

3. Martel-Pelletier J. // Pathophysiology of osteoarthritis. - 1999. - № 7. - P. 371-373.
4. Коваленко В.Н., Борткевич О.П. Остеоартроз: Практическое руководство. - К.: Морион. - 2003. - 448 с.
5. Martel-Pelletier J, Batista J.A, Lajeunesse D. Osteoarthritis. Clinical and experimental aspects. - 1999. - P. 156-187.
6. Лебець І.С. // Педіатрія, акушерство і гінекологія. - 1997. - № 1. - С. 17-19.
7. Штерн М.Р., Тимошенко О.П., Леонтьева Ф.С., Ключева Г.Ф. Способ определения гликозаминогликанов в сыворотке крови // Бюл. № 35. - С. 163.
8. Лапса Ю.Ю., Слуцкий Л.И. // Тр. III Всес. съезда ортопедов-травматол. - М. - 1975. - Ч. 1. - С. 158-159.
9. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. - Минск: Беларусь. - 1982. - 367 с.
10. Косых А.А. // Лаб. дело. - 1976. - № 12. - С. 715-717.

## КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТЕОАРТРОЗА У ПОДРОСТКОВ

*И.С. Лебець<sup>1</sup>, Н.А. Костюрина<sup>1</sup>, Е.В. Матвиенко<sup>1</sup>, А.В. Летьго<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Институт охраны здоровья детей и подростков АМН Украины, Харьков;

<sup>2</sup>Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина

### РЕЗЮМЕ

Остеоартроз у большинства подростков развивается на фоне системной дисплазии соединительной ткани, гипермобильности суставов, характеризуется малосимптомностью клинических проявлений, которые преимущественно включают артралгии, метеозависимость, грубый хруст в суставах. На развитие деструктивных процессов в соединительнотканых структурах при данном заболевании указывают значительные нарушения в метаболизме протеогликанов и коллагена, которые стимулируются активацией лизосомальных ферментов. Напряжение патологически-деструктивного процесса у девушек более выражено, чем у юношей.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** остеоартроз, клиника, метаболизм соединительной ткани, подростки

## CLINICO-BIOCHEMICAL CHARACTERISTIC OF OSTEOARTHRITIS IN ADOLESCENTS

*I.S. Lebetz<sup>1</sup>, N.O. Kostyurina<sup>1</sup>, O.V. Matvienko<sup>1</sup>, G.V. Letyago<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Institute of children and adolescents health care of AMS of Ukraine, Kharkov

<sup>2</sup>V.N. Karazin Kharkov National University

### SUMMARY

In most of adolescents osteoarthritis develops against the background of systemic dysplasia of connective tissue and hypermobility of joints and is characterized by scantiness of symptoms in its clinical manifestation which are mainly arthralgias, meteoropathy and crunching sounds in the joints. The development of destructive processes in connective tissue structures in the disease is indicated by significant disorders in proteoglycane and collagen metabolism, stimulated by activation of lysosomal ferments. Pathologically destructive process in girls is more pronounced than in boys.

**KEY WORDS:** osteoarthritis, clinical picture, connective tissue metabolism, adolescents

УДК: 616.12-008.313.2-085.615.22

## ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ КЛАСС ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ПОСТОЯННОЙ ФОРМЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ АМИОДАРОНОМ И ЕГО КОМБИНАЦИЕЙ С БЕТА- АДРЕНОБЛОКАТОРАМИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

*Н.В. Макиенко*

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина

### РЕЗЮМЕ

У 102 обследованных в стационарных условиях, средний возраст 64±9 лет (M±sd) с постоянной фибрилляцией предсердий (ФП), которая осложнила течение ИБС, АГ, сравнивали эффективность амиодарона и его комбинации с метопрололом и карведилолом в зависимости от исходного ФК ХСН.

