

31. SERIES ATS/ERS TASK FORCE: STANDARDISATION OF LUNG FUNCTION TESTING / V. Brusasco [et al.] // Eur. Respir. J. – 2005. – Vol. 26. – P. 319–338.
32. Serum surfactant protein D is increased in acute and chronic inflammation in mice / M. Fujita [et al.] // Cytokine. – 2005. – Vol. 31. – P. 25–33.
33. Serum surfactant protein D is steroid sensitive and associated with exacerbations of COPD / D.A. Lomas [et al.] // Eur. Respir. J. – 2009. – Vol. 34. – P. 95–102.
34. Sin D.D. Circulating surfactant protein D as a potential lung-specific biomarker of health outcomes in COPD: a pilot study [Текст] / D. D. Sin, R. Leung, W. Q. Gan, P. Man // BMC Pulmonary Medicine. – 2007. – Vol. 7. – P. 13.
35. Sin D.D. Surfactant protein D: A lung specific biomarker in COPD? : Potential biological roles of SP-D in COPD / D.D. Sin, P.S. Pahlavan, P.S.P. Man // Ther. Adv. Respir. Dis. – 2008. – Vol. 2, N 2. – P. 65–74.
36. Sorensen G.L. Surfactant protein A and surfactant protein D variation in pulmonary disease / G. L. Sorensen, S. Husby, U. Holmskov // Immunobiology. – 2007. – Vol. 212, N 4-5. – P. 381-416.
37. Surfactant protein D, a mediator of innate lung immunity, alters the products of nitric oxide metabolism / E. N. Atochina [et al.] // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. – 2004. – Vol. 30. – P. 271–279.
38. Surfactant protein-D regulates surfactant phospholipid homeostasis in vivo / T. R. Korfagen [et al.] // J. Biol. Chem. – 1998. – Vol. 273. – P. 28438–28443.
39. Surfactant protein D (SP-D) serum levels in patients with acquired pneumonia / R. Leth-Larsen [et al.] // Clinical Immunology. – 2003. – Vol. 108. – P. 29–37.
40. The intrauterine expression of surfactant protein D in the terminal airways of human fetuses compared with surfactant protein A / K. Mori [et al.] // Eur. J. Pediatr. – 2002. – Vol. 161, N 8. – P. 431–434.
41. Tissue distribution of surfactant proteins A and D in the mouse / J. Akiyama [et al.] // J. Histochem. Cytochem. – 2002. – Vol. 50. – P. 993–996.
42. Tkacova R. Integrating lung and plasma expression of pneumo-proteins in developing biomarkers in COPD: a case study of surfactant protein D [Текст] / R. Tkacova, A. McWilliams, S. Lam, D. D. Sin // Med. Sci. Monit. – 2010. – Vol. 16 N 11. – P. 540-544.



УДК. 616.12 – 005.4:616.13 – 004.6 – 002:616.718 – 085 – 089.163/168

*О.О. Ханюков*  
*О.В. Писаревська*  
*Ю.П. Люлька*

## **ЗМЕНШЕННЯ ВИРАЖЕНОСТІ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ЯК ОДНА З ОСНОВНИХ ЦІЛЕЙ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З МУЛЬТИФОКАЛЬНИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ В ПЕРЕД- І ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИЙ ПЕРІОДИ РЕКОНСТРУКТИВНИХ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАНЬ НА СУДИНАХ НИЖНІХ КІНЦІВОК**

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія»  
кафедра госпітальної терапії №2  
(зав. – академік НАМН України Г.В. Дзяк)  
кафедра пропедевтики внутрішньої медицини  
(зав. – д. мед. н., проф. Т.А. Хомазюк)*

**Ключові слова:** *хронічна ішемічна хвороба серця, атеросклеротичне ураження артерій нижніх кінцівок, С-реактивний білок, медикаментозне лікування, оперативне лікування, статини*  
**Key words:** *chronic ischemic heart disease, peripheral arterial disease, C-reactive protein, medicamentous treatment, operative treatment, statins*

**Резюме.** *В дослідженні изучалась вираженість системного запалення у больних с мультифокальним атеросклерозом в предопераційному періоді реконструктивних оперативних втручаннях на судинах нижніх кінцівок і оцінювалась клінічна і протипо­в­палительна ефективність комплексного медикаментозного лікування в післяопераційному періоді у цій категорії пацієнтів. У пацієнтів с мультифокальним атеросклерозом виявлено достовірне (по сравнению с лицами контрольной группы) збільшення в плазмі крові рівня С-реактивного білка, що свідчить про наявність системного хронічного запалення. Комплексний підхід к медикаментозному ліченню пацієнтів с мультифокальним атеросклерозом в*

*пред- и послеоперационный периоды реконструктивных оперативных вмешательств на сосудах нижних конечностей способствует улучшению качества жизни больных, увеличению дистанции «безболезной» ходьбы, приводит к достоверному увеличению лодыжечно-плечевого индекса, уменьшению толщины комплекса «интима-медиа», достоверному уменьшению уровней ОХ крови, холестерина ЛПНП, триглицеридов, индекса атерогенности, С-реактивного белка.*

