

Г. П. Кузьміна

О. О. Константінова

Дніпропетровська державна  
медична академія**Ключові слова:**системна склеродермія,  
внутрішньосерцева  
гемодинаміка.**ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН  
СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ  
У ХВОРИХ НА СИСТЕМНУ  
СКЛЕРОДЕРМІЮ****Резюме.** Вивчено особливості функціональних розладів, а саме вентиляційних, у 32 хворих на системну склеродермію. Отримані дані порівняли з результатами вивчення об'ємних характеристик камер серця, що в підсумку дає загальне уявлення про формування неадекватного діастолічного наповнення лівого шлуночка у даної групи хворих.

Серед вісцеральних уражень у хворих на системні захворювання сполучної тканини (СЗСТ) найчастіше уражується серцево-судинна система. За даними літератури хворі на СЗСТ вмирають раніше, ніж населення у цілому, що частково зумовлено атеросклеротичним ураженням коронарних артерій (Зиц С. В., 2000; Коваленко В. Н., 2004). Відомо, що в основі системних проявів СЗСТ лежать імунологічні механізми, які реалізують свою дію на рівні мікроциркуляції у вигляді інтенсивного відкладення імунних комплексів, імуноглобулінів, комплементу в стінках судин. Останнє призводить до підвищення адгезії формених елементів крові та виділення медіаторів запалення, що посилюють мікроциркуляторні розлади (Василенко А. М. та співавт., 2000; Коваленко В. Н., 2004). Клінічними ознаками цих розладів є збільшення розмірів серця, тромбоз судин мозку та коронарних судин з розвитком нестабільної стенокардії або інфаркту міокарда (Brutsaert D. L., Sys S. U., 1997). До запального процесу коронарні артерії залучаються переважно при генералізації процесу та розвитку ревматоїдного васкуліту. У поодиноких випадках ревматоїдний коронарит має клінічні прояви (Василенко А. М. та співавт., 2000; Коваленко В. Н., 2004). За даними гістологічного дослідження аутопсичних зразків у 50–78% випадків у хворих на СЗСТ виявляють мікротромбоваскуліт і мікротромбоз (Василенко А. М. та співавт., 2000). Інструментальні дослідження, включаючи добовий моніторинг електрокардіограми, фонокардіограми, ехокардіограми та інші, не завжди сприяють ранній діагностиці уражень серця, у тому числі при нормальній електрокардіограмі, прогностично несприятливих формах нестабільності міокарда, прихованої серцевої недостатності. Відомо, що у хворих на СЗСТ міокардит виявляють при високому ступені активності.

Мета дослідження — визначити особливості функціональних розладів, а саме вентиляційних, у хворих на системну склеродермію (ССД) та порівняти з результатами вивчення об'ємних характеристик камер серця.

**ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Обстежені 32 пацієнти з верифікованою ССД і проявами серцевої недостатності. Верифікацію діагнозу ССД проводили згідно з критеріями уніфікованої діагностики, запропонованої Американською ревматологічною асоціацією на основі

даних ретельного дослідження. Стан центральної та периферійної гемодинаміки оцінювали за даними ЕКГ, ФКГ, реоплатизмограми та ЕхоКГ.

Статистичну обробку даних проведено з використанням персонального комп'ютера, програми Excel. Для порівняння середніх значень використано критерій Стьюдента.

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Прикладом функціональних розладів, а саме вентиляційних, були хворі на ССД. У результаті обстеження даного контингенту хворих у 46,7% відзначали помірну задишку при фізичному навантаженні. Задишка найчастіше мала інспіраторний характер, зумовлений не тільки пневмофіброзом, а й впливом екстрапульмональних факторів — ураженням шкіри та кістково-м'язового каркаса тулуба. У 18,75% хворих на ССД тривалий легеневий процес призвів до клінічно вираженої серцевої недостатності за правошлуночковим типом. Майже у всіх хворих відзначали скарги на порушення з боку серця. Тоді як ознаки легеневого серця (клінічно та рентгенологічно) встановлені у 2 хворих. Легенева серце виявляли у хворих з неспецифічними легневими захворюваннями, що виявляли у цих пацієнтів задовго до розвитку ССД. Обструктивні порушення легеневої вентиляції були відсутні майже у ½ хворих на ССД, при цьому майже у ¼ хворих виявляли рестриктивний тип. У 43,7% хворих відзначали порушення бронхіальної прохідності. При цьому тільки у ¼ хворих обструкція мала генералізований характер і була пов'язана з супутньою легеневою патологією. У 8 хворих обструктивні порушення виявляли на рівні бронхів малого калібру, мабуть, за рахунок перибронхіального склерозу або облітеруючого бронхіоліту, зумовлених склеродермічним процесом. Імунозапальні зміни у мікроциркуляторному руслі легень (особливо на ранніх стадіях захворювання) призводили до розвитку легеневої артеріальної гіпертензії (ЛАГ). Про наявність останньої у спостережуваних хворих свідчили суб'єктивні (задишка при фізичному навантаженні та спокої, серцебиття, запаморочення та зниження працездатності), об'єктивні (ціаноз, акцент II тону на легневій артерії), клінічні дані, а також дані ЕКГ (ознаки гіпертрофії правого шлуночка, або правого передсердя), ФКГ (Q-I тон більше 0,12 с, амплітуда пульмонального компонента II тону більше 15 мм, систолічний

