

УДК 616.12-008.46-008.852-036.1-076-08:615.27

КУРЯТА О.В., КУШНІР Ю.С.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», кафедра госпітальної терапії № 1 та профпатології

## ХРОНІЧНА СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ ЗІ ЗБЕРЕЖЕНОЮ СИСТОЛІЧНОЮ ФУНКЦІЄЮ: ОСОБЛИВОСТІ МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ТРОМБОЦИТІВ ТА ЇХ ЗМІНИ ПІД ВПЛИВОМ ЛІКУВАННЯ

**Резюме.** Хронічна серцева недостатність (ХСН) є однією з головних проблем серцево-судинних захворювань. За останні роки змінились погляди на структуру ХСН — переважає ХСН зі збереженою фракцією лівого шлуночка. Незважаючи на використання аспірину, зберігається ризик тромбоутворення, що потребує зміни тактики лікування. Метою нашого дослідження було вивчення морфофункціонального стану тромбоцитів у хворих на ХСН зі збереженою фракцією викиду, обумовленою ішемічною хворобою серця (ІХС), та змін при використанні мельдонію в комплексній терапії на тлі прийому аспірину. У дослідженні брали участь 12 хворих (8 чоловіків, 4 жінки) віком від 51 до 75 років (середній вік,  $M \pm m$ , —  $67,8 \pm 2,7$  року) із ХСН II–III функціонального класу зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка, обумовленою ІХС. Групу контролю становили 6 хворих на ІХС віком від 46 до 61 року (середній вік  $50,8 \pm 2,2$  року) без клінічних та об'єктивних даних щодо наявності ХСН. Усі обстежені хворі на ХСН були розподілені на 2 групи залежно від лікування. Першу групу становили 7 хворих на ХСН, які додатково до стандартної терапії отримували мельдоній (препарат Вазопро, компанія «Фармак», Україна) в дозі 1,0 г, що вводили внутрішньовенно. До другої групи увійшло 5 хворих, які отримували лише стандартну терапію. Для оцінки морфофункціонального стану тромбоцитів проводили електронну мікроскопію. При ХСН виявлено збільшення агрегаційної активності тромбоцитів, що свідчить про підвищений ризик тромбоутворення в даній категорії хворих. Використання в комплексній терапії ХСН мельдонію обумовлює не тільки клінічний позитивний ефект, але й ефект з боку тромбоцитів за рахунок зменшення кількості активованих, агрегованих, дегранульованих та підвищення неактивованих форм.

**Ключові слова:** хронічна серцева недостатність, тромбоцити, мельдоній.

За темпами зростання захворюваності хронічна серцева недостатність (ХСН) посідає перше місце серед усієї серцево-судинної патології. За даними національних реєстрів країн Європи і Росії, поширеність цього синдрому становить 1–9 %, частота його зростає з віком і після 65 років досягає 10–28 % [6, 14]. У розвинених країнах світу головними причинами ХСН вважаються ішемічна хвороба серця (ІХС) й артеріальна гіпертензія (АГ) [10]. Дослідження підтверджують, що більше половини усіх хворих на ХСН мають збережену фракцію викиду (ФВ) лівого шлуночка, відсоток таких хворих збільшується з віком та переважно асоціюється з жіночою статтю [6].

Сьогодні достатньо доказів про роль активації тромбоцитів у патогенезі тромботичних ускладнень при ХСН. Проте ХСН залишається одним із небагатьох кардіоваскулярних захворювань, при яких рекомендації щодо використання антитромбоцитарної терапії є суперечливими [7]. Антитромботичні засоби при ХСН мають рівень доказовості ІА лише за умов фібриляції передсердь, у той же час у хворих із синусовим ритмом ця група

медикаментозних засобів відноситься до додаткових [13]. Таким чином, лікувальна тактика з використанням антитромбоцитарних препаратів у пацієнтів із ХСН зі збереженою фракцією викиду та синусовим ритмом залишається невизначеною. До того ж результатів досліджень, що підтверджують ефективність відновлення коронарної перфузії з точки зору поліпшення симптоматики серцевої недостатності, недостатньо (клас рекомендацій Іа, рівень обґрунтованості С) [13].

За даними 13 багатоцентрових рандомізованих досліджень частота ХСН, яка обумовлена ІХС, становить 68 %. При ІХС такий антитромбоцитарний препарат, як аспірин, показаний усім пацієнтам. Але спостерігається зростання випадків, коли при вживанні аспірину немає очікуваного ефекту — феномен аспіринорезистентності, що визначають як нездатність аспірину запобігати розвитку тромботичних ускладнень.

