

М.Ю. Колесник

ІНФОРМАТИВНІСТЬ С-ТЕРМІНАЛЬНОГО ФРАГМЕНТА ПРОКОЛАГЕНУ І ТИПУ У ВИЯВЛЕННІ ПРИХОВАНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ЧОЛОВІКІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

*Запорізький державний медичний університет
вул. Кірова, 83, Запоріжжя, 69063, Україна
Zaporizhzhia State Medical University
Kirova str., 83, Zaporizhzhia, 69063, Ukraine
e-mail: zsmumk@gmail.com*

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, міокардіальна жорсткість, колаген I типу, хронічна серцева недостатність

Key words: arterial hypertension, myocardial stiffness, collagen I, chronic heart failure

Реферат. Інформативність С-термінального фрагмента проколагену I типу в виявленні скритої серцевої недостатності у чоловіків з артеріальною гіпертензією. Колесник М.Ю. *Цель исследования:* оцінка інформативності С-термінального фрагмента проколагену I типу (PICP) у чоловіків з артеріальною гіпертензією (АГ) в виявленні скритої хронічної серцевої недостатності (ХСН). В исследование было включено 220 мужчин с неосложненной АГ (средний возраст 52 (46-58) года). Группу контроля составили 40 практически здоровых мужчин, сопоставимых по возрасту. Всем участникам выполнено суточное мониторирование артериального давления, трансторакальная и спекл-трекинг эхокардиоскопия. Для выявления скртой ХСН пациентам проводили пробу на тредмиле с постнагрузочным определением давления наполнения левого желудочка (ЛЖ) по показателю E/e' методом тканевой доплерографии. При значении E/e' ≥ 13 диагностировали наличие скртой ХСН. Уровень PICP определяли в плазме иммуноферментным методом. Концентрация PICP была достоверно выше у мужчин с АГ (132,3 (81,3-216,8) нг/мл) по сравнению с практически здоровыми лицами (93,2 (64,7-133) нг/мл) ($p=0,0068$). Гипертрофия ЛЖ не влияла на уровень PICP ($p=0,58$). У 16 пациентов был зафиксирован патологический результат диастолического стресс-теста, что свидетельствовало о наличии скртой ХСН. Концентрация PICP у этих лиц была в 2 раза выше, чем у остальных больных ($p=0,01$). С помощью ROC-анализа установлена оптимальная точка разделения PICP в отношении диагностики скртой ХСН, равная 170,2 нг/мл (площадь под кривой $0,68 \pm 0,08$; 95% доверительный интервал $0,61-0,74$; чувствительность 68,7%; специфичность 69,6%). Повышение концентрации PICP более 170,2 нг/мл у мужчин с АГ свидетельствует о наличии скртой ХСН.

Abstract. Diagnostic accuracy of C-terminal fragment of type I procollagen in detection of hidden heart failure in hypertensive males. Kolesnyk M.Yu. *Purpose:* to estimate diagnostic accuracy of C-terminal fragment of type I procollagen (PICP) in hypertensive males with hidden chronic heart failure (CHF). The study included 220 men with uncomplicated arterial hypertension (mean age 52 (46-58) years). The control group consisted of 40 healthy men of similar age. Ambulatory blood pressure monitoring, transthoracic echocardiography and speckle tracking echocardiography was performed to all participants. All patients underwent treadmill test with post-exercise evaluation of left ventricular (LV) filling pressure by tissue Doppler E/e' ratio to reveal hidden CHF. The post-exercise E/e' ≥ 13 was considered to be pathological. PICP levels in plasma were determined by ELISA. The PICP concentration was significantly higher in men with hypertension (132,3 (81,3-216,8) ng/ml) as compared with healthy subjects (93.2 (64,7-133) ng/ml) ($p=0,0068$). The presence of LV hypertrophy did not affect the level of PICP ($p=0,58$). 16 patients presented pathological result of diastolic stress test revealing signs of hidden heart failure. PICP concentration was 2-fold higher in these individuals as compared with other patients ($p=0.01$). The ROC-analysis revealed, that optimal cut-off point is 170.2 ng/ml for PICP to detect hidden CHF (area under curve – $0,68 \pm 0,08$; 95% confidence interval – $0,61-0,74$; sensitivity – 68,7%, specificity – 69,6%). The PICP level exceeding 170,2 ng/mL testifies to hidden CHF in hypertensive males.

Артеріальна гіпертензія (АГ) вважається одним з головних та найпоширеніших факторів ризику хронічної серцевої недостатності (ХСН) [2]. Поширеність гіпертензії у світі стрімко зростає. Очікується, що кількість хворих на АГ у 2025 році сягне 1,56 млрд осіб [9]. Гіпертензивне

ураження міокарда характеризується складними змінами структури серцевого м'яза, що включають гіпертрофію та апоптоз кардіоміоцитів, а також ремоделювання екстрацелюлярного матриксу з розвитком фіброзу. Ці

морфологічні зміни стають підґрунтям до маніфестації ознак серцевої недостатності.

Ідентифікація циркулюючих біомаркерів, що відображають стан міокарда при АГ, є предметом активного пошуку досліджень останніх років. Одним з перспективних маркерів міокардіального фіброзу розглядається С-термінальний фрагмент проколагену I типу (P1CP). Серед інших продуктів метаболізму колагену він відрізняється переважно кардіальним походженням, має високу кореляцію з методами морфологічного визначення фіброзу міокарда та може змінюватися під впливом лікування [3, 4]. У зв'язку з цим викликає інтерес інформативність цього маркера в діагностиці доклінічної серцевої недостатності. При АГ розвивається, як правило, ХСН зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. Ознаки недостатності кровообігу тривалий час відсутні у стані спокою, але виявляються під час фізичного навантаження. Використання стрес-ехокардіографії (стрес-ЕхоКГ) з дозованим фізичним навантаженням та оцінкою діастолічної функції ЛШ одразу після проби допомагає виявити осіб з ознаками прихованої серцевої недостатності [8].

Метою нашого дослідження стала оцінка інформативності С-термінального фрагмента проколагену I типу у чоловіків з АГ у виявленні прихованої хронічної серцевої недостатності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У дослідження було включено