Пациенты разделены на группы: группа 1 – со II ФК ХСН (40 пациентов) и группа 2 – с III ФК ХСН (62 пациентов) с подразделением на подгруппы: подгруппа А - пациенты, получавшие амиодарон, А+М – амиодарон с метопрололом и А+К – амиодарон с карведилолом. По результатам исследования ФП у пациентов со II ФК ХСН более часто протекает на фоне мягкой, умеренной степеней АГ или ИБС не выше стабильной стенокардии напряжения II-III ФК и характеризуется меньшей длительностью, более высоким общим индексом качества жизни (ОИКЖ) и ТР спектра ВСР при меньшей ЧСС. ФП у пациентов с III ФК ХСН более часто протекает на фоне умеренной и тяжелой степеней АГ и безболевого ИБС, и характеризуется большей длительностью с меньшими ОИКЖ и ТР спектра ВСР при большей ЧСС. У пациентов ФП со II ФК ХСН более часто возможна начальная монотерапия амиодароном с присоединением бета-адреноблокаторов (БАБ) по клиническим показаниям, тогда как у пациентов с III ФК ХСН терапию целесообразно начинать с комбинации амиодарона и БАБ, при этом у пациентов с ФП комбинация амиодарона с карведилолом предпочтительнее комбинации с метопрололом.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** постоянная фибрилляция предсердий, функциональный класс сердечной недостаточности, амиодарон, метопролол, карведилол

Постановка проблемы в общем виде. В настоящее время хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и фибрилляция предсердий (ФП) являются наиболее важными эпидемиологическими, социально-экономическими проблемами здравоохранения [15, 16]. По данным популяционных исследований заболеваемость ХСН и ФП увеличивается с возрастом. Так ХСН ежегодно развивается у 1% лиц старше 60 лет и почти у 10% лиц старше 75 лет, а ФП – менее 1% у больных моложе 60 лет и более 6% у больных старше 60 лет [12, 13, 15, 16]. При этом наиболее частой причиной ХСН, так же, как и ФП, является артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) или их сочетание [5, 12, 16]. По данным многочисленных публикаций сочетание ФП с ХСН повышает риск внезапной смерти [8, 10, 12, 13] у пациентов с АГ или ИБС, что и обуславливает поиск препаратов, снижающих ее.

Связь проблемы с важными научными и практическими заданиями. Работа выполнена в рамках НИР «Функциональные пробы и интерпретация исследований variability сердечного ритма» МОН Украины, № госрегистрации 010U003327.

Анализ последних исследований и публикаций. По данным [3, 4, 8, 13], ХСН прогрессирует при неадекватном контроле частоты сердечных сокращений (ЧСС) во время ФП, что требует назначения препаратов в более высоких дозах или использование комбинированной терапии [4, 6, 13]. В настоящее время реальной альтернативой гликозидам и антагонистам кальция для контроля ЧСС могут быть антиаритмические препараты II и III классов. В рекомендациях [1, 2, 4] по ведению пациентов с ХСН одной из групп препаратов, используемых в комплексной терапии, являются бета-адреноблокаторы (БАБ). Данные многоцентровых исследований [2, 9, 11] подтверждают эффективность лишь трех БАБ (метопролол, карведилол и бисопролол), рекомендуемых для длительно-

го применения, тем самым способствуя улучшению течения ХСН и снижению риска смерти этих пациентов до 35% [СОМЕТ (2002)]. Безопасность амиодарона и дофетилида (по отдельности) у больных с СН доказана в исследованиях [9, 13]. При анализе подгрупп данных исследования CHF-STAT [11] выявлено, что у больных СН амиодарон снижает заболеваемость ФП в течение 4 лет до 4% по сравнению с 8% у пациентов, принимавших плацебо. Публикации [10, 12, 13] также указывают на снижение риска смерти у пациентов с ФП и ХСН при применении амиодарона.

Выделение нерешенных ранее частей общей проблемы. На фоне существующих данных по терапии постоянной ФП, нами не найдено публикаций, в которых бы изучалась ее сравнительная эффективность амиодароном и его комбинациями с БАБ у пациентов с АГ и ИБС в зависимости от исходного ФК ХСН.