© Курята О.В., Кушнір Ю.С., 2013

© «Медицина невідкладних станів», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

На тлі дефіциту доказової бази призначення антитромбоцитарних препаратів у хворих на ХСН зі збереженою фракцією викиду та синусовим ритмом за умов формування аспіринорезистентності, поліmodalності медикаментозної терапії постає питання щодо можливості оцінки отримання додаткових ефектів, у тому числі антитромбоцитарних, при використанні засобів для лікування ХСН.

На нашу думку, становить інтерес препарат метаболічної дії мельдоній, який має антишемічні властивості, що продемонстровано в дослідженнях останніх років при ІХС: стенокардії напруження, ХСН (дослідження MILSS I, MILSS II) [8, 11]. Мельдоній оборотно гальмує гаммабутиробетаїн-гідроксилазу, унаслідок чого зменшується кількість карнітину і збільшується кількість гаммабутиробетаїну в клітині. Зниження концентрації в клітині карнітину зумовлює переключення обміну речовин на отримання енергії з вуглеводів, завдяки чому реалізується киснезберігаючий ефект мельдонію. Гаммабутиробетаїн викликає індукцію оксиду азоту — ендотеліального фактора вазодилатації, що виявляє численні корисні фізіологічні ефекти, які проявляються шляхом нормалізації тону кровеносних судин, підвищення еластичності еритроцитів, а також зменшення агрегації тромбоцитів [1, 11]. Становить інтерес можливий вплив мельдонію як донатора NO і на тромбоцити. Зниження синтезу ендогенного NO призводить до швидкої активації тромбоцитів *in vivo* [12].

Накопичені літературні дані, без сумніву, підтверджують значний діапазон функціональних властивостей тромбоцитів, їх центральну роль у фізіології гемостазу, патофізіології артеріального тромбозу, атеросклеротичного ушкодження судин та перфузійних порушень органів і тканин [2].

Вплив препарату метаболічної дії мельдонію в комплексному лікуванні ХСН на систему тромбоцитарного гемостазу недостатньо вивчений і, на нашу думку, становить інтерес. Одним із методів вивчення функціонального стану тромбоцитів є електронна мікроскопія. На сьогодні вона дозволяє вивчити особливості морфології тромбоцитів, їх ультраструктуру та зміни під впливом препаратів [2].

З огляду на вищенаведене метою нашого дослідження було вивчення морфофункціонального стану тромбоцитів у хворих на ХСН зі збереженою фракцією викиду, обумовлену ІХС, та їх зміни при використанні мельдонію в комплексному лікуванні на тлі прийому аспірину.

## Матеріали та методи

У дослідженні брали участь 12 хворих (8 чоловіків, 4 жінки) віком від 51 до 75 років (середній вік,  $M \pm m$ , —  $67,8 \pm 2,7$  року) із ХСН II–III функціонального класу (ФК) згідно з класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (НУНА), обумовленою ішемічною хворобою, зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка (ФВ більше 45 %).

В 11 (91,7 %) хворих діагностовано АГ, у тому числі у 5 хворих (41,7 %) — II стадії, у 6 (50,0 %) — III стадії; 5 пацієнтів (41,7 %) мали в анамнезі (більше півроку) інфаркт міокарда, 2 (16,7 %) — порушення мозкового кровообігу. При обчисленні індексу маси тіла (ІМТ) у хворих на ХСН виявлено 6 пацієнтів (50,0 %) з ожирінням I–II ступеня, 4 (33,3 %) — із підвищеним та 2 (16,7 %) — із нормальним ІМТ.

Діагностику ХСН проводили згідно з Наказом МОЗ України № 436 від 03.07.06 р., рекомендаціями Української асоціації кардіологів та Європейського товариства кардіологів [4, 13]. ХСН визначали при наявності об'єктивних та суб'єктивних ознак, притаманних цьому клінічному синдрому, проводили збір анамнестичних даних, фізикальне та лабораторно-інструментальне обстеження (клінічне дослідження крові, сечі; тест з 6-хвилинною ходьбою, реєстрація електрокардіограми, рентгенографія органів грудної порожнини, доплерехокардіографія для оцінки стану кардіогемодинаміки). Найпоширенішими скаргами серед хворих на ХСН були задишка — у 8 (66,7) % хворих, набряки кінцівок — у 4 (33,3 %) хворих, болі в ділянці серця — у 5 (41,7 %) хворих.

