія залишає за собою право редагування.
За істинність наведених результатів і реклами
відповідальність несуть автори і рекламодавці.*

У разі передруку матеріалів посилання на журнал обов'язкове.

ТДМУ

Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, УКРАЇНА

| | |
|-------------------------|------------------|
| Відповідальна за випуск | Л. С. Бабінець |
| Редагування і коректура | Л. П. Капкаєва |
| Комп'ютерна верстка | І. Т. Петрикович |
| Оформлення обкладинки | П. С. Кушик |

Підписано до друку 27.03.2013. Формат 60×84/8.
Гарнітура Pragmatica.
Друк офсетний. Ум. др. арк. 21,39. Обл.-вид. арк. 21,40.
Наклад 600. Зам. № 113

Надруковано в друкарні видавництва
Тернопільського державного медичного університету
імені І. Я. Горбачевського
Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, УКРАЇНА

РОЛЬ ОСНОВНИХ БІОМАРКЕРІВ НЕКРОЗУ ТА ЗАПАЛЕННЯ В РОЗВИТКУ ХРОНІЧНО СЕРЦЕВО НЕДОСТАТНОСТІ У ПІСЛЯІНФАРКТНОМУ ПЕРІОДІ ЧЕРЕЗ 1 РІК СПОСТЕРЕЖЕННЯ

©Т. О. Ілащук

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

РЕЗЮМЕ. З метою створення прогностично моделі перебігу гострого інфаркту міокарда, ускладненого гострою лівошлуночковою недостатністю, обстежено 368 пацієнтів із відповідним діагнозом. Виділено ряд факторів прогресування хронічно серцево недостатності через 1 рік спостереження.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гострий інфаркт міокарда, хронічна серцева недостатність, прозапальні цитокіни.

Вступ. Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) є однією з основних причин розвитку серцево недостатності (СН), багаторазово збільшуючи ризик виникнення [1]. Серед ускладнень інфаркту міокарда (ІМ) як під час стаціонарного лікування пацієнтів, так і у віддалені терміни від початку захворювання, СН за частотою виникнення займає друге місце після аритмій [2]. У зв'язку з тим, що СН істотно впливає на вихід захворювання, прогнозування у пацієнтів, що перенесли ГІМ, стає самостійною клінічною задачею.

Раптова «втрата» більш або менш обширно ділянки серцевого м'язу при ГІМ призводить до розвитку дисфункції шлуночків і, якщо хворий не гине, що буває в 50 % випадків, дисфункція з часом, як правило, маніфестує симптомами СН [1]. У дослідженні TRACE в 40 % пацієнтів, що перенесли ГІМ, вже в перші дні відмічалась тяжка дисфункція лівого шлуночка (ЛШ), причому в 65 % це був перший в житті інфаркт; у 74 % з них незабаром розвинулась клінічна картина СН. Однак й ті 60 % пацієнтів, яким вдається уникнути розвитку дисфункції на ранньому етапі захворювання, не можуть вважати себе у «безпеці».

Якщо фактори, які визначають ризик виникнення СН в ранні терміни після ГІМ, на теперішній час дослідженні детально, то значення клінічних даних та ступеня дисфункції ЛШ в гострому та підгострому періодах захворювання для віддаленого прогнозу даного ускладнення вивчено менш детально. Лише в окремих роботах наводяться дані про зв'язок результатів клініко-інструментального дослідження пацієнтів з ГІМ на стаціонарному етапі з ризиком розвитку СН в післяінфарктному періоді.

Мета дослідження. Метою даного дослідження є вивчення прогностичного значення основних біомаркерів запалення та некрозу в гострому та підгострому періодах ІМ, для визначення ризику розвитку та/чи прогресування СН в післяінфарктному періоді.

Матеріал і методи дослідження. Обстежено 368 хворих на ГІМ, ускладнений гострою

лівошлуночковою недостатністю (ГЛШН), які надійшли в блок кардіореанімації Чернівецького обласного кардіологічного диспансеру. Наявність та тяжкість хронічно СН через 1 рік спостереження оцінювали за клінічними критеріями у відповідності з класифікацією NYHA. Для зручності аналізу в подальшому пацієнти з СН I класу за NYHA були об'єднані в групу А, а пацієнти з клінічними та Ехо-КГ ознаками ХСН (СН II, СН III та IV класів за NYHA), що виявлені через 1 рік спостереження, були об'єднані в групу В.