Целью настоящей работы явилась сравнительная оценка монотерапии амиодароном и его комбинаций с БАБ на итоги терапии постоянной ФП у пациентов с АГ и ИБС в зависимости от исходного ФК ХСН для разработки предложений по повышению ее эффективности.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В стационарных условиях обследовано 102 (мужчин – 63 и женщин – 39) пациента с постоянной формой ФП в возрасте в среднем  $64 \pm 9$  лет ( $M \pm sd$ ) (от 45 – до 75 лет). «Аритмологический» анамнез охватывал период от 0,4 до 24 лет. АГ мягкой, умеренной и тяжелой степеней выявлена у 26, хроническая ИБС (ХИБС) (безболевого форма и стабильная стенокардия напряжения) – у 19 и сочетание этих нозологий – у 57 пациентов. У всех обследованных диагностирована ХСН II-III ФК по классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца (NYHA) и I-II стадий по классификации Стражеско Н.Д.-Василенко В.Х.

Диагноз АГ и ИБС верифицировали на основании клиничко-лабораторных методов (креатинин, липидный спектр), данных электрокардиограммы (ЭКГ), контроля артериального давления (АД) на обеих руках, нагрузочных тестов (велозргометрии (ВЭМ), холтер-радиомониторинга ЭКГ или суточного мониторирования ЭКГ); эхокардиографического исследования (эхоКГ) (толщина задней стенки левого желудочка в диастолу и систолу, наличие концентрической или эксцентрической гипертрофии миокарда левого желудочка); осмотра окулиста (наличие изменений на глазном дне).

До начала обследования пациенты в течение 24 часов не принимали кофе, алкоголя и медицинских препаратов. КЖ каждого пациента и эхоКГ данные определяли до, спустя 1 месяц и год терапии, артериальное систолическое (САД, мм рт ст) и диастолическое (ДАД, мм рт ст) давление и показатели ВСР (ЧСС в минуту, абсолютные значения общей мощности (ТР, мс<sup>2</sup>)) в клиностазе – до, спустя 1 месяц и год терапии.

КЖ оценивали по общему индексу КЖ (ОИКЖ, баллы) с помощью шкалы Ferrans & Power (институт МАРИ), включающего оценку индексов качества здоровья, социального и психологического статуса и ощущения удовлетворенности семьей и близкими.

ЭхоКГ исследование проводили на ультразвуковых сканнерах «SIM 5000 plus» (Italia) и «Radmir» TI Model 628A Харьковского НИИ «Радиоприбор» с определением стандартных кардиометрических параметров: конечно-диастолический размер (КДД, мм) левого желудочка (ЛЖ), конечно-систолический размер (КСД, мм) ЛЖ, толщина задней стенки ЛЖ в диастолу и систолу, толщина МЖП в диастолу и систолу, диаметр левого предсердия (ЛП, мм) и фракция изгнания (ФИ, %).

Измерение АД производили по методу Короткова. ЭКГ регистрировали в 12 стандартных отведениях. Показатели ВСР изучались с помощью компьютерного электрокардиографа «Cardiolab 2000» с обработкой средних 5 минут 7-минутной мониторинговой записи ЭКГ во II стандартном отведении.

В качестве базисной терапии для контроля ЧСС пациентам назначалась терапия амиодароном по схеме (600-800 мг/сутки с последующим снижением дозы). При более тяжелом течении заболевания по совокупности клинических проявлений (умеренная или тяжелая степени АГ и/или одной из форм ХИБС, с III ФК ХСН) дополнительно назначались бета-адреноблокаторы с титрованием доз: метопролол (12,5-50 мг/сут) или карве-

дилол (6,25 – 25 мг/сутки).

В соответствии с рекомендациями [3, 4, 8] пациенты получали антитромботическую терапию (варфарин в начальной дозе 5 мг с последующей коррекцией дозы или ацетилсалициловую кислоту 100-325 мг/сутки), ингибиторы АПФ (эналаприла малеат в дозе 5-20 мг/сутки), по показаниям мочегонные препараты (фуросемид 40-80 мг/сут или гидрохлортиазид 12,5-25 мг/сут) и нитраты (изосорбида динитрат 10-20 мг/сут).

Критериями эффективности терапии постоянной формы ФП являлось повышение ОИКЖ каждого пациента, уменьшение выраженности клинических синдромов, качество контроля ЧСС и гемодинамических показателей.