Критерії включення в дослідження: наявність ХСН II–III функціонального класу, обумовленої ІХС, ФВ більше ніж 45 %, прийом аспірину в дозі 75–100 мг/добу понад 1 місяць, інформована згода хворого. Критеріями виключення з дослідження вважали: гостру серцеву недостатність, інфаркт міокарда та порушення мозкового кровообігу в анамнезі до 6 місяців, гострі порушення ритму, які обумовлюють порушення гемодинаміки, усі форми фібриляції передсердь, фракцію викиду менше ніж 45 %, ХСН IV функціонального класу, прийом низькомолекулярного гепарину, подвійну антитромбоцитарну терапію, прийом метаболічної терапії протягом 3 місяців до початку дослідження, ожиріння IV ступеня, гіпотиреоз, хронічну ниркову недостатність, захворювання крові.

Відповідно до стандартів лікування хворих на ХСН (Наказ МОЗ України від 03.07.2006 № 436) усі пацієнти отримували аспірин — 12 (100 %), 7 (58,3 %) —  $\beta$ -адреноблокатори, 9 (75,0 %) — статини, 10 (83,3 %) — інгібітори АПФ, 5 (41,7 %) — нітрати, 3 (25,0 %) — антагоністи кальцію.

Групу контролю становили 6 хворих віком від 46 до 61 років (середній вік  $50,8 \pm 2,2$  року) на ІХС без клінічних та об'єктивних даних щодо наявності ХСН, порівнянних за статтю, ІМТ, ЧСС, рівнем тромбоцитів ( $p > 0,05$  при всіх порівняннях) та використанням лікарських засобів (табл. 1).

Усі обстежені хворі на ХСН були розподілені на 2 групи залежно від лікування. Першу групу становили 7 хворих на ХСН, які додатково до стандартної терапії отримували мельдоній (препарат Вазопро, компанія «Фармак», Україна) в дозі 1,0 г, що вводили внутрішньовенно 1 раз на добу, за умов відсутності протипоказань. До другої гру-

пи ввійшли 5 пацієнтів, які отримували стандартну терапію. У вихідному стані пацієнти 1-ї та 2-ї груп були порівнянними за статтю, ІМТ, частотою серцевих скорочень, рівнем тромбоцитів ( $p > 0,05$  при всіх порівняннях) (табл. 1). Тривалість спостереження становила 10–14 днів. Вибір терміну спостереження був обумовлений тим, що, згідно з літературними даними, тривалість життя тромбоцитів (об'єкт дослідження) становить від 2 до 10 днів [2]. Крім того, за цей період можливо оцінити початок появи клінічної ефективності терапії, що дорівнює середньому періоду стаціонарного лікування.

Для оцінки морфофункціонального стану тромбоцитів проводили електронну мікроскопію. Для цього в однакових умовах набирали 5 мл венозної крові та центрифугували у гепаринізованій пробірці в режимі 900 об/хв протягом 15 хвилин при температурі  $22 \pm 2$  °С. Фракцію, збагачену тромбоцитами плазми, перенесли у префіксаційний розчин (співвідношення 1 : 5), який містив 0,1%-ний розчин глутарового альдегіду (SPI, США) у 0,1 М фосфатному буфері (рН 7,4) при кімнатній температурі. Через 30 хвилин суспензію центрифугували при 3000 об/хв протягом 10 хвилин [4].

Осад із тромбоцитами використовували для виготовлення суспензії для подальшого дослідження відповідно до рекомендацій С.Л. Sawatzke, С. Solomons (1980). Зразки протягом 2 годин фіксували при  $+2$  °С в 3%-ному розчині глутарового альдегіду, виготовленому на 0,2 М фосфатному буфері (рН 7,4). Матеріал звільняли від глутарового альдегіду за допомогою 0,2 М цукрози та перенесли для постфіксації в 1%-ний забуферений (рН 7,4) розчин тетроксиду осмію (SPI, США) на одну годину. Зневоднювали зразки за допомогою пропіленоксиду в розчинах зростаючої концентрації. Для виготовлення епоксидних блоків використовували композицію епон-аралдит. Виготовлення ультратонких зрізів проводили на ультрамікроскопі УМТП-6М (Selmi, Україна). Зрізи контрастува-

ли 2%-ним розчином ураніацетату при  $+37$  °С протягом 15–20 хвилин із наступною імпрегнацією цитратом свинцю за Рейнольдсом при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Дослідження проводили за допомогою трансмісійного електронного мікроскопа ПЕМ-100-01 (Selmi, Україна) при напрузі прискорення 65–90 кВ і первинних збільшеннях від 2000 до 80 000. У цілому електронно-мікроскопічне дослідження проводили за стандартною схемою (А.А. Миронов и соавт., 1994). Кількісну оцінку ультраструктурних змін проводили шляхом підрахунку відносного вмісту неактивованих, агрегованих, дегранульованих та активованих тромбоцитів, а також щільності упакування альфа-гранул [5].