Усім обстеженим хворим на початку та після закінчення лікування в динаміці 28 днів спостереження проведено оцінку вмісту прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-1- α (Іл-1- α), інтерлейкіну-6 (Іл-6), інтерлейкіну-10 (Іл-10), туморнекротичного фактора (ТНФ), неоптерину (Нп)), біомаркерів пошкодження міокарда тропоніну-I (Тр-I), С-реактивного протеїну (СРП). Математичний аналіз отриманих результатів проводився з оцінкою середнього значення, стандартно помилки середнього, вірогідність кількісних параметрів визначена в межах перевірки «нульово гіпотези» з використанням t-критерію Стьюдента з оцінкою за рівня значущості для $p < 0,05$ (при використанні парного t-критерію Стьюдента для аналізу в двох залежних вибірках при нормальному розподілі масивів та t-критерію Вілкоксона – при ненормальному розподілі масивів; у двох незалежних вибірках при нормальному розподілі двовибіркового t-критерію Стьюдента, двох незалежних вибірках при ненормальному розподілі – U-критерію Вілкоксона).

Результати й обговорення. Аналіз клінічно та Ехо-КГ картини через 1 рік спостереження за пацієнтами, що перенесли ГІМ, ускладнений різними класами ГЛШН, показав, що ознаки СН I класу за NYHA зафіксовано у 34,67 % пацієнтів, СН II – у 25,18 %, СН III – 22,63 % та СН VI – у 17,52 % пацієнтів, що вижили.

Віковий аналіз груп показав, що середній вік пацієнтів групи А становив $58,24 \pm 0,96$ року, а в групі В – $64,46 \pm 0,87$ років. Отже, з віком спостерігається більш виражене прогресування ХСН у

пацієнтів з ГІМ в анамнезі. Статевий розподіл пацієнтів показав, що в групі А співвідношення чоловіків та жінок було наступним: 68,42 % чоловіків та 31,58 % жінок, а в групі В – 69,27 % чоловіків та 30,73 % жінок. Таким чином, в обох групах кількісно переважали чоловіки, як і в цілому в вибірці, але абсолютна кількість жінок була більшою в групі В.

На наступному етапі нами оцінювалась наявність зв'язку між розвитком і/або прогресуванням ХСН у післяінфарктному періоді та клінічними особливостями захворювання. Для цього аналізували значення таких факторів: вихідний стан серцево-судинно системи в доінфарктному періоді та клініко-анатомічні особливості гострого періоду захворювання. Виявили, що у пацієнтів з ІМ, як першим проявом ІХС, СН у післяінфарктному періоді виникала у 27,37 % випадків, у той час як у пацієнтів зі стенокардією, що виникла більше року тому, до розвитку ІМ, частота реєстрації СН у післяінфарктному періоді склала 49,63 %. Значно частіше СН у післяінфарктному періоді виявлялась у пацієнтів зі стабільним підвищенням артеріального тиску (47,81 %) в порівнянні з пацієнтами без артеріально гіпертензії (22,62 %).

Аналіз локалізації ГІМ показав, що у пацієнтів з переважно передньою локалізацією ІМ СН через 1 рік відмічалася у 40,88 % випадків, у той час, як при переважно задній локалізації вогнища некрозу – тільки в 21,17 % випадків. Перебіг післяінфарктного періоду ускладнювався розвитком СН вірогідно частіше при повторному ІМ, аніж при первинному (68,98 % проти 26,64 %). За даними ряду

авторів гострий період ІМ передньо локалізації в порівнянні з некрозом задньо локалізації перебігає з більш вираженим зниженням скоротливо функції, розширенням порожнин ЛШ та передсердя [3]. ІМ передньо локалізації є одним з суттєвих факторів ризику розвитку СН: після ГІМ передньо локалізації СН розвивалась у 38,2 % випадків, після нижнього – в 23,7 % [2], що цілком підтверджує наші спостереження.

Отже, отримані нами дані свідчать про те, що старший вік, наявність ІМ та/або стенокардії, артеріально гіпертензії в анамнезі, поряд з передньою локалізацією ІМ є незалежними предикторами у виникненні та прогресуванні СН у післяінфарктному періоді.

На наступному етапі нами проведено погрупове порівняння загальноклінічного аналізу крові в обстежених пацієнтів. Виявлено відсутність вірогідних відмінностей за переважною кількістю показників (табл. 1) між групами пацієнтів без видимих клінічних ознак ХСН (група А) та з клінічно вираженою через 1 рік після перенесеного ІМ ХСН (група В), зокрема за рівнем протромбінового індексу ($p_{1,2} > 0,1$), гематокриту ($p_{1,2} > 0,5$), хлору ($p_{1,2} > 0,05$), кальцію ($p_{1,2} > 0,05$), аспартатамінотрансферази ($p_{1,2} > 0,05$), аланінамінотрансферази ($p_{1,2} > 0,5$), рівнем загального холестерину ($p_{1,2} > 0,1$) та бета-ліпопротеїнів ($p_{1,2} > 0,5$), а також рівнем еозинофілів ($p_{1,2} > 0,5$), паличкоядерних і сегментоядерних нейтрофілів ($p_{1,2} > 0,5$), лімфоцитів ($p_{1,2} > 0,2$) та моноцитів ($p_{1,2} > 0,2$).