**Summary.** *The aim of our study was to evaluate the expression of systemic inflammation in patients with multifocal atherosclerosis in preoperative period of reconstructive operative interventions on vessels of lower extremities and to estimate the clinical and anti-inflammatory efficiency of complex medicamental treatment in postoperative period in such category of patients. Significant increasing of blood plasma levels of C-reactive protein were revealed in patients with multifocal atherosclerosis. These results testified to the expressed systemic inflammatory reaction in patients with multifocal atherosclerosis. Complex medicamental treatment strategy in pre- and postoperative periods of reconstructive operative interventions on vessels of lower extremities provides the improving of life quality, increasing of distance of painless walking, increasing of ankle-brachial index, decreasing of intima-media complex, diminishing of total cholesterol, low density lipoproteins, triglycerides, C-reactive protein levels. Besides, complex therapy was well tolerated by patients – serious adverse effects of treatment were not registered.*

Атеросклероз є однією з основних причин розвитку більшості серцево-судинних захворювань (ССЗ) [1, 10]. Існує велика кількість гіпотез, що пояснюють походження і прогресування атеросклеротичного процесу. На цей час найбільш популярною і аргументованою є теорія, згідно з якою головним пусковим механізмом розвитку атеросклерозу є реакція судинної стінки, насамперед – ендотелію, на пошкодження [3, 13]. При цьому спостерігається дисфункція ендотелію, яка проявляється підвищенням проникності для різних макромолекул (зокрема, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ)), а також збільшенням секреції прокоагулянтних, прозапальних і судинозвужувальних факторів. Дисфункцію ендотелію можуть викликати багато факторів, включаючи основні фактори ризику ССЗ. Одним з найбільш важливих пошкоджуючих факторів є дисліпідемія [10]. Показано, що при гіперхолестеринемії змінюється структура ендотелію: збільшується вміст холестерину (ХС) і співвідношення ХС/фосфоліпіди в мембрані ендотеліальних клітин, що призводить до порушення бар'єрної функції ендотелію і підвищення його проникності для ЛПНЩ. У результаті виникає надлишкова інфільтрація інтими ЛПНЩ. Відомо, що окислені ЛПНЩ відіграють найважливішу роль у розвитку дисфункції ендотелію і ініціації атеросклеротичного процесу. Вони індукують запальні клітини до синтезу хемокинів з подальшою стимуляцією активованими моноцитами і макрофагами процесів перекисного окислення ЛПНЩ [3, 13].

За останні роки особливого значення набула запальна теорія атерогенезу [17]. При атеросклерозі з ранніх стадій розвитку ураження стінки судини і до моменту дестабілізації і пошкодження атеросклеротичної бляшки простежуються ознаки локального неспецифічного запалення [17, 19].

До запального процесу залучаються кілька типів імунокомпетентних клітин – це моноцити, Т-лімфоцити і В-лімфоцити та, можливо, жирові клітини. Ключова роль у процесі атеросклеротичного запалення належить моноцитам/макрофагам [18]. При дії на ендотелій пошкоджуючого фактору спостерігається підвищена експресія молекул адгезії судинних клітин (VCAM), моноцитарного хемотаксичного протеїну (MCP-1). Внаслідок цього відбувається адгезія моноцитів до активованих ендотеліальних клітин та їх подальша диференційована міграція в субендотеліальний простір і формування атеросклеротичних бляшок, дестабілізація і подальше пошкодження яких може призвести до тромбоутворення і закупорки судин, що призводить до виникнення ССЗ [4, 38].

Слід мати на увазі, що атерогенні класи ліпопротеїдів є потенційно прозапальними факторами. Це стосується ліпопротеїдів, які багаті на тригліцериди – хіломікронів, ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) і особливо ЛПНЩ. Навпаки, ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ) є протизапальними факторами. ЛПНЩ легко проникають у стінку артерії через мембрану клітин ендотелію і там піддаються різного

ступеня модифікації, яка включає оксидацию ліпідів і апопротеїна-В, агрегацію частинок, гідроліз фосфоліпідів та деякі інші хімічні зміни. Доведено, що тільки модифіковані частки ліпопротеїдів мають прозапальну дію. Модифіковані ЛПНЩ залучені до багатьох етапів процесу запалення, вони активують клітини ендотелію, які виробляють МСР-1, який повертає моноцити з просвіту судини в субендотеліальний простір, сприяють прискоренню диференціації моноцитів у макрофаги, викликають виділення макрофагами цитокінів (ІЛ-1, ФНП- $\alpha$ ), що сприяють проникненню моноцитів у субендотеліальний простір під впливом МСР-1. На активованих макрофагах експресуються різні скевенджер-рецептори, деякі з них можуть розпізнавати різні форми модифікованих ЛПНЩ. Макрофаги, захоплюючи модифіковані ЛПНЩ за допомогою скевенджер-рецепторів, накопичують у своїй цитоплазмі ліпіди і перетворюються на багаті ліпідами пінисті клітини, які є характерною і відмінною ознакою атеросклеротичного процесу [4, 20, 29, 37, 38].

Актуальність запальної теорії атеросклерозу підтверджується наявністю в крові хворих ССЗ підвищених рівнів маркерів системного запалення, наприклад, С-реактивного білка (СРБ) [6, 23]. Вперше переконливі дані, що обґрунтовують значну прогностичну роль С-РБ, отримані в дослідженні MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) у 1996 р., в якому було показано, що при високому вмісті в плазмі крові СРБ ризик розвитку інфаркту міокарда (ІМ) і смерті від ССЗ підвищується в 3 рази [30]. Такі ж дані були отримані в когортному дослідженні PHS (Physician Health Study), яке було присвячене вивченню впливу аспірину і бета-каротину на розвиток ІМ і гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК). Було показано, що початково підвищений рівень СРБ у практично здорових чоловіків середнього віку є сильним і незалежним предиктором розвитку гострого ІМ, ГПМК в майбутньому. При цьому середнє значення СРБ було вище у пацієнтів, які перенесли ІМ, ГПМК, ніж у контрольній групі [36].