Для статистичного аналізу даних використовували ліцензійну програму Statistica 6.1. Враховуючи малий обсяг вибірок, застосовували методи непараметричної статистики: при описанні кількісних ознак дані були представлені у вигляді медіани (Me) та меж інтерквартильного відрізка [25 %; 75 %], якісних — у відсотках. Для порівняння показників у двох незалежних групах використовували U-критерій Манна — Уїтні (Mann — Whitney U-test), двосторонній точний критерій Фішера (Fisher exact), у залежних групах — критерій Вілкокса (Wilcoxon test).

## Результати та їх обговорення

За результатами дослідження встановлено істотні морфофункціональні зміни тромбоцитів у хворих на ХСН порівняно з групою ІХС без ХСН (табл. 2). Кількість активованих, агрегованих та дегранульованих тромбоцитів була достовірно вища у хворих із ХСН, ніж у групі контролю ( $p < 0,01$ ), а кількість неактивованих тромбоцитів, навпаки, нижча ( $p < 0,05$ ). Електронна щільність альфа-гранул при ХСН нижча, ніж у групі ІХС без ХСН ( $p < 0,001$ ).

Таким чином, підвищення агрегаційної активності тромбоцитів при наявності ХСН є одним із

**Таблиця 1. Характеристика обстежених хворих на ІХС зі збереженою фракцією викиду (Me [25 %; 75 %])**

Показники		Контрольна група (n = 6)	Досліджені хворі на ХСН (n = 12)	p	1-ша група (n = 7)	2-га група (n = 5)	p
Стать, n (%)	Чоловіки	4 (66,7)	8 (66,7)	1,00*	6 (85,7)	2 (40,0)	0,222*
	Жінки	2 (33,7)	4 (33,3)	1,00*	1 (14,3)	3 (60,0)	0,222*
ІМТ		28,7 [24,7; 33,0]	31,0 [26,9; 35,5]	0,373	32,2 [26,8; 37,0]	29,7 [27,0; 32,8]	0,808
САТ, мм рт.ст.		150,0 [140,0; 160,0]	165,0 [145,0; 180,0]	0,142	170,0 [140,0; 200,0]	160,0 [150,0; 170,0]	0,462
ДАТ, мм рт.ст.		90,0 [90,0; 100,0]	100,0 [97,5; 100,0]	0,108	100,0 [100,0; 110,0]	100,0 [95,0; 100,0]	0,203
ЧСС, уд/хв		80,0 [74,0; 86,0]	78,0 [74,5; 88,0]	0,962	78,0 [68,0; 88,0]	78,0 [78,0; 80,0]	0,806
Тромбоцити, $10^9$ /л		231,0 [168,0; 265,0]	224,0 [211,0; 235,0]	0,708	214,0 [206,0; 229,0]	230,0 [228,0; 240,0]	0,123

**Примітки:** p — рівень значимості різниці між відповідними групами: \* — за двостороннім критерієм Фішера, в інших випадках — за критерієм Манна — Уїтні; САТ — систолічний артеріальний тиск; ДАТ — діастолічний артеріальний тиск; ЧСС — частота серцевих скорочень.

факторів дестабілізації гемоваскулярного гомеостазу та потребує подальшої медикаментозної корекції з метою профілактики тромбоутворення. Базове використання аспірину в зазначених дозах 75–100 мг на добу не в повному обсязі забезпечувало контроль тромбоцитарної ланки в цієї категорії пацієнтів.

Використання в комплексній терапії у хворих на ХСН мельдонію протягом періоду спостереження сприяло покращенню функціонального класу у 4 хворих (57,1 %): у 3 пацієнтів (42,8 %) функціональний клас поліпшився з III на II, в 1 (14,3 %) — із II на I (рис. 1), а у 2-й групі покращення функціонального класу було відмічено лише в одного хворого із 5 — із III на II (між групами  $p = 0,293$  за критерієм Фішера), що може бути обумовлено коротким терміном спостереження.

При виконанні тесту з 6-хвилинною ходьбою було виявлено підвищення об'єму виконаного навантаження більшою мірою при використанні в терапії мельдонію: у 1-й групі дистанція збільшилася з 300 [280; 395] м до 345 [315; 415] м, тобто на 15,0 % ( $p = 0,018$  за критерієм Вілкоксона) (рис. 2) відповідно, у 2-й групі — із 280 [260; 300] м до 290 [270; 315] м, тобто на 3,6 % ( $p = 0,043$  за критерієм Вілкоксона). При цьому на тлі статистично зіставлених показників тесту в обох групах до лікування ( $p = 0,289$  за критерієм Манна — Уїтні), через 2 тижні відмінності середніх показників між групами стали більш суттєвими ( $p = 0,074$  між групами за критерієм Манна — Уїтні).