Вірогідні погрупові відмінності виявлено між рівнем глюкози крові ($p_{1,2} < 0,05$), фібриногену ($p_{1,2}$

Таблиця 1. Порівняння показників загальноклінічних аналізів крові у пацієнтів, що перенесли ГІМ, ускладнений ГЛШН, в залежності від наявності ХСН через 1 рік спостереження

| | Група А | Група В | р |
|-----------------------------------|-------------|-------------|--------|
| | M1±m1 | M2±m2 | |
| Глюкоза (ммоль/л) | 5,23±0,32 | 6,12±0,29 | p<0,05 |
| Протромбіновий індекс (%) | 72,31±0,81 | 74,24±0,86 | p>0,1 |
| Гематокрит (%) | 42,34±0,91 | 43,08±0,63 | p>0,5 |
| Фібриноген (г/л) | 3,23±0,06 | 3,72±0,09 | p<0,01 |
| Хлор (ммоль/л) | 105,60±0,87 | 103,76±0,69 | p>0,05 |
| Кальцій (ммоль/л) | 2,31±0,01 | 2,34±0,01 | p>0,05 |
| АСТ (мкмоль/(год*мл)) | 0,69±0,06 | 0,87±0,08 | p>0,05 |
| АЛТ (мкмоль/(год*мл)) | 0,72±0,05 | 0,75±0,06 | p>0,5 |
| ЗХС (ммоль/л) | 5,12±0,23 | 5,82±0,36 | p>0,1 |
| β-ліпопротеїни (%) | 56,58±1,45 | 58,24±1,76 | p>0,5 |
| Еритроцити (*10 ¹² /л) | 4,34±0,08 | 4,06±0,07 | p<0,01 |
| Лейкоцити (*10 ⁹ /л) | 6,98±0,29 | 7,87±0,32 | p<0,05 |
| ШОЕ (мм/год) | 13,45±1,44 | 18,67±1,52 | p<0,02 |
| Еозинофіли (%) | 2,12±0,21 | 2,16±0,2 | p>0,5 |
| Палички (%) | 3,02±0,28 | 3,1±0,36 | p>0,5 |
| Сегменти (%) | 64,36±1,29 | 63,65±1,18 | p>0,5 |
| Лімфоцити (%) | 25,59±1,38 | 27,38±1,12 | p>0,2 |
| Моноцити (%) | 4,24±0,32 | 4,61±0,15 | p>0,2 |

<0,01), еритроцитів ($p_{1-2} < 0,01$), лейкоцитів ($p_{1-2} < 0,05$) та швидкістю зсідання еритроцитів ($p_{1-2} < 0,02$). За даними інших дослідників [80, 88], підвищення рівня глюкози крові прямо корелює зі збільшенням частоти виникнення ускладнень ГІМ. Нами виявлено вірогідне збільшення кількості фібриногену в пацієнтів групи В у порівнянні з групою А.

Нами також виявлено вірогідне зниження рівня еритроцитів, підвищення загального рівня лейкоцитів і швидкості зсідання еритроцитів у пацієнтів групи В у зіставленні з групою А. Отримані нами дані цілком збігаються з даними інших дослідників, адже встановлено, що підвищення кількості лейкоцитів на 1×10^9 /л супроводжується зростанням розвитку СН на 7 % у всіх вікових групах – як у чоловіків, так і в жінок. Окрім того, ряд авторів указують на те, що анемія, в свою чергу, відноситься до факторів, що погіршують перебіг СН [4].

На наступному етапі дослідження нами проаналізовано, яким чином співвідносився вміст протизапальних цитокінів у пацієнтів з ГІМ, ускладненим ГЛШН, в залежності від наявності ХСН через 1 рік спостереження.

В теперішній час став очевидним той факт, що поряд з класичними нейрогормонами гіперекспресія іншого класу біологічно активних речовин – цитокінів може суттєво впливати на розвиток та прогресування СН [5]. Встановлено, що гіперекспресія прозапальних цитокінів асоціюється з порушенням функції ЛШ серця, набряком легень і розвитком кардіоміопатії при різних захворюваннях людини [6]. Особливо велике значення надають ТНФ- α , який в низькій концентрації відіграє дуже важливу фізіологічну роль регуляції тканинного гомеостазу, а у високій концентрації – справляє патологічну ендокриноподібну дію, що викликає метаболічне виснаження (кахексію), мікросудинну гіперкоагуляцію та гемодинамічні порушення [5, 6]. Окрім цього, є всі підстави вважати, що ви-

сокий титр Іл-6, так само як і ТНФ- α , сприяє погіршенню прогнозу результатів лікування пацієнтів з СН [4].

Аналіз вмісту Іл-1- α вказав на вірогідне його переважання у пацієнтів групи В ($46,63 \pm 6,89$ проти $20,31 \pm 3,34$ пг/мл (група А), $p < 0,01$). Рівень Іл-6 також був значно вищим у пацієнтів групи В ($48,37 \pm 5,23$ проти $15,24 \pm 3,21$ пг/мл, $p < 0,01$), а рівень протизапального цитокіну Іл-10 був дещо нижчим у пацієнтів групи В, порівняно з групою А ($3,31 \pm 0,62$ проти $4,92 \pm 0,75$ пг/мл, $p > 0,05$). Таким чином, отримані нами дані цілком збігаються з результатами інших дослідників та вказують на те, що підвищення рівня прозапальних цитокінів у плазмі крові пацієнтів з ГІМ, ускладненим ГЛШН, на початку захворювання асоціюється з подальшим розвитком та прогресуванням ХСН.

На наступному етапі дослідження нами проаналізовано, яким чином змінювалися рівні Тр-І, СРП і Тст у пацієнтів з ГІМ та ГЛШН в залежності від наявності клінічних ознак ХСН через 1 рік спостереження. Нами встановлено, що вихідний рівень Тр-І був значно вищим у пацієнтів групи В порівняно з групою А ($38,64 \pm 4,82$ проти $23,41 \pm 2,96$ нг/мл, $p < 0,01$), вихідний рівень СРП також був вірогідно вищим у пацієнтів групи В ($0,19 \pm 0,03$ проти $0,11 \pm 0,02$ мг/л (група А), $p < 0,05$).

Висновок. Найбільш прогностично несприятливою для розвитку СН у післяінфарктному періоді (через 1 рік після виникнення ІМ) є сукупність наступних анамнестичних та клінічних ознак: стенокардія, що передувала ІМ, артеріальна гіпертензія, передня локалізація ІМ, повторний ІМ, наявність будь-яких ознак ГЛШН, а також збільшення вихідного рівня прозапальних цитокінів, СРП, Тр-І у пацієнтів з ГІМ, перебіг якого ускладнився ГЛШН.

Перспективи подальших досліджень. Не викликає сумнівів необхідність продовження пошуку нових підходів до діагностики та лікування ГЛШН, що сприятиме зменшенню смертності та покращанню прогнозу у хворих на ГІМ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Амосова Е. Н. Лечение инфаркта миокарда с elevацией сегмента ST. Основные положения рекомендаций Американского кардиологического колледжа и Американской ассоциации кардиологов – 2004 (Часть I) / Е. Н. Амосова, Л. А. Ткаченко // Серце і судини. – 2005. – № 2. – С. 19–26.
2. Пархоменко О. М. Клініко-інструментальні маркери оцінки несприятливого перебігу госпітального періоду гострого інфаркту міокарда / Пархоменко О. М., Гур'єва О. С., Шумаков О. В. // Укр. кардіол. ж. – 2005. – № 6. – С. 10–18.
3. Оценка изменений уровня цитокинов, сывороточного неоптерина и С-реактивного белка у больных инфарктом миокарда / Кубенский Г. Е., Чернов С. А., Скворцов С. В.

[и др.] // Рос. кардиол. ж. – 2005. – № 5. – С. 12–15.

4. Armstrong E. J. Inflammatory biomarkers in acute coronary syndromes. Part I: Introduction and cytokines / E. J. Armstrong, D. A. Morrow, M. S. Sabatine // Circulation. – 2006. – Vol. 113, N 6. – P. e72-e75.

5. Ben-Dor I. Prognostic implications of increased cardiac biomarkers and ST segment depression in non-ST elevation acute coronary syndromes: lessons from the acute coronary syndrome Israeli survey (ACSIS) / I. Ben-Dor, D. Hasdai, S. Behar // Heart. – 2011. – Vol. 92, № 4. – P. 547–548.

6. Fisman E. Z. Interleukin-6 and the risk of future cardiovascular events in patients with angina pectoris and/or healed myocardial infarction / E. Z. Fisman, M. Benderly, R. J. Esper // Am. J. Cardiol. – 2012. – Vol. 98, № 1. – P. 14–18.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, тези конференції

THE ROLE OF THE MAIN BIOMARKERS OF NECROSIS AND INFLAMMATION IN THE DEVELOPMENT OF CHRONIC HEART FAILURE IN AFTERINFARCTION PERIOD UNDER 1 YEAR OF OBSERVATION

©**T. O. Ilashchuk**

Bukovynian State Medical University, Chernivtsi

SUMMARY. With the purpose to create a prognostic model of the clinical course of an acute myocardial infarction complicated with an acute insufficiency of the left ventricle 368 patients with such diagnosis were examined. Some factors of progressing of chronic heart failure under 1 year of observation were distinguished.

KEY WORDS: acute myocardial infarction, chronic heart failure, pro-inflammatory cytokines.