Для решения поставленной задачи пациенты в зависимости от ФК ХСН до начала терапии были разделены на две группы: группа I-II ФК (40 пациентов), группа 2 – III ФК ХСН (62 пациента). Обе группы делились дополнительно на подгруппы: А – пациенты, принимавшие амиодарон в виде монотерапии, А+М – амиодарон в комбинации с метопрололом и А+К – амиодарон с карведилолом. Отнесение пациентов к подгруппам определялось тяжестью клинических проявлений: при мягкой, умеренной АГ или одной из форм ИБС со II ФК ХСН пациентам назначалась монотерапия амиодароном и в комбинации с БАБ при сочетании АГ и ИБС; при умеренной, тяжелой АГ и/или одной из форм ИБС с III ФК ХСН – комбинация амиодарона с одним из БАБ

Статистический анализ производился при помощи программного пакета Excel, Mathcad 2001 profession с использованием параметрических (определение среднего значения (M) и его стандартного отклонения (sd)) и непараметрических критериев (Т-критерия Вилкоксона и Q-критерия Розенбаума) с оценкой достоверности. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические данные по сравниваемым группам пациентов представлены в табл. 1. До начала терапии группы были сопоставимы по возрасту, частоте преобладания лиц мужского пола, размеру ЛП, ФВ ЛЖ, однако различались по давности ФП, уровню АД, ОИКЖ, ЧСС ( $p < 0,05$ ). Несмотря на более высокие средние значения возрастного фактора в группе 1, обе они отнесены к категории пожилого возраста. АГ мягкой, умеренной и тяжелой степеней, ИБС с безболевыми формами встречались чаще при большей длительности ФП в группе 2 ( $p < 0,05$ ).

Клиническая характеристика групп пациентов с постоянной формой ФП до терапии в зависимости от исходного ФК ХСН, (M±sd, n(%))

Показатели		Группы пациентов					
		Группа 1 (II ФК)			Группа 2 (III ФК)		
		А (20)	А+М (11)	А+К (9)	А (15)	А+М (22)	А+К (25)
Возраст, годы		67±5	66±4	65±9	60±7	64±4	61±9
Давность ФП, лет		4,7±5	5,1±6	5,4±4	4,9±8	5,3±2	6,9±7
Пол	Мужчины	13(65%)	7(64%)	6 (67%)	10(67%)	13(59%)	14(56%)
	Женщины	7 (35%)	4 (36%)	3 (33%)	5 (33%)	9 (41%)	9 (44%)
Степень АГ	Мягкая	4 (20%)	4 (36%)	2 (22%)	4 (27%)	6 (27%)	5 (20%)
	Умеренная	7 (35%)	4 (36%)	4 (44%)	5 (33%)	8 (36%)	10(40%)
	Тяжелая	3 (15%)	2 (18%)	1 (11%)	3 (20%)	5 (23%)	6 (24%)
ХИБС	Стенокардия напряжения, ФК II	3 (15%)	3 (27%)	2 (22%)	4 (27%)	4 (18%)	5 (20%)
	III	3 (15%)	1(9%)	1 (11%)	2 (13%)	3 (14%)	4 (16%)
	Безболевая форма	6 (30%)	4 (36%)	4 (44%)	8 (53%)	9 (41%)	10(40%)

Исходные значения ОИКЖ (табл. 2) в группе 1 выше в среднем на 4 балла в сравнении с таковым в группе 2. На фоне терапии отмечался достоверный рост ОИКЖ в обеих группах. В группе 1 происходило повышение ОИКЖ на 6 баллов в подгруппе А, на 8 – в А+М и на 10 баллов в подгруппе А+К, в группе 2 – на 8, 8 и 12 баллов ( $p < 0,05$ ), соответственно, при этом степень повышения его являлась более высокой в последней группе подгруппы А+К ( $p < 0,05$ ). Спустя год терапии отмечено дальнейшее достоверное повышение ОИКЖ практически до одинаковых значений в группах как со II ФК (в подгруппе А – до  $124 \pm 4$ , в А+М – до  $124 \pm 3$ , в А+К – до  $126 \pm 5$  баллов), так и с III ФК (до  $121 \pm 5$  в подгруппе А, до  $123 \pm 3$  – в А+М и до  $126 \pm 4$  баллов – в А+К), а степень повышения его была выше, как и через месяц терапии в последней подгруппе А+К ( $p < 0,05$ ).