У динаміці спостереження в 1-й групі виявлено достовірне ( $p < 0,05$ ) збільшення кількості неактивованих тромбоцитів, зменшення активованих і агрегованих (табл. 3), що підтверджує зменшення агрегаційної активності тромбоцитів на тлі використання мельдонію.

У 2-й групі на тлі отримання стандартної терапії також виявлена позитивна динаміка з боку тромбоцитів, але лише щодо активованих та агрегованих форм. Для більш детального аналізу, ймовірно, необхідне збільшення вибірки та терміну спостереження, але й отримані дані свідчать про тенденцію до вираженішої позитивної динаміки з боку морфофункціонального стану тромбоцитів при вико-

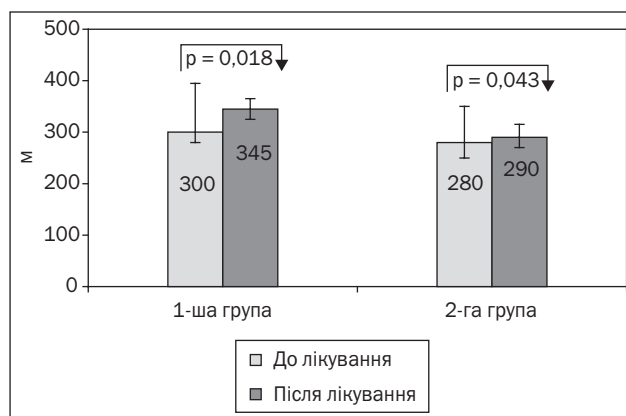


Рисунок 2. Вплив лікування на толерантність до фізичного навантаження (тест із 6-хвилинною ходьбою)

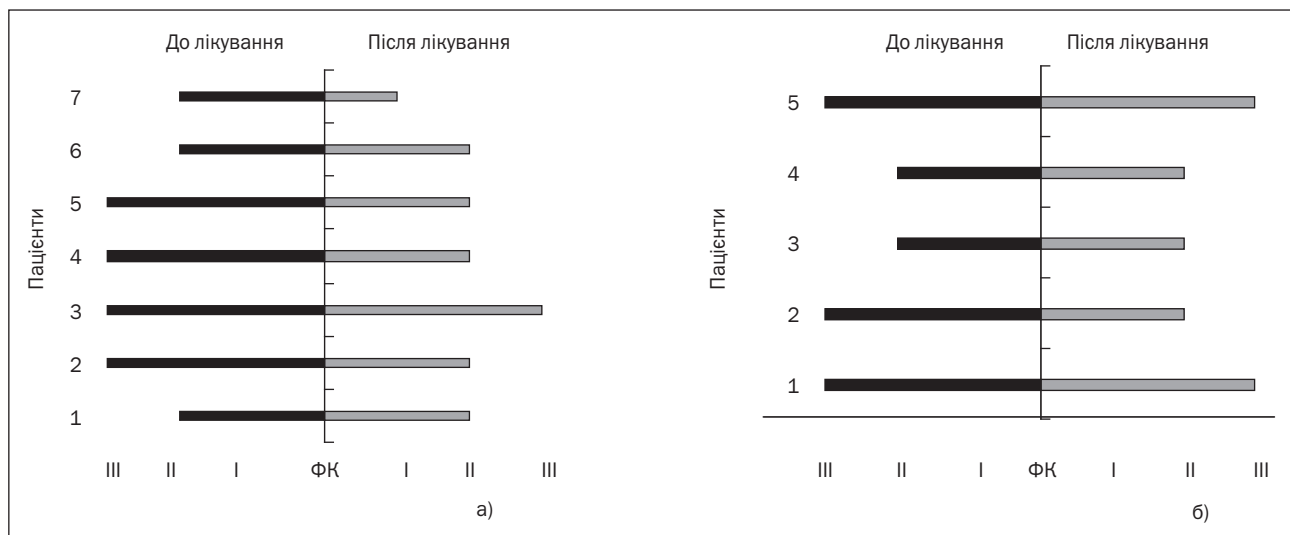


Рисунок 1. Динаміка ФК ХСН у хворих 1-ї (а) та 2-ї груп (б) дослідження

Таблиця 2. Розподіл тромбоцитів за морфофункціональними характеристиками у хворих на ХСН та в групі контролю (Ме [25 %; 75 %])