Зв'язок між підвищеним вмістом СРБ і ризиком виникнення ССЗ знайшов своє підтвердження в ряді проспективних досліджень [21, 22, 26]. Так, у проспективному дослідженні FOS (Framingham Offspring Study), де мірою оцінки наявності атеросклерозу служила товщина комплексу інтима-медіа (ТКІМ), було показано, що ВР для осіб, які потрапили у верхню чверть розподілу за величиною ТКІМ сонних артерій, становив 3,90 для жінок і 1,62 для чоловіків.

Іншими словами, продемонстрована можливість прогнозувати розвиток атеросклерозу на підставі підвищеного рівня СРБ [39].

На сьогоднішній день можна вважати доведеним позитивний зв'язок між підвищеним рівнем СРБ і розвитком ССЗ, включаючи фатальний і нефатальний ІМ, ГПМК, периферійні захворювання артерій та інші захворювання атеросклеротичного генезу [35].

Ефективне лікування пацієнтів з атеросклеротичним ураженням різних судинних басейнів неможливе без застосування статинів [1, 2, 11, 12].

Основним принципом проведення статино-терапії на сучасному етапі є залежність ступеня її агресивності від початкового рівня серцево-судинного ризику (ССР) і меншою мірою від початкового рівня ліпідів крові [11, 12]. При цьому досягнення рекомендованих рівнів ліпідів крові залишається однією з важливих цілей лікування статинами. Слід зазначити, що в нових рекомендаціях Європейського кардіологічного товариства та Європейського товариства з атеросклерозу (ESC / EAS Guidelines) для пацієнтів з високим і дуже високим ризиком серцево-судинних ускладнень (ССУ) цільові рівні ліпідів були посилені [34].

Для хворих з дуже високим ССР (у тому числі пацієнти з встановленими ССЗ і цукровим діабетом (ЦД)) цільовий рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) становить < 1,8 ммоль/л і/або зниження цього показника на 50% і більше від початкового, у разі, якщо цільовий рівень не може бути досягнутий [11, 12, 34].

Крім вираженої гіполіпідемічної дії, статини мають протизапальні ефекти [11]. Статини позитивно впливають на різні ланки процесу атеросклеротичного ураження судин і, в першу чергу, – на запалення в місцях локалізації нестабільних бляшок, чим і пояснюється висока ефективність препаратів у пацієнтів з гострим коронарним синдромом. Коротко суть їх корисної дії полягає в такому. Статини знижують інтенсивність міграції макрофагів і гладком'язових клітин у судинній стінці, продукцію макрофагами металопротеаз і прозапальних цитокінів, які розпушують покривку бляшки і тим самим збільшують ризик її розриву. Зменшуючи вираженість оксидантного стресу і підвищуючи продукцію NO, статини покращують функцію ендотелію і зменшують ризик тромбоемболії. Ймовірність тромбозу мінімізується не тільки за рахунок протизапального впливу статинів безпосередньо на бляшку, але і внаслідок зниження

рівня фібриногену у плазмі крові, концентрації тканинного фактору плазміногену, пригнічення продукції тромбоксану і нормалізації АДФ-залежної агрегації тромбоцитів [13, 37]. Статини надають найбільш виражену протизапальну дію у пацієнтів зі стійким і вираженим підвищенням С-РБ, особливо в поєднанні з дисліпопротеїнемією [6, 29, 38].

Найбільш вивченим з точки зору ефективності й безпеки статином є аторвастатин [8, 14]. Крім доведеної гіполіпідемічної ефективності, аторвастатин продемонстрував можливість уповільнення зростання (REVERSAL – Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering) і зменшення об'єму атеросклеротичної бляшки (ESTABLISH – Early Statin Treatment in Patients With Acute Coronary Syndrome. Demonstration of the Beneficial Effect on Atherosclerotic Lesions by Serial Volumetric Intravascular Ultrasound Analysis During Half a Year After Coronary Event). У дослідженні ESTABLISH на фоні застосування аторвастатину у дозі 20 мг на добу відбулося достовірне зменшення об'єму атеросклеротичної бляшки на 13,1% у пацієнтів з ГКС вже через 6 місяців лікування, тоді як у дослідженні ASTEROID (A Study To evaluate the Effect of Rosuvastatin On Intravascular ultrasound-Derived coronary atheroma burden) призначення розувастатину в дозі 40 мг на добу через 2 роки лікування призвело до зменшення об'єму атеросклеротичної бляшки лише на 6,7 % [27, 31, 32, 33].

Ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС) відіграє значну роль у пошкодженні судин у випадках її значної активації, що спостерігається у багатьох пацієнтів з ССЗ. Препарати, здатні знизити концентрацію в плазмі крові потужного вазоконстриктору ангіотензину-ІІ, зменшують оксидантний стрес, продукцію ендотеліну і альдостерону, швидкість фіброзу судинної стінки і схильність артерій до вазоконстрикції [16, 25].

До таких ліків відносять інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) і антагоністи АТ1-рецепторів ангіотензину ІІ (АРА). Більшою або меншою мірою вазопротекторною дією володіють всі іАПФ, але в плані реального антисклеротичного впливу у них немає класефекту. Серйозна доказова база, заснована на експериментальному матеріалі і даних клінічних досліджень, є відносно тільки 2 інгібіторів – периндоприлу і раміприлу [9, 15, 24, 28].