К концу месяца терапии в сравниваемых группах и подгруппах происходило понижение ФК ХСН: в группе 1 подгруппы А – до  $1,7 \pm 0,6$  ( $p < 0,05$ ), подгруппы А+М – до  $1,6 \pm 0,5$  ( $p < 0,05$ ) и А+К – до  $1,5 \pm 0,6$  ( $p < 0,05$ ), в группе 2 – до  $2,4 \pm 0,4$  ( $p < 0,05$ ),  $2,2 \pm 0,6$  ( $p < 0,05$ ) и  $2,1 \pm 0,5$  ( $p < 0,05$ ), соответственно. Спустя год терапии ФК ХСН в группах оставался достоверно стабильным, составив в группе 1 подгруппы А –  $1,6 \pm 0,5$ , подгруппы А+М –  $1,5 \pm 0,7$  и А+К –  $1,4 \pm 0,4$ , в группе 2 –  $2,3 \pm 0,5$ ,  $2,3 \pm 0,6$  и  $2,1 \pm 0,3$ , соответственно. Степень понижения ФК ХСН по итогам терапии была более высокой во второй группе подгруппы А+К ( $p < 0,05$ ).

Исходные эхокардиографические показатели сравниваемых групп представлены в таблице 2. Между подгруппами пациентов достоверных различий среди показателей не было выявлено, и их изменения через месяц терапии являлись не достоверными. Спустя год терапии размеры ЛП достоверно уменьшились в подгруппах группы 1 в среднем на 4%, а в подгруппах группы 2 – на 3-

9%. ФВ недостоверно повысилась в группе 1 на 7-10% и в группе 2 – на 5-10%.

Изменение ЧСС под влиянием проводимой терапии представлены в таблице 3. Исходные значения ЧСС в подгруппах группы 2 выше ( $p < 0,05$ ), чем группы 1. К окончанию 1-го месяца терапии антиаритмическими препаратами достигнут переход из тахи - в зусистолическую форму ФП во всех группах с достоверным снижением ЧСС. В подгруппе А группы 1 понижение ЧСС составило 22%, в подгруппе А+М – 26% и А+К- 25%, в подгруппах группы 2 – 18%, 30% и 32%, соответственно. Спустя год терапии ЧСС удерживалась в зусистолической форме в группах ( $p < 0,05$ ), при этом степень ее понижения была выше в подгруппе А+К обеих групп ( $p < 0,05$ ).

Исходные показатели САД, ДАД и их динамика в подгруппах обеих групп представлены в таблице 3. Наиболее высокими значения САД и ДАД явились в подгруппах группы 2 ( $p < 0,05$ ) за счет преобладания в них пациентов с умеренной и тяжелой степенью АГ. К концу месяца терапии наблюдалась стабилизация САД и ДАД в группах с понижением их показателей: в подгруппе А группы 1 – на 4% и 11% ( $p > 0,05$ ), А+М – на 11% и 12% ( $p < 0,05$ ), А+К – по 12% ( $p < 0,05$ ), в группе 2 подгруппе А – по 11% ( $p < 0,05$ ), А+М – 13% и 12% ( $p > 0,05$ ), А+К – 16% и 14% ( $p < 0,05$ ), соответственно. Спустя год терапии показатели САД и ДАД (на фоне гипотензивной терапии) достигали нормальных уровней, но более высокими оставались показатели в подгруппе А+М ( $p < 0,05$ ) группы 2.

До начала терапии ТР спектра ВСР (таблица 3) была выше в подгруппах группы 1 против таковых группы 2. В ходе терапии отмечено достоверное повышение ТР спектра ВСР в обеих группах: в подгруппе А группы 1 – на 11%, А+М – на 12%, А+К – на 17%, в группе 2 – на 10%, 18% и 23%, соответственно. При этом наибольшим повыше-