Показники	Досліджені хворі на ХСН (n = 12)	Контрольна група (n = 6)	p (за критерієм Манна — Уїтні)
Неактивовані тромбоцити, %	41,5 [37,5; 58,5]	63,0 [58,0; 65,0]	0,022
Активовані тромбоцити, %	58,5 [48,0; 62,5]	37,0 [35,0; 42,0]	0,006
Агреговані тромбоцити, %	19,0 [18,0; 22,5]	11,0 [10,0; 15,0]	0,005
Дегранульовані тромбоцити, %	13,5 [11,5; 15,5]	9,0 [7,0; 11,0]	0,010
Щільність альфа-гранул, мкм <sup>3</sup> /мкм <sup>3</sup>	0,074 [0,059; 0,079]	0,091 [0,083; 0,094]	0,001



ристанні мельдонію (рис. 3), насамперед відносно зменшення кількості їх агрегованих форм. Зокрема, динаміка середнього показника (Me) становила 31,6 % в 1-й групі проти 15,8 % у 2-й ( $p = 0,086$  між групами за критерієм Манна – Уїтні).

Наприкінці активного спостереження порівняно з початковим станом рівні АЛТ, АСТ, білірубину та креатиніну не зазнали значних змін, у тому числі й у групі із використанням мельдонію хворі відзначали добру переносимість препарату (табл. 4).

Таким чином, використання мельдонію в комплексній терапії у хворих на ХСН II–III функціонального класу ( $\PhiВ > 45\%$ ) із синусовим рит-

мом, яка була обумовлена ІХС, на тлі використання аспірину обумовлювало поліпшення клінічного перебігу та викликало додаткові позитивні зміни морфофункціонального стану тромбоцитів, що може бути перспективним для подальшого дослідження з метою запобігання тромботичним ускладненням.

## Висновки

1. У пацієнтів із ХСН, обумовленою ІХС, зі збереженою систолічною функцією та синусовим ритмом спостерігається більш виражена активність функціонального стану тромбоцитів, ніж у пацієнтів без ХСН, що свідчить про підвищення ризику тромбоутворення, незважаючи на застосування аспірину.

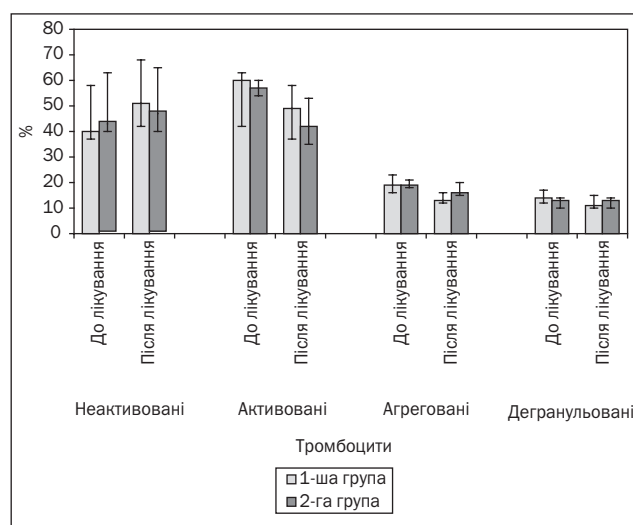
2. Застосування мельдонію в дозі 1,0 г/добу внутрішньовенно впродовж 10 днів обумовлює додатковий позитивний клінічний ефект і сприяє змінам морфофункціонального стану тромбоцитів за рахунок збільшення неактивованих та зменшення агрегованих і активованих форм.

## Список літератури

1. Влияние милдроната в составе комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2-го типа на углеводный, липидный обмен и показатели оксидативного стресса / М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, С.В. Беленкова [и др.] // Рос. кардиол. журнал. — 2010. — № 2(82). — С. 45-51.

2. Коркушко О.В. Тромбоциты: физиология, морфология, возрастные и патологические особенности, антитромбоцитарная терапия / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневецкая. — К.: Медкнига, 2011. — 240 с.

3. Михин В.П. Роль кардиоцитопротекторов в терапии хронической сердечной недостаточности ишемического генеза / В.П. Михин, В.В. Савельева // Рос. кардиол. журнал. — 2009. — № 1(75). — С. 49-56.