шум викиду на легеневій артерії та діастолічний шум відносної недостатності клапанів легеневої артерії). Підтвердженням останнього було підвищення легеневого артеріального тиску більше 18 мм рт. ст. (за даними еходопплерокардіографії). Нами встановлена залежність вираженості ЛАГ від вираженості синдрому Рейно. Тривалий час ЛАГ у спостережуваних хворих мала транзиторний характер, виникаючи у період активності захворювання на фоні легеневого васкуліту з вазоспастичною реакцією за типом легеневого синдрому Рейно. Основними факторами ризику виникнення ЛАГ у хворих були тривалість захворювання, активність склеродермічного процесу та вираженість синдрому Рейно. Ранній фазі захворювання була притаманна невиразна клінічна симптоматика ураження міокарда (задишка, біль у ділянці серця, глухість тонів, систолічний шум над верхівкою, порушення ритму серця — екстрасистоля). Електрокардіографічними ознаками патології серця у спостережуваних хворих були зниження амплітуди зубців комплексу QRS. У 12,5% хворих деформація цього комплексу з появою глибокого зубця Q свідчила про вогнищеві зміни. Враховуючи, що бронхообструкція у хворих на ССД супроводжувалася гіперкоагуляцією, ми розцінювали одночасно два фактори функціональних порушень (вентиляційні, мікроциркуляторні).

Ехокардіографічні ознаки у хворих на ССД були більш виразними і свідчили про зміни стану кардіо-гемодинаміки (табл. 1).

Таблиця 1

Показники центральної гемодинаміки у хворих на ССД

| Показник                   | Здорові      | Хворі на ССД   |                |
|----------------------------|--------------|----------------|----------------|
|                            |              | без обструкції | з обструкцією  |
| УО, мл                     | 76,1±1,4     | 68,8±1,4***    | 50,6±3,1***    |
| УІ, мл/м <sup>2</sup>      | 40,30±1,41   | 41,0±2,6       | 31,1±1,9***    |
| ХОК, л/хв.                 | 5,70±0,24    | 4,68±0,24***   | 3,10±0,18***   |
| СІ, л/хв. х м <sup>2</sup> | 3,20±0,14    | 2,80±0,24      | 2,10±0,11***   |
| ЗСПО, дин.х/см-5           | 2399,0±153,1 | 2801,0±204,1   | 3904,0±254,2** |
| ППТ, умовн.од.             | 31,8±1,4     | 35,1±2,3       | 42,4±3,2**     |
| ЧСС, хв                    | 69,0±1,3     | 71,3±2,0       | 71,7±1,1       |

Примітки: тут і в табл. 2: \*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\* p<0,001 – достовірність різниці у показниках хворих і здорових. УО – ударний об'єм, УІ – ударний індекс, ХОК – хвилиний об'єм крові, ЧСС – частота серцевих скорочень.

У хворих на ССД внаслідок частого раннього пошкодження склеродермічним процесом безпосередньо міокарда вже з самого початку захворювання формується гіпокінетичний кровообіг, більш виражений у хворих із бронхообструкцією. Питомий периферійний тиск (ППТ) і загальний судинний периферійний опір (ЗСПО) достовірно зростали у пацієнтів із бронхообструкцією. Тривалість захворювання впливала на ехокардіографічні показники, особливо на товщину стінки правого шлуночка (2,7±0,15 мм), при цьому не встановлено суттєвого розширення порожнини правого шлуночка серця, що підтверджувалося і відсутністю виражених клінічних ознак правошлуночкової недостатності. Стан центральної гемодинаміки у хворих на ССД залежав у першу чергу від вентиляційних порушень, вираженості гіперкоагуляційних зсувів і тривалості захворювання (табл. 2).