Таким чином, класичні уявлення про лікування атеросклерозу як виключно корекцію порушень ліпідного обміну сьогодні доповнені

розумінням необхідності впливу на процес запалення судинної стінки, стабілізації нестабільних бляшок [11, 12]. Незважаючи на встановлений зв'язок підвищеної концентрації маркерів запалення і серцево-судинних подій, вони повинні розцінюватися не тільки як фактори ризику, а й як показники виразності, агресивності перебігу атеросклерозу [6]. Доцільність визначення С-РБ для оцінки імовірності розвитку ускладнень ССЗ, а також для визначення ефективності антисклеротичної і антизапальної терапії, сьогодні не викликає сумнівів.

Незважаючи на сучасні діагностичні можливості діагностики та ефективність комплексного медикаментозного лікування мультифокального атеросклерозу (у тому числі й пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця й атеросклеротичним ураженням артерій нижніх кінцівок), значна частина хворих потребує проведення реконструктивних оперативних втручань на судинах нижніх кінцівок. Цьому факту є кілька пояснень. У першу чергу, не слід забувати про занадто низьку настороженість терапевтів і кардіологів щодо діагностики атеросклеротичного ураження артерій нижніх кінцівок, що може призводити до пізнього звернення хворих. По-друге, велика кількість пацієнтів з мультифокальним атеросклерозом потрапляють на первинний прийом до лікарів-хірургів, які не завжди можуть порекомендувати адекватну медикаментозну терапію. І, нарешті, багато хворих з мультифокальним атеросклерозом, які госпіталізуються до відділень судинної хірургії, або взагалі раніше не лікувалися, або приймали невідповідну сучасним рекомендацій терапію (у тому числі й неадекватні дози препаратів) [11, 12].

Крім цього, така категорія пацієнтів має високий ризик розвитку серцево-судинних ускладнень як під час проведення реконструктивних оперативних втручань на судинах нижніх кінцівок, так і в післяопераційному періоді [5, 7].

Тому на сьогоднішній день надзвичайно актуальною є розробка оптимальної тактики медикаментозного лікування пацієнтів з мультифокальним атеросклерозом (хронічною ішемічною хворобою серця і атеросклеротичним ураженням артерій нижніх кінцівок) у перед- і післяопераційний періоди реконструктивних втручань на судинах нижніх кінцівок для мінімізації ризику серцево-судинних ускладнень шляхом впливу на один з найважливіших механізмів атерогенезу – системне запалення.

Мета дослідження – визначити вираженість системного запалення у хворих з мультифокальним атеросклерозом (хронічною ішемічною

хворобою серця і атеросклеротичним ураженням артерій нижніх кінцівок) у передопераційному періоді реконструктивних оперативних втручань на судинах нижніх кінцівок і оцінити клінічну та протизапальну ефективність комплексного медикаментозного лікування в післяопераційному лікуванні у цієї категорії пацієнтів.

#### **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

У дослідження було включено 40 хворих (31 чоловік і 9 жінок, середній вік –  $61,8 \pm 6,4$  року) з хронічною ішемічною хворобою серця (стабільна стенокардія напруги II-III функціонального класу, у 12 пацієнтів в анамнезі інфаркт міокарда), атеросклеротичним ураженням артерій нижніх кінцівок (II-III стадія за класифікацією Покровського – виникнення болю в нижніх кінцівках при ході на дистанцію менше 200 м і виникнення болю в нижніх кінцівках при ході на дистанцію менше 25 м і/або у стані спокою відповідно), яким планувалося проведення реконструктивних оперативних втручань на судинах нижніх кінцівок. 30 хворих страждали на есенціальну АГ 1-3-го ступеня тяжкості. 26 пацієнтів були курцями зі стажем (стаж куріння становив у середньому  $24,5 \pm 8,4$  року).

До дослідження не включали пацієнтів, що перенесли в попередні 2 місяці гостре порушення мозкового кровообігу або гострий коронарний синдром, а також хворих з гемодинамічно значущими вадами серця, застійною серцевою недостатністю, декомпенсованим цукровим діабетом, хронічними неспецифічними захворюваннями легенів, дихальною недостатністю, хронічною нирковою недостатністю, хронічними захворюваннями печінки.

Всім хворим проводили загальнофізикальні, лабораторні (загальний аналіз крові та сечі, ліпідний, печінковий, нирковий комплекси, коагулограма, глюкоза крові, С-реактивний білок) та інструментальні (електрокардіографія, ехокардіографія, визначення товщини комплексу інтима-медіа, ультразвукове дослідження артерій нижніх кінцівок, визначення гомілково-плечового індексу) дослідження, а також визначали дистанцію "безболісної" ходи.

10 практично здорових осіб увійшли у групу контролю (визначався рівень С-реактивного білка плазми крові).

Залученим до дослідження пацієнтам за 14 днів до запланованого оперативного втручання і впродовж всього післяопераційного періоду було рекомендовано комплексне медикаментозне лікування: комбінована антитромбоцитарна тера-

пія (аспірин – 75 мг на добу + клопідогрель (Тромбонет®, виробник – фармацевтична компанія Фармак®) – 75 мг на добу), бета-адреноблокатор (бісопролол (Бісопрол®) – від 5 мг до 10 мг на добу залежно від вихідного темпу частоти серцевих скорочень), інгібітор АПФ (раміприл або периндоприл – від 5 мг до 10 мг на добу залежно від початкових цифр артеріального тиску) і статин (аторвастатин (Аторвакор®, виробник – фармацевтична компанія Фармак®) – 40 мг на добу).

До залучення до дослідження пацієнти систематично не лікувалися.

Всім пацієнтам, які палять і були залучені до дослідження, настійно рекомендували відмовитися від паління.

Період спостереження становив 12 місяців.

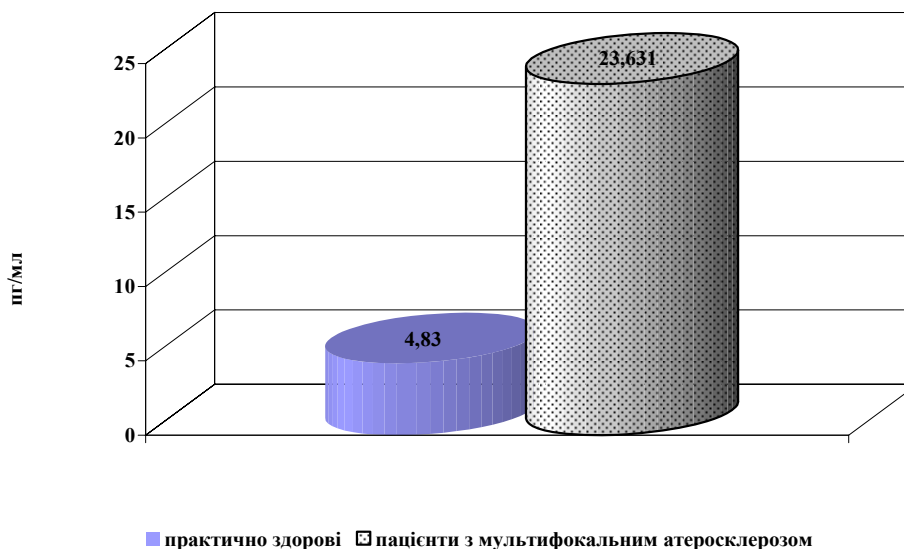
Оцінку ефективності лікування проводили на підставі поліпшення якості життя пацієнтів, збільшення дистанції "безболісної" ходи, зменшення кількості й тривалості нападів стенокардії, зменшення потреби в нітратах, змін показників ліпідного комплексу, динаміки товщини комплексу інтима-медіа, гомілково-плечового індексу.

Переносимість призначеного лікування оцінювали таким чином: "відмінно" – побічні ефекти протягом періоду спостереження не виникали; "добре" – виникали побічні ефекти, які не вимагали відміни препарату; "незадовільно" – виникали побічні ефекти, які вимагали відміни лікування.

#### **РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

У залучених до дослідження пацієнтів із мультифокальним атеросклерозом виявлено достовірне (порівняно з практично здоровими особами) збільшення у плазмі крові рівня С-реактивного білка, що свідчить про наявність системного хронічного запалення і вимагає проведення комплексної медикаментозної терапії з обов'язковим використанням цільових доз статинів, яким притаманні як гіполіпідемічні, так і протизапальні ефекти (рис. 1).

На тлі рекомендованого комбінованого лікування (комплексне медикаментозне лікування в перед- і післяопераційний періоди, проведення реконструктивних оперативних втручань на судинах нижніх кінцівок) спостерігалось поліпшення якості життя пацієнтів, достовірне збільшення дистанції "безболісної" ходи (з  $78,3 \pm 10,2$  м до  $336,1 \pm 25,8$  м,  $p < 0,01$ ), достовірне зменшення кількості й тривалості нападів стенокардії, зменшення потреби в нітратах (рис. 2).



**Рис. 1. Рівень С-реактивного білка у залучених до дослідження пацієнтів**

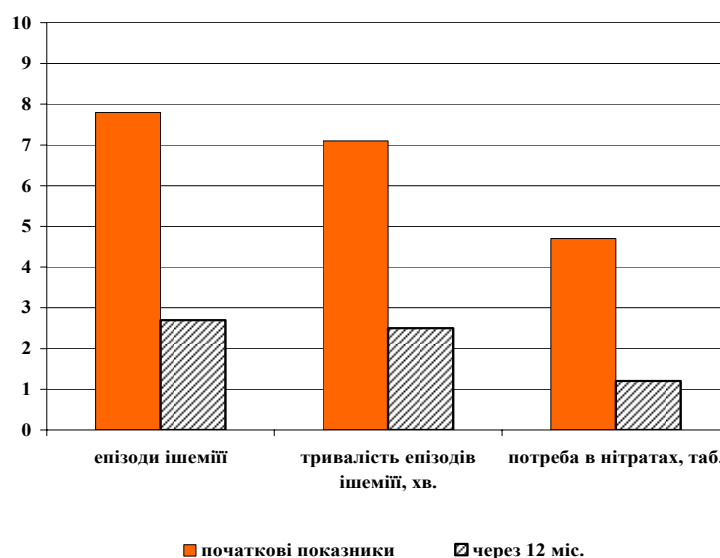
<sup>1</sup> Статистично достовірна ( $p < 0,01$ ) різниця між рівнем С-реактивного білка у пацієнтів з мультифокальним атеросклерозом і практично здоровими особами.

За час проведення дослідження частота серцевих скорочень у хворих достовірно зменшилася (з  $86,8 \pm 8,5$  до  $65,4 \pm 6,2$  за хвилину,  $p < 0,01$ ).

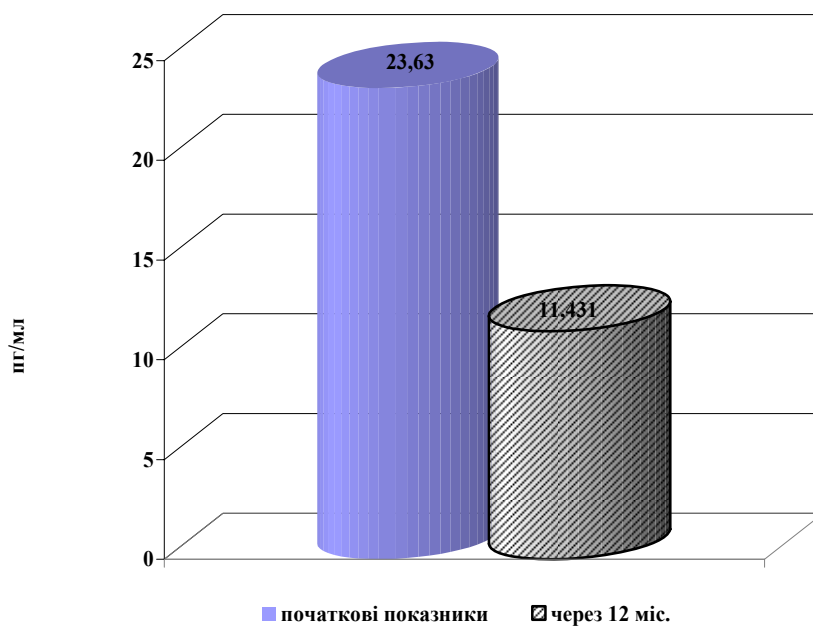
На кінець періоду спостереження 14 з 26 пацієнтів, які палили, повністю відмовилися від цієї звички, середня кількість викурених цигарок за день скоротилася з  $25,6 \pm 7,3$  до  $9,2 \pm 3,6$  штуки ( $p < 0,05$ ).

Через 12 місяців лікування 28 з 30 (93,4%) хворих, які страждали на артеріальну гіпертензію, досягли цільового рівня АТ.

Використання цільових доз аторвастатину в комплексному лікуванні пацієнтів з мультифокальним атеросклерозом призвело до істотного зменшення рівня С-реактивного білка в плазмі крові (рис. 3), загального холестерину (ЗХ) крові, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), тригліцеридів (ТГ), індексу атерогенності (з  $7,27 \pm 0,45$  до  $3,81 \pm 0,19$ ,  $p < 0,01$ ), виявлена тенденція до підвищення рівня ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) (рис. 4).



**Рис. 2. Епізоди ішемії міокарда, тривалість епізодів ішемії, потреба в нітратах у залучених до дослідження пацієнтів (статистично достовірна різниця між початковими показниками та показниками через 12 місяців лікування,  $p < 0,01$ )**



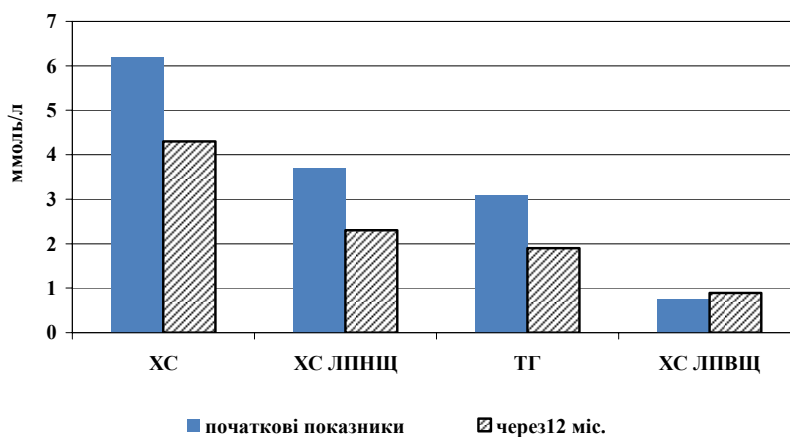
**Рис. 3. Динаміка рівня С-реактивного білка у включених у дослідження пацієнтів**

<sup>1</sup> статистично достовірна ( $p < 0,01$ ) різниця між рівнем С-реактивного білка на початку і через 12 місяців

Через 12 місяців комплексного лікування спостерігалось достовірне збільшення гомілково-печенового індексу (з  $0,34 \pm 0,08$  до  $0,79 \pm 0,15$ ,  $p < 0,01$ ), достовірне зменшення товщини комплексу "інтіма-медіа" (з  $1,34 \pm 0,06$  до  $1,21 \pm 0,05$  мм,  $p < 0,01$ ).

Переносимість хворими рекомендованого лікування розцінювалася як "відмінна" у 95%

хворих (побічні ефекти протягом періоду спостереження не виникали) і "добра" у 5% хворих (на початкових етапах лікування відзначався незначний дискомфорт в епігастральній ділянці, що не призвело до необхідності скасування комплексного медикаментозного лікування).



**Рис. 4. Вплив терапії на ліпідний спектр крові (статистично достовірна різниця між початковими показниками та показниками через 12 місяців лікування,  $p < 0,01$ )**

#### ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів з мультифокальним атеросклерозом (хронічною ішемічною хворобою серця і атеросклеротичним ураженням артерій нижніх кінцівок) виявлено достовірне (порівняно з практично здоровими особами) збільшення у плазмі

крові рівня С-реактивного білка, що свідчить про наявність системного хронічного запалення у цієї категорії хворих.

2. Комплексний підхід до медикаментозного лікування пацієнтів з мультифокальним атеро-

склерозом (хронічною ішемічною хворобою серця та атеросклеротичним ураженням артерій нижніх кінцівок) покращує якість життя хворих, призводить до істотного збільшення дистанції "безболісної" ходи, гомілково-плечового індексу.

3. Застосування цільових доз аторвастатину в комплексному лікуванні пацієнтів з мультифокальним атеросклерозом сприяє вираженому протизапальному ефекту (достовірне зменшення

рівня С-реактивного білка), призводить до істотного зменшення рівнів ЗХ крові, холестерину ЛПНЩ, тригліцеридів, індексу атерогенності, зменшення товщини комплексу "інтима-медіа".

4. Комплексний підхід до медикаментозного лікування пацієнтів з мультифокальним атеросклерозом добре переноситься пацієнтами і не викликає побічних явищ, що вимагають відміни лікування.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аронов Д.М. Лікування і профілактика атеросклерозу / Д.М. Аронов. – М.: Триада-Х, 2000. – 411 с.
2. Арутюнов Г.П. Наукові дослідження і реальна практика: як визначити цілі терапії для пацієнта з атеросклерозом / Г.П. Арутюнов // Додаток до журналу "Серце". – 2007. – № 2. – С. 2 – 9.
3. Братусь В.В. Атеросклероз, ішемічна хвороба серця, гострий коронарний синдром / В.В. Братусь, В.А.Шумаков, Т.В. Талаєва. – К., 2004. – 576 с.
4. Галактионов В. Р. Імунологія / В.Г. Галактионов. – М.: Академія, 2004. – 520 с.
5. Діагностика та лікування хронічної критическої ішемії нижніх кінцівок, поєднаної з мультифокальним атеросклерозом: метод. рекомендації; за ред. проф. Мішалова В.Г. – К., 2007. – 64 с.
6. Жукова В.А. З-реактивний білок: сучасний стан проблеми / В.А. Жукова, С.А. Шальнова, В.А. Метельська // Кардіоваскулярна терапія та профілактика. – 2011. – № 1. – С. 90 – 95.
7. Захворювання периферичних артерій / під ред. Е.Р. Молера III, М.Р. Джаффа; [пер. з англ] під ред. М.В. Писарева. – М.: ГЭОТАР-Медіа, 2010. – 224 с.
8. Затійників Д.А. Статини: найбільш актуальні питання застосування / Д.А. Затійників // Фарматека. – 2006. – № 3. – С. 118.
9. Карпов Ю.А. Периндоприл: клінічна ефективність у всіх хворих з серцево-судинних захворюванням або високим його ризиком через вазопротекцію / Ю.О. Карпов // Consilium medicum. – 2009. – № 1. – С. 51 – 55.
10. Коваленко В.М. Дисліпідемії: від факторів ризику до коронарного атеросклерозу / В.М. Коваленко // Здоров'я України. – 2010. – № 1. – С. 60.
11. Лутай М.І. Мультифокальний атеросклероз: користь статинів / М.І. Лутай // Ліки України. – 2011. – № 6. – С. 40–44.
12. Лутай М.І. Практичні аспекти застосування статинів у пацієнтів високого ризику / М.І. Лутай // Здоров'я України. – 2011. – № 4. – С. 5.
13. Лутай М.І. Розрив атеросклеротичної бляшки і його клінічні наслідки. Чи можна запобігти коронарну катастрофу? / М.І. Лутай // Укр. кардіол. журнал. – 2002. – № 5. – С. 45-49.
14. Недогода С.В. Вибір статину для гіполіпідемічної терапії з позицій клінічної фармакології і доказової медицини (огляд літератури) / С.В. Недогода // Ліки України. – 2008. – № 7. – С. 73–75.
15. Преображенський Д.В. Раміприл – інгібітор апф з широким спектром терапевтичної дії / Д.В. Преображенський, І.Д. Вишинська // Довідник поліклінічного лікаря. – 2010. – № 2. – С. 15-20.
16. Терещенко С.М. EUROPA відкриває нові горизонти застосування інгібіторів АПФ / С.М. Терещенко // Consilium medicum. – 2003. – № 11. – С. 664 – 668.
17. Тітов В.М. Спільність атеросклерозу і запалення: специфічність атеросклерозу як запального процесу (гіпотеза) / В.М. Тітов // Біохімія. – 2000. – № 4. – С. 3-10.
18. Тітов В.М. Роль макрофагів у становленні запалення, дія інтерлейкіну-1, інтерлейкіну-6 і активність гіпоталамо-гіпофізарної системи (огляд літератури) / В.М. Тітов // Клініч. лаб. діагностика. – 2003. – № 12. – С. 3 – 12.
19. Berliner J.A. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics / J.A. Berliner, M. Navab, A.M. Fogelman // Circulation. – 1995. – Vol. 91. – P. 2488-2496.
20. Blann A.D. Endothelial cell activation, injury, damage and dysfunction: separate entities or mutual terms? / A.D. Blann // Blood Coagul. Fibrinolysis. – 2000. – Vol. 11, N 7. – P. 623-630.
21. Danesh J. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies / J. Danesh, R. Collins, P. Appleby // JAMA. – 1998. – Vol. 279. – P. 1477 – 1482.
22. Danesh J. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analysis / J. Danesh, P. Whincup, M. Walker // BMJ. – 2000. – Vol. 321. – P. 199 – 204.
23. Dinarello C. Proinflammatory організму виробляти цитокіни / C. Dinarello // Chest. – 2000. – Vol. 118. – P. 503 – 508.
24. Efficacy of perindopril reduction in of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study) // Lancet. – 2003. – Vol. 362. – P. 782 -788.
25. Ferrari R, Pasanisi G, Notarstefano P et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition in cardiovascular disease: evidence with perindopril / R. Ferrari, G. Pasanisi, P. Notarstefano // Expert. Rev. Cardiovasc. Ther. – 2005. – Vol. 3. – P. 15-29.



26. Feskens E.J.M. Fibrinogen and factor VII activity as risk factors for cardiovascular disease in an elderly cohort / E.J.M. Feskens, D. Kromhout // *Can. J. Cardiol.* – 1997. – Vol. 13, Suppl. B. – P. 282B.
27. Grines C.L. The role of statins in reversing atherosclerosis; what the latest regression studies show / C.L. Grines // *J. Interv. Cardiol.* – 2006. – Vol. 19. – P. 3 – 9.
28. HOPE study investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme гальмуючий, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 342. – P. 145-153.
29. Koenig W. Atherosclerosis involves more than just lipids: focus on inflammation / W. Koenig // *Eur. Heart J.* – 1999. – Vol. 1. Suppl. T. – P. 19-26.
30. Kuller L.H. Relation of C-reactive protein and coronary heart in the disease MRFIT nested case-control study / L.H. Kuller, R.P. Tracy, J. Shaten // *Am. J. Epidemiol.* – 1996. – Vol. 144. – P. 537 – 547.
31. Nissen S.E. Effect of very high-intensity статини therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTERIOD trial / S.E. Nissen, S. Nichols, I. Sipahi // *JAMA* – 2006. – Vol. 295. – P. 1556 – 1565.
32. Nissen S.E. SKACYBAHHЯ Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial / S.E. Nissen, E.M. Tuzcu, P. Schoenhagen // *JAMA.* – 2004. – Vol. 291. – P. 1071 – 1080.
33. Okazaki S. Early Статини Treatment in Patients With Acute Coronary Syndrome. Demonstration of the Beneficial Effect on Atherosclerotic Збитки by Serial Volumetric Intravascular Ultrasound Analysis During Half a Year After Coronary Event: The ESTABLISH Study / S. Okazaki, T. Yokoyama, K. Miyauchi // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. 1061 – 1068.
34. Reiner Z. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias / Z.Reiner, A.L. Catapano // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 32. – P. 1769 – 1818.
35. Ridker P.M. C-reactive protein and risks of future myocardial infarction and thrombotic удар / P.M. Ridker // *Eur. Heart J.* – 1998. – Vol. 19. – P. 1 – 3.
36. Ridker P.M. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men / P.M. Ridker, M. Cushman, M.J. Stampfer // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 336. – P. 973 – 979.
37. Robbins M. Inflammation in acute coronary syndromes // *Acute coronary syndromes* / M. Robbins, E.J. Topol. – 2nd ed., revised and expanded. – N.Y.: Marcel Dekker Inc., 2001. – P. 1-31.
38. Ross R. Atherosclerosis an Inflammatory disease / R. Ross // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 115 – 126.
39. Wang T.J. Association of C-reactive protein with carotid atherosclerosis in men and woman: the Framingham Heart Study / T.J. Wang, B.H. Nam, P.W. Wilson // *Arterioscl. Tromb. Vasc. Biol.* – 2002. – Vol. 22. – P. 1662 – 1667.



УДК 616.24-002-007.272-036.1-008.851:612.38

**Н.В. Пендальчук**

## ВПЛИВ ГЕМОДИЛЮЦІЇ НА СТАН ДИФУЗІЙНОЇ ЗДАТНОСТІ ЛЕГЕНЬ У ХВОРИХ НА ХОЗЛ

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»  
(дир. – академік НАМН України, проф. Ю.І. Феценко)  
клініко-функціональне відділення  
(зав. – д. мед. н., проф. В.К. Гаврисюк)

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легень, дифузійна здатність легень, легеневий кровотік, гемодилуція

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, lung diffusion capacity, pulmonary circulation, hemodilution

**Резюме.** Проведен аналіз показателів гемоконцентрації в залежності від ступеня тяжкості ХОЗЛ у 70 хворих ХОЗЛ в фазі ремісії: II стадії – 35, III стадії – 26, IV стадії – 9. В результаті встановлено, що по мірі збільшення ступеня тяжкості захворювання у хворих спостерігається збільшення гематокрита внаслідок компенсаторного еритроцитоза в відповідь на гіпоксемію. Вивчення впливу гемодилуції на стан дифузійної функції легень було проведено у 14 хворих ХОЗЛ в фазі ремісії: II стадії – у 2 пацієнтів, III стадії – у 8, IV стадії – у 4. Препарат ксилат при однократній інфузії обумовлює зменшення гематокрита, при цьому гемодилуційний ефект зростає при курсовому (7-денному) його застосуванні. В процесі терапії ксилатом спостерігається позитивна динаміка стану дифузійної функції легень, що, з найбільшою ймовірністю, обумовлено реологічним ефектом препарату і