**Рисунок 3. Порівняння динаміки середніх значень (Me [25 %; 75 %]) тромбоцитів різних функціональних груп у хворих із ХСН при різних варіантах лікування**

**Таблиця 3. Зміни морфофункціонального стану тромбоцитів у хворих із ХСН на фоні терапії (Me [25 %; 75 %])**

Показники	1-ша група (n = 7)			2-га група (n = 5)		
	До лікування	Після лікування	p	До лікування	Після лікування	p
Неактивовані тромбоцити, %	40,0 [37,0; 58,0]	51,0 [42,0; 68,0]	0,018	43,0 [40,0; 63,0]	47,0 [40,0; 65,0]	0,225
Активовані тромбоцити, %	60,0 [42,0; 63,0]	49,0 [37,0; 58,0]	0,018	57,0 [54,0; 60,0]	42,0 [35,0; 53,0]	0,043
Агреговані тромбоцити, %	19,0 [16,0; 23,0]	13,0 [12,0; 16,0]	0,028	19,0 [18,0; 21,0]	16,0 [15,0; 20,0]	0,043
Дегранульовані тромбоцити, %	14,0 [12,0; 17,0]	11,0 [10,0; 15,0]	0,151	13,0 [10,0; 14,0]	13,0 [10,0; 14,0]	0,787
Щільність альфа-гранул, мкм <sup>3</sup> /мкм <sup>3</sup>	0,070 [0,060; 0,079]	0,074 [0,063; 0,091]	0,398	0,077 [0,058; 0,079]	0,067 [0,062; 0,069]	0,500

**Примітка:** p — рівень значимості різниці показників до і після лікування за критерієм Вілкоксона.

**Таблиця 4. Динаміка біохімічних показників у хворих із ХСН на тлі терапії (Me [25 %; 75 %])**

Показники	1-ша група (n = 7)			2-га група (n = 5)		
	До лікування	Після лікування	p	До лікування	Після лікування	p
АлТ, Од/л	25,0 [10,5; 30,0]	23,0 [10,0; 26,0]	0,028	28,0 [28,0; 30,0]	25,0 [24,0; 26,0]	0,043
АсТ, Од/л	28,0 [19,0; 32,0]	26,0 [20,0; 30,0]	0,205	28,0 [26,0; 28,0]	25,0 [24,0; 26,0]	0,106
Білірубін, мкмоль/л	16,0 [9,2; 17,5]	16,0 [10,0; 18,0]	0,612	14,0 [12,0; 16,2]	12,0 [12,0; 14,0]	0,138
Креатинін, мкмоль/л	94,0 [82,0; 113,0]	88,0 [80,0; 106,0]	0,043	92,0 [86,0; 102,0]	89,0 [84,0; 98,0]	0,106

**Примітка:** p — рівень значимості різниці показників до і після лікування за критерієм Вілкоксона.

4. Наказ МОЗ України від 03.07.2006 р. № 436. Протокол надання медичної допомоги хворим із хронічною серцевою недостатністю.

5. Перцева Н.О. Кількісна ультраструктурна характеристика тромбоцитів у хворих на цукровий діабет 2-го типу у фазі компенсації з артеріальною гіпертонією за умов корекції артеріального тиску лозартаном / Н.О. Перцева // Морфологія. — 2011. — Т. V, № 4. — С. 37-44.

6. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации — данные ЭПОХА-ХСН / И.В. Фомин, Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев и др. // Сердечная недостаточность. — 2006. — Т. 7, № 3. — С. 112-115.

7. Сиволап В.В. Антитромбоцитарная терапия и хроническая сердечная недостаточность / В.В. Сиволап // Внутренняя медицина. — 2007. — Т. 6. — С. 15-18.

8. A Dose-Dependent Improvement in Exercise Tolerance in Patients With Stable Angina Treated With Mildronate: A Clinical Trial «MILSS I» / Vilnis Dzerve, MILSS I Study Group // Medicina (Kaunas). — 2011. — 47(10). — P. 544-551.

9. Forstermann U. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace / U. Forstermann, T. Munzell // Circulation. — 2006. — Vol. 113. — P. 1708-1714.

10. McMurray J. The burden of heart failure / J. McMurray, S. Stewart // Eur. Heart J. — 2003. — Vol. 5 (Suppl. 1). — P. 13-113.

11. Mildronate improves the exercise tolerance in patients with stable angina: results of a long term clinical trial / V. Dzerve, D. Matison, Y. Pozdnyakov, R. Oganov // Seminars in Cardiovascular Medicine. — 2010. — 16(3). — P. 1-8.

12. Schafer A. Rapid regulation of platelet activation in vivo by nitric oxide / A. Schafer, F. Wiesmann, S. Neubauer // Circulation. — 2004. — Vol. 109. — P. 1819-1822.