У хворих на ССД, на відміну від хронічних неспецифічних захворювань легень (ХНЗЛ), відзначено до-

стовірне потовщення стінок лівого шлуночка із змінами екскурсії міжшлуночкової перетинки (Емшп) і збільшенням маси міокарда (ММЛШ). На відміну від порушень у хворих на ХНЗЛ, при ССД відзначено невідповідність скарг і клінічних даних до рентгеноморфологічних ознак ураження міокарда; наявність пневмофіброзу та плевральних змін у пацієнтів без попереднього легеневого анамнезу, рестриктивний тип вентиляційних порушень (у деяких випадках у поєднанні з обструктивним з обструкцією дрібних бронхів), прекапілярною гіпертензією, порушення венозного відтоку навіть до розвитку посткапілярної легеневої гіпертензії, стійкий гіпокінетичний тип центральної гемодинаміки вже на початку захворювання. Тоді як при ХНЗЛ виявлене дифузне посилення, розвиток емфіземи легень, гіперкінетичний тип гемодинаміки на початку захворювання при нормальній або рестриктивно зміненій легеневій вентиляції, на пізніх стадіях захворювання при обструктивному типі легеневої вентиляції — гіпокінетичний кровообіг з системною артеріальною гіпертензією, частим розвитком легеневого серця.

Таблиця 2

Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на ССД

| Показник   | Здорові   | Група хворих   |              |
|------------|-----------|----------------|--------------|
|            |           | ССД            | ХНЗЛ         |
| СІ         | 3,20±0,14 | 2,45±0,12***   | 2,85±0,14    |
| ХОК, мл    | 5,70±0,24 | 3,98±0,13***   | 5,10±0,16*   |
| УО, мл     | 76,1±1,4  | 60,7±1,1***    | 79,3±0,81*   |
| ТЗСЛШд, см | 0,99±0,01 | 1,18±0,03***   | 0,97±0,04    |
| Тмшп д, см | 0,90±0,01 | 1,20±0,04***   | 1,08±0,02*** |
| Емшп, см   | 0,63±0,02 | 1,840±0,011*** | 0,98±0,11**  |
| Езслш, см  | 1,21±0,09 | 0,85±0,03***   | 1,19±0,16    |
| ММЛШ, г    | 129,2±3,6 | 183,4±7,6**    | 119,7±6,9    |

Примітки: ТЗСЛШд – товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу, Тмшп – товщина міжшлуночкової перетинки, Езслш – екскурсія задньої стінки лівого шлуночка.

Функціональні розлади суттєво впливали на стан периферійної гемодинаміки. В одних хворих на ССД відзначали зниження амплітуди реовазограм, сплюснення верхівки, згладженість і високе розташування інцизури і діастолічної хвилі, зростання α (0,14±0,01с), що свідчить про спазм артеріальних судин як нижніх, так і верхніх кінцівок. У поодиноких випадках при підвищенні тону судин відзначали загострення верхівки реовазограми, а на катакроті реєстрували багато дрібних хвиль. У хворих з ознаками синдрому Рейно (75,0%) відзначали зниження амплітуди реовазограми пальців, кистей, стоп, гомілок. При цьому рівень реографічного індексу знижувався, досягаючи на верхніх кінцівках 0,520±0,032 с, на нижніх — 0,440±0,045 (у здорових — 1,780±0,045, 1,46±0,01, p<0,05 відповідно). Індекс еластичності знижувався на 26,1% і залежав деякою мірою від тону судин. Відомо, що зниження цього рівня свідчить про зростаючу жорсткість судин. Органічний характер порушень не змінювався навіть у період ремісії і свідчив про незворотність змін в умовах клінічної ремісії. Погіршення венозного відтоку крові з тканин з одночасним зменшенням величини пульсового кровонаповнення на верхніх (0,41±0,03) і нижніх кінцівках (0,320±0,021) (у здорових — 1,59±0,16, 1,49±0,04, p<0,05 відповідно) було свідченням декомпенсації периферійного кровообігу внаслідок розвинутого фіброзоутворення.

Алгоритм лікування хворих на ССД був заснований на використанні оптимізованої базисної схеми антифіброзними препаратами у поєднанні з інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), блокаторами Са-каналів, ангіопротекторами, дезагрегантами, непрямими антикоагулянтами, простагландінами (альпростадил). У хворих з брадикардією, виявленою у перебіг захворювання, застосовували похідні 1,4-дигідропіридину, а у випадках тахікардії — похідні фенілалкінамінів. Відомо, що блокатори Са-каналів завдяки периферійному вазодилаторному впливу покращують функцію серцевого м'язу і сприяють зменшенню його розмірів, а також знижують тиск у легеневій артерії. Для регресії гіпертрофічних змін міокарда та судин, покращання гемодинамічних параметрів, зниження периферійного артеріального тиску використовували інгібітори АПФ. Для ліквідування метаболічних наслідків гіпоксії у комплексі лікування був застосований унітіол. Початкова доза варфарина становила 6–9 мг/добу, підтримувальна — 2–3 мг/добу під контролем МНІ. Хворим з наявними судинними порушеннями призначали ангіопротектори. Дози вказаних препаратів і тривалість їх застосування були загальноприйнятими.

