

УДК 616.12-005.4-052-054

О. І. Гулага
В. К. Тащук
О. С. Полянська

Буковинський державний медичний
університет, м.Чернівці

РЕЄСТР ІНФАРКТУ МІОКАРДА НА ПІВНІЧНІЙ БУКОВИНІ: НЕЙРОГУМОРАЛЬНІ ПОРУШЕННЯ, ПРОЦЕСИ ПРОТЕОЛІЗУ НА ТЛІ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК

Ключові слова: інфаркт міокарда, серцева недостатність, ехокардіографія, альдостерон, ангіотензинперетворювальний фермент, передсердний натрійуретичний пептид, фактор Віллебранда.

Резюме. При дослідженні хворих на гострий інфаркт міокарда при наявності ниркової дисфункції з показниками швидкості клубочкової фільтрації ≤ 90 мл/год та > 90 мл/год виявлені певні особливості за показниками внутрішньосерцевої гемодинаміки та нейрогуморальної регуляції. У хворих на гострий інфаркт міокарда при швидкості клубочкової фільтрації ≤ 90 мл/год виявлено вірогідне зменшення хвилинного об'єму крові ($p < 0,05$), вірогідне підвищення рівня альдостерону ($p < 0,05$) та вірогідно вищу концентрацію ангіотензинперетворювального ферменту ($p < 0,05$), зростання протеолітичної активності сироватки крові за рівнем лізису азоказеїну ($p < 0,05$).

Вступ

За останні 20 років вперше відмічається зменшення абсолютної кількості померлих на 117373 (15,0%) осіб і коефіцієнтів загальної смертності, починаючи з 2005 р., - на 12,4%, однак смертність від гострого інфаркту міокарда (ГІМ) зросла на 8,9% [3]. Відомо, що зниження функції нирок негативно впливає на прогноз серцево-судинних захворювань. За даними дослідження HOPE легка дисфункція нирок (креатинін 124 -200 мкмоль/л) незалежно від інших факторів ризику і лікування супроводжувалася збільшенням на 40% серцево-судинних ускладнень. Зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) менше 60 мл/год пов'язано з підвищенням серцево-судинної смертності на 50% [2]. При хронічній хворобі нирок (ХХН) виявляється підвищена активність симпато-адреналової системи, що асоціюється зі збільшенням ризику серцево-судинних захворювань [2,9] На даний час можна вважати встановленим фактом важливу участь в ішемічному пошкодженні міокарда, розвитку серцевої недостатності (СН) та процесах ремоделювання міокарда протеолітичної системи крові. Універсальність цих процесів полягає у тому, що вони задіяні як у фізіологічній регуляції різних процесів, так і в механізмах уражень різних органів і систем, особливо серцево-судинної, а також у компенсаторно-приспосувальних реакціях у відповідь на пошкодження [8].

Мета дослідження

Дослідити зміни внутрішньосерцевої гемодинаміки, нейрогуморальні порушення, активність

протеолітичної системи крові у хворих на гострий інфаркт міокарда на тлі хронічної хвороби нирок.

Матеріал і методи

Групу дослідження склали 106 пацієнтів, які знаходилися на стаціонарному лікуванні з приводу гострого Q-інфаркту міокарда з СН. Діагноз верифіковано згідно стандартів Європейської асоціації кардіологів. Середній вік хворих склав $51,5 \pm 3,94$ роки. У всіх діагностовано ХХН на тлі хронічного пієлонефриту у фазі ремісії. Хворі були поділені на 2 групи залежно від рівня ШКФ: 1-у групу склали хворі з рівнем ШКФ ≤ 90 мл/год, 2 групу – з рівнем ШКФ > 90 мл/год.

Визначення параметрів функціонального стану міокарда проводили за допомогою ехокардіографії (ЕхоКГ) з парастернальної та апікальної позиції по короткій та довгій осі з наступним розрахунком показників кардіогемодинаміки: кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка (КДР), кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка (КСР), товщина міжшлуночкової перетинки в систолу та в діастолу (ТМШПс та ТМШПд), у кінці діастолу лівого шлуночка (ЛШ) визначали товщину задньої стінки лівого шлуночка в систолу та в діастолу (ТЗСЛШ). За формулами вираховували ряд показників - фракцію викиду (ФВ), кінцевий діастолічний об'єм (КДО), кінцевий систолічний об'єм (КСО), ударний об'єм (УО), масу міокарда лівого шлуночка (ММ) та індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММ).

Окрім загальноклінічних та інструментальних обстежень, у всіх хворих імуноферментним ме-

тодом визначали рівні гормонів: альдостерону, ангіотензинперетворювального фактору (АПФ), передсердного натрійуретичного пептиду (ПНУП) та фактору Віллебранда (ФВб). Рівень ШКФ визначали за формулою Кокрофта-Гаулта.

Статистична обробка результатів досліджень проводилася з використанням електронних таблиць Microsoft® Office Excel (build 11.5612.5703), програми для статистичної обробки Statgraphics Plus5.1 Enterprise edition (©Statistical Graphics corp. 2001).

Обговорення результатів дослідження

Для дослідження взаємозв'язку між порушеннями внутрішньосерцевої гемодинаміки та функціональним станом нирок ми розподілили хворих за рівнем ШКФ ≤ 90 мл/год, які є критерієм функціональних порушень нирок при ХХН [6].

Отримані дані свідчать (табл.1), що у хворих на ГІМ при ШКФ ≤ 90 мл/год виявлено вірогідне

зменшення хвилинного об'єму крові (ХОК) ($5290,20 \pm 301,09$ проти $5990,42 \pm 296,38$ л/хв відповідно; $p < 0,05$), що підтверджує наявність суттєвих порушень насосної функції серця і визначає тяжчий перебіг захворювання. Це дозволяє допустити, що однією з провідних причин порушення внутрішньосерцевої гемодинаміки при ГІМ можуть слугувати нейроендокринні та нейрогуморальні порушення, які на тлі порушення функції нирок сприяють збільшенню об'єму циркулюючої крові, зростанню переднавантаження [4,8]. Інші показники ЕхоКГ в обох виділених групах відрізнялися статистично не вірогідно.

Нейрогуморальний дисбаланс, що проявляється в гіперактивності симпато-адреналової, ренін-ангіотензин-альдостеронової систем (РААС) та інших судиннозвужуючих, антинатрійуретичних, нейрогуморальних механізмів, які викликають проліферацію клітин та ремоделювання серця, судин та нирок, розглядається, як патогенетична

Таблиця 1

Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на ГІМ з різними стадіями ниркової дисфункції

| № п\п | Показник | Швидкість клубочкової фільтрації ≤ 90 мл/год (n=26) | Швидкість клубочкової фільтрації > 90 мл/год (n=26) | P |
|-------|---------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------|
| 1 | КДР (см) | 4,98±0,08 | 4,81±0,07 | p>0,05 |
| 2 | КСР (см) | 3,59±0,13 | 3,49±0,07 | p>0,05 |
| 3 | ТМШПс (см) | 1,06±0,06 | 1,12±0,03 | p>0,05 |
| 4 | ТМШПд (см) | 1,02±0,05 | 1,02±0,03 | p>0,05 |
| 5 | ТЗСЛШс (см) | 1,00±0,03 | 1,11±0,03 | p>0,05 |
| 6 | ТЗСЛШд (см) | 0,96±0,06 | 1,06±0,03 | p>0,05 |
| 7 | КДО (мл) | 119,92±9,65 | 110,31±4,66 | p>0,05 |
| 8 | КСО (мл) | 55,38±4,42 | 51,75±2,47 | p>0,05 |
| 9 | УО (мл) | 64,54±7,33 | 58,56±2,57 | p>0,05 |
| 10 | ФВ (%) | 52,62±0,86 | 53,19±0,83 | p>0,05 |
| 11 | ХОК (л/хв) | 5990,42±296,38 | 5290,20±301,09 | p<0,05 |
| 12 | $\Delta S\%$ | 27,57±0,60 | 27,49±0,44 | p>0,01 |
| 13 | $\Delta Tz\%$ | 0,17±0,05 | 0,13±0,02 | p>0,05 |
| 14 | $\Delta TmH\%$ | 0,15±0,04 | 0,15±0,02 | p>0,05 |
| 15 | $\Delta p\%$ | 0,41±0,03 | 0,44±0,01 | p>0,05 |
| 16 | ММЛШ (г) | 180,38±11,21 | 186,69±7,69 | p>0,05 |
| 17 | ІММЛШ (г/м ²) | 91,04±5,55 | 94,00±3,96 | p>0,05 |
| 18 | ВТСЛШ | 0,40±0,02 | 0,44±0,01 | p>0,05 |

Таблиця 2

Показники нейрогуморальної регуляції у хворих на інфаркт міокарда з різними стадіями ниркової дисфункції

| № п\п | Показник | Швидкість клубочкової фільтрації ≤ 90 мл/год (n=13) | Швидкість клубочкової фільтрації > 90 мл/год (n=93) | P |
|-------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------|
| 1 | Альдостерон (пмоль/л) | 251,54±9,34 | 236,24±8,83 | <0,05 |
| 2 | Передсердний натрійуретичний пептид (пг/мл) | 54,46±4,81 | 59,01±3,77 | >0,05 |
| 3 | Ангіотензинперетворюючий фактор (мкмоль/хв/л) | 72,83±2,43 | 65,28±3,81 | <0,05 |
| 4 | Фактор Віллебранда (мг/л) | 1,06±0,13 | 1,20±0,07 | >0,05 |

Таблиця 3

Коефіцієнт кореляції між показниками функціонального стану міокарда та параметрами активності чинників нейрогуморальної регуляції

| № п/п | Показник | Альдостерон | Ангіотензин-перетворювальний фермент | Передсердний натрійуретичний пептид | Фактор Вільбранда |
|-------|------------------------|-------------|--------------------------------------|-------------------------------------|-------------------|
| 1 | КДР (см) | -0,03 | 0,01 | -0,1 | 0,02 |
| 2 | КСР (см) | -0,04 | 0,10 | 0,05 | -0,006 |
| 3 | ТМШПс (см) | -0,04 | -0,05 | 0,09 | 0,14 |
| 4 | ТМШПд (см) | 0,08 | -0,05 | -0,09 | 0,07 |
| 5 | ТЗСЛШс (см) | -0,03 | 0,04 | 0,01 | 0,002 |
| 6 | ТЗСЛШд (см) | 0,08 | 0,09 | -0,06 | 0,29 |
| 7 | КДО (мл) | -0,03 | 0,01 | -0,1 | 0,02 |
| 8 | КСО (мл) | 0,10 | -0,03 | 0,05 | -0,002 |
| 9 | УО (мл) | -0,0009 | 0,02 | -0,20* | 0,04 |
| 10 | ФВ (%) | 0,01 | -0,14 | -0,27** | -0,09 |
| 11 | ХОК (л/хв) | 0,03 | 0,04 | -0,20* | 0,01 |
| 12 | $\Delta S\%$ | 0,02 | -0,11 | -0,28** | -0,09 |
| 13 | ΔTz | 0,19 | 0,06 | -0,03 | -0,23** |
| 14 | ΔTmH | 0,27** | 0,15 | 0,26* | -0,20* |
| 15 | Δp | -0,04 | 0,05 | 0,009 | 0,15 |
| 16 | ММЛШ г | 0,11 | 0,12 | -0,13 | 0,16 |
| 17 | ІММЛШ г/м ² | 0,10 | 0,09 | -0,12 | 0,17 |
| 18 | ВТСЛШ | 0,04 | -0,05 | 0,02 | 0,16 |

Примітка. * - коефіцієнт вірогідності $p < 0,05$; ** - $< 0,01$ (приведені тільки статистично вірогідні відмінності)

Таблиця 4

Протеолітична активність сироватки крові у хворих на інфаркт міокарда з різними стадіями ниркової дисфункції

| № п/п | Показник | Швидкість клубочкової фільтрації ≤ 90 мл/год (n=13) | Швидкість клубочкової фільтрації > 90 мл/год (n=93) | P |
|-------|---------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------|
| 1 | Азоальбумін (Е440/мл/год) | 0,179 \pm 0,003 | 0,176 \pm 0,003 | $> 0,05$ |
| 2 | Азоказеїн (Е440/мл/год) | 0,180 \pm 0,001 | 0,175 \pm 0,002 | $< 0,05$ |
| 3 | Азоколаген (Е440/мл/год) | 0,011 \pm 0,001 | 0,009 \pm 0,001 | $> 0,05$ |

основа прогресування серцево-судинних захворювань. Параметри нейрогуморальних показників служать не тільки діагностичними маркерами перебігу захворювання, окремі з них є незалежними предикторами розвитку та прогресування кардіоваскулярних катастроф [5,6].

При дослідженні рівнів нейрогуморальних месенджерів у хворих на ГІМ нами виявлено (табл.2), що у хворих із ШКФ ≤ 90 мл/год рівень альдостерону був вірогідно вищим, ніж у хворих із ШКФ > 90 мл/год (251,54 \pm 9,34 проти 236,24 \pm 8,83 пмоль/л; $p < 0,05$). Це підтверджує дані літератури [4,8], що альдостерон при ГІМ та ГСН пригнічує функціональну активність нирок, зменшення ШКФ сприяє затримці в організмі води та електролітів, що може слугувати негативним чинником розвитку СН. Важливо, що концентрація ПНУП у виділе-

них групах хворих відрізнялася статистично не вірогідно ($p > 0,05$), що з нашого погляду може бути одним із проявів дисбалансу нейрогуморальних регуляторних систем в обстежених хворих. Концентрація АПФ у хворих із ШКФ ≤ 90 мл/год була вірогідно вищою, ніж в групі порівняння (72,83 \pm 2,43 проти 65,28 \pm 3,81 мкмоль/хв/л; $p < 0,05$). Отримані результати підтверджують літературні дані щодо пригнічення ангіотензином II фільтраційної здатності нирок через виражену вазоконструкцію судин ниркових клубочків [2,5]. Рівень ФВБ у виділених групах хворих за величиною ШКФ відрізнявся статистично не вірогідно.

При дослідженні корелятивних зв'язків між нейрогуморальними чинниками та показниками внутрішньосерцевої гемодинаміки виявлено (табл.3), що рівень альдостерону позитивно коре-

лював із ступенем систолічного стовщення міжшлуночкової перетинки (ДТmH) ($r=0,27$; $p<0,01$), що підтверджує вплив альдостерону на цей показник. Концентрація ПНУП від'ємно корелювала з величиною УО ($r=-0,21$; $p<0,05$), ФВ ($r=-0,27$; $p<0,01$) та ХОК ($r=-0,21$; $p<0,05$). Спостерігався також позитивний корелятивний зв'язок між рівнем ПНУП та ДТmH ($r=0,27$; $p<0,05$). Для ФВб були характерні від'ємні корелятивні зв'язки з ДТmH ($r=-0,21$; $p<0,05$) та ДТзс ($r=-0,23$; $p<0,01$).

Утворенню альдостерону сприяє гіпоксія тканини, яка формується внаслідок зниження серцевого викиду, характерному для ГІМ. При зменшенні ХОК і об'єму циркулюючої крові подразнюються об'ємні та осмотичні рецептори серця і судин, що стимулює секрецію альдостерону. Підвищення центрального венозного тиску, подразнення барорецепторів правого передсердя і порожнистих вен також може сприяти утворенню альдостерону з переходом внутрішньосудинного натрію і води у міжклітинний простір. Для встановлення зв'язків між параметрами ниркової дисфункції та показниками протеолітичної активності хворі були розподілені на групи залежно від рівня ШКФ (≤ 90 мл/год). Встановлено (табл.4), що у хворих з ШКФ $d'90$ мл/год спостерігається зростання протеолітичної активності сироватки венозної крові, однак вірогідні відмінності виявлені тільки по відношенню до азоказеїну ($p<0,05$). Зважаючи на те, що в склад середньомолекулярних пептидів входять біологічно активні речовини, які беруть участь у регуляції судинного тону та функцій нирок, отримані результати можуть відображати порушення гуморальних механізмів регуляції ШКФ.

Виявлено високовірогідний від'ємний кореляційний зв'язок рівня альдостерону з активністю протеолізу за азоколагеном ($r=0,36$; $p<0,01$).

Нейрогуморальний дисбаланс, що проявляється в гіперактивності симпато-адреналової, РААС та інших судинозвужуючих, антинатрійуретичних, нейрогуморальних механізмів, які викликають проліферацію клітин та ремоделювання серця, судин та нирок, розглядається, як патогенетична основа прогресування серцево-судинних захворювань. Параметри нейрогуморальних показників служать не тільки діагностичними маркерами перебігу захворювання, окремі з них є незалежними предикторами розвитку та прогресування кардіоваскулярних катастроф [1,3].

Висновки

1. У хворих на гострий інфаркт міокарда при II стадії хронічної хвороби нирок виявлено вірогідне зменшення хвилинного об'єму крові ($p<0,05$), віро-

гідне підвищення рівня альдостерону ($p<0,05$) та вірогідно вищу концентрацію ангіотензинперетворювального ферменту ($p<0,05$).

2. При зменшенні швидкості клубочкової фільтрації ≤ 90 мл/год у хворих на гострий інфаркт міокарда на тлі хронічної хвороби нирок виявлено збільшення протеолітичної активності сироватки крові за рівнем лізису азоказеїну ($p<0,05$).

Перспективи подальших досліджень

Доцільним є вивчення фібринолітичної системи у хворих на гострий інфаркт міокарда при прогресуванні серцевої недостатності на тлі хронічної хвороби нирок.

Література. 1. Березін О.С. Мозковий натрійуретичний пептид як маркер раннього післяінфарктного ремоделювання: результати когортного дослідження // О.С. Березін, Т.О. Самура / Укр.кардіол.ж.-2012.- №3. – с.57-65. 2. Дзяк Г.В. Досвід використання спекл-трекінг ехокардіографії для оцінки структурно-функціонального стану серця // Г.В.Дзяк, М.Ю. Колесник / Укр.кардіол.ж. – 2012. - № 4. – с.7-15. 3. Коваленко В.Н. Ренин-ангіотензиновая система в кардиальной патологии. Часть 2 // В.Н.Коваленко, Т.В. Талаева, В.В. Братусь / Укр.кардіол.ж. – 2012. - №4.- с.68-84. 4. Bauersachs J. Pre-clinical data on involvement of mineralocorticoid receptor activation in healing and remodeling post-myocardial infarction // J.Bauersachs, D. Fraccarolo / Eur.Heart J. Suppl. – 2012.- Vol.13. – Suppl.B. – B10-B14. 5. Declining in-hospital mortality and increasing heart failure incidence in elderly patients with first myocardial infarction // J. Ezekowitz, P. Kaul, J. Bakal [et al.] / J. Amer. Coll. Cardiology. – 2012. – Vol. 53 (1). – P. 13-20. 6. Neighborhood socioeconomic disparities and 1-year case fatality after incident myocardial infarction: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Community Surveillance (1992-2002) // Randi E. Foraker, Mehul D. Patel, Eric A. Whitset [et al.] / American Heart Journal. – 2013. - V.165, №1. – P.102-107. 7. McMurray J. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 // J. McMurray, S. Adamopoulos / Europ.Heart J. – 2012. – V. № 33. – p.1787-1847. 8. Messaoudi S. Aldosterone and the mineralocorticoid receptor // S. Messaoudi, F. Jaissier / Eur.Heart J. Suppl. – 2012.- Vol.13. – Suppl.B. – B4-B9. 9. Membrane-associated matrix proteolysis and heart failure // Spinale F.G., Janicki J.S., Zile M.R. / Circ Res. – 2013. - V.112, №1. – P.195-208.

РЕГИСТР ИНФАРКТА МИОКАРДА НА СЕВЕРНОЙ БУКОВИНЕ: НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ, ПРОЦЕССЫ ПРОТЕОЛИЗА НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

О. И. Гулага, В. К. Ташук, О.С. Полянская

Резюме. Исследование больных с острым инфарктом миокарда при наличии почечной дисфункции с показателями клубочковой фильтрации ≤ 90 мл/час > 90 мл/час выявило определенные особенности показателей внутрисердечной гемодинамики и нейгуморальной регуляции. У больных с острым инфарктом миокарда при скорости фильтрации ≤ 90 мл/год выявлено вероятное уменьшение минутного объема крови ($p<0,05$), вероятное увеличение уровня альдостерона ($p<0,05$), вероятно высшую концентрацию ангіотензинпревращающего фермента ($p<0,05$), увеличение протеолитической активности сыворотки крови за уровнем лизиса азоказеина ($p<0,05$).

Ключевые слова: инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, эхокардиография, альдостерон, ангіотензинпревращающий фермент, предсердный натрийуретический пептид, фактор Виллебранда.

**REGISTER OF MYOCARDIAL INFARCTION IN
NORTHERN BUKOVYNA: NEUROHUMORAL
VIOLATIONS, PROCESSES OF PROTEOLISES
AGAINST A BACKGROUND OF CHRONIC DISEASE
OF KIDNEYS**

O. I. Gulaga, V. K. Tashchuk, O. S. Polianska

Purpose. To investigate changes of intracardiac hemodynamics, neurohumoral violations, activity of the proteolytic system of blood in patients with acute myocardial infarction against a background of chronic renal disease.

Design/approach. 106 patients undergoing a course of inpatient treatment for acute Q-myocardial infarction with acute heart failure were examined. A diagnosis was verified in obedience to the standards of European organization of cardiologists. The diagnosis of chronic renal disease included chronic pyelonephritis in the phase of remission in patients under study. Patients were divided into 2 groups depending on the level of glomerular filtration of kidneys (GFK) : 1 group included patients with the

level of GFK ≤ 90 ml/ hour, while patients with the level of GFK >90 ml/ hour constituted group 2. Functional state of the myocardium was determined by means of echocardiography.

Findings. Changes of the myocardium functional state and neurohumoral disturbances have been revealed while investigating patients with acute Q-myocardial infarction at presence of renal dysfunction with GFK ≤ 90 ml/ hour and >90 ml/ hour. Probable increase of the level of aldosterone ($p < 0,05$) and probably higher concentration of ACF ($p < 0,05$), increase of proteolytic activity of the venous blood serum by azokazein lysis level have been found in patients with acute myocardial infarction at GFK ≤ 90 ml/ hour.

Key words. acute myocardial infarction, heart failure, echocardiography, aldosterone.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2013.- Vol.12, №1 (43).-P.66-70.

Надійшла до редакції 07.02.2013

Рецензент – проф. Т. О. Ілащук

© О. І. Гулага, В. К. Тащук, О.С. Полянська, 2013