13. Task Force Members. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005) // Eur. Heart J. — 2005. — Vol. 26. — P. 1115-1140.

14. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study / K.K. Ho, J.L. Pinsky, W.B. Kannel, D. Levy // JACC. — 1993. — Vol. 22. — P. 6-13.

Отримано 09.07.13 □

Курята А.В., Кушнир Ю.С.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», кафедра госпитальной терапии № 1 и профпатологии

#### ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ С СОХРАНЕННОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИЕЙ: ОСОБЕННОСТИ MORFOFУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ТРОМБОЦИТОВ И ИХ ИЗМЕНЕНИЯ ПОД ВЛИЯНИЕМ ЛЕЧЕНИЯ

**Резюме.** Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из основных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. В последние годы изменились взгляды на структуру ХСН — преобладает ХСН с сохраненной фракцией левого желудочка. Несмотря на использование аспирина, сохраняется риск тромбообразования, что требует изменения тактики лечения. Целью нашего исследования было изучение морфофункционального состояния тромбоцитов у больных с ХСН с сохраненной фракцией выброса, обусловленной ишемической болезнью сердца (ИБС), и изменений при использовании мeldonium в комплексном лечении на фоне приема аспирина. В исследовании приняли участие 12 больных (8 мужчин, 4 женщины) в возрасте от 51 до 75 лет (средний возраст,  $M \pm m$ , —  $67,8 \pm 2,7$  года) с ХСН II–III функционального класса с сохраненной систолической функцией левого желудочка, обусловленной ИБС. Контрольную группу составили 6 больных с ИБС в возрасте от 46 до 61 года (средний возраст  $50,8 \pm 2,2$  года) без клинических и объективных данных о наличии ХСН. Всех обследованных больных ХСН разделили на 2 группы в зависимости от лечения. Первую группу составили 7 больных с ХСН, которые в дополнение к стандартной терапии получали мeldonium (препарат Вазопро компании «Фармак», Украина) в дозе 1,0 г, который вводили внутривенно. Во вторую группу вошли 5 больных, которые получали только стандартную терапию. Для оценки морфофункционального состояния тромбоцитов была проведена электронная микроскопия. При ХСН было выявлено увеличение агрегационной активности тромбоцитов, что свидетельствует о повышенном риске тромбообразования у данной категории больных. Использование в комплексной терапии ХСН мeldonium обуславливает не только положительный клинический эффект, но и эффект со стороны тромбоцитов за счет снижения количества активированных, агрегированных, дегранулированных и повышения неактивированных форм.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, тромбоциты, мeldonium.

Kuryata O.V., Kushnir Yu.S.

State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Public Health of Ukraine», Department of Hospital Therapy and Occupational Pathology, Dnipropetrovsk, Ukraine

#### CHRONIC HEART FAILURE WITH PRESERVED SYSTOLIC FUNCTION: THE FEATURES OF MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL STATUS OF PLATELETS AND THEIR CHANGES UNDER THE INFLUENCE OF THE TREATMENT

**Summary.** Chronic heart failure (CHF) is one of the main problems of cardiovascular diseases. In recent years views on CHF structure have changed — CHF with preserved systolic function of the left ventricle is prevailed. The risk of thrombosis persists despite the use of aspirin, that requires changes in the tactics of treatment. We aimed to examine the morphological and functional status of platelets in patients with CHF and preserved ejection fraction associated with coronary heart disease (CHD) and changes when using meldonium in a complex therapy against administration of aspirin. The study included 12 patients (8 males, 4 females) aged from 51 to 75 years (mean age,  $M \pm m$ ,  $67.8 \pm 2.7$  years) with CHF of functional class II and III, who had preserved systolic function of the left ventricle, associated with CHD. Control group consisted of 6 patients with CHD aged from 46 to 61 years ((mean age  $50.8 \pm 2.2$  years) without clinical and objective data of CHF. All examined patients with CHF were divided into 2 groups depending on the type of treatment. The first group included 7 patients with CHF, who in addition to standard therapy received meldonium (Vazopro preparation, produced by Farmak, Ukraine) in the dose of 1.0 g intravenously. The second group included 5 patients who received only standard therapy. The morphological and functional status of platelets was estimated by electronic microscopy. In CHF there had been detected an increase in platelet aggregation, suggesting an increased risk of thrombosis in these patients. The use of meldonium in comprehensive treatment of CHF determine not only for the positive clinical effect, but the effect of the platelets by reducing the number of activated, aggregated, degranulated and increase of non-activated forms.

**Key words:** chronic heart failure, platelets, meldonium.