Таким чином, у хворих на ССД внаслідок раннього пошкодження безпосередньо склеродермічним процесом серцево-судинної системи вже з самого початку формується гіпокінетичний кровообіг, більш виражений в осіб з бронхообструкцією та підвищенням легеневого артеріального тиску. Застосування препаратів, що впливають на гемокоагуляцію та метаболічні процеси, покращує перебіг ССД.

#### ЛІТЕРАТУРА

- Зиц С.В.** (2000) Диагностика и лечение застойной сердечной недостаточности. 2-е изд., перераб. и доп. Медпресс, Москва, 128 с.
- Василенко А.М., Кузьміна Г.П., Борщ В.О., Ярошевський Е.Б.** (2000) Ефективність фраксипарину в комплексному лікуванні системної склеродермії. Укр. кардіол. журн., 5: 76–79.
- Коваленко В.Н.** (2004) Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програми лікування. Київ, 154 с.

**Brutsaert D.L., Sys S.U.** (1997) Diastolic dysfunction in heart failure. J. Cardiac. Fail., 3: 225–232.

### ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

**А.П. Кузьмина, О.А. Константинова**

**Резюме.** Изучены особенности функциональных расстройств, а именно вентиляционных, у 32 больных системной склеродермией. Полученные данные сопоставили с результатами изучения объемных характеристик камер сердца, что в итоге дает общее представление о формировании неадекватного диастолического наполнения левого желудочка в данной группе больных.

**Ключевые слова:** системная склеродермия, внутрисердечная гемодинамика.

### THE FUNCTIONAL STATE OF CARDIOVASCULAR SYSTEM IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS

**G.P. Kuzmina, O.A. Konstantinova**

**Summary.** There were studied the peculiarities of functional (ventilating) disorders in 32 patients with systemic sclerosis (SS). The data obtained were compared with results of volume characteristics of heart chambers. The results testify to forming of inadequate general diastolic filling of the left ventricle.

**Key words:** systemic sclerosis, heart hemodynamics.

#### Адреса для листування:

Кузьміна Ганна Петрівна  
Кривий Ріг, пл. 3 -річчя Незалежності, 2  
Тел.: (0564) 65-50-14  
Дніпропетровська державна медична академія, кафедра терапії і сімейної медицини

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

### Комбінація циклоспорину та лефлюнаміду порівняно з монотерапією при тяжкому ревматоїдному артриті

*George Karanikolas, Dionisios Charalambopoulos, Alexandros Andrianakos, Christos Antoniadis, Nikolaos Katsilambros (2006)*

*Combination of Cyclosporine and Leflunomide versus Single Therapy in Severe Rheumatoid Arthritis. J. Rheumatol., 33: 486–489.*

У дослідженні оцінювали ефективність і безпеку поєднання циклоспорину (ЦСП) та лефлюнаміду (ЛЕФ) порівняно з монотерапією кожним із цих препаратів окремо у лікуванні пацієнтів з тяжким ревматоїдним артритом (РА).

**Методи.** 106 пацієнтів з активним РА, рефрактерним хоча б до одного хворобомодифікуючого протиревматичного засобу (обов'язково метотрексату), були включені у 12-місячне відкрите проспективне дослідження, в якому випадково визначали групи пацієнтів, які отримуватимуть або

ЦСП 2,5–5,0 мг/кг/добу, або ЛЕФ у дозі 20 мг/добу, або поєднання обох у однаковій ініціюючій дозі.

**Результати.** Рівні 50% відповіді відповідно до критеріїв Американської колегії ревматологів (ACR 50) для 3 груп були при комбінації 80%, ЦСП — 40% та ЛЕФ — 42% ( $p=0,001$ ). Поєднана терапія була також достовірно кращою, ніж ЦСП або ЛЕФ, більш виражена на 70%, рівні відповіді 69% vs 34% vs 30%,  $p=0,001$  відповідно. При порівнянні зниження рівнів DAS 28 після закінчення дослідження відзначали у 3 досліджуваних групах при поєднаній терапії — 2,74 vs ЦСП-2,53 vs ЛЕФ-2,28 ( $p$  недостовірне). Рівні виключення пацієнтів були вищі у групі ЛЕФ vs ЦСП ( $p=0,046$ ). Неочікувані або серйозні побічні реакції були зареєстровані у групі пацієнтів, які отримували поєднану терапію протягом 12 міс.

**Висновок.** Поєднання ЦСП і ЛЕФ у пацієнтів із рефрактерним РА має статистично достовірні переваги за ACR 50, ACR 70. Рівень побічних реакцій суттєво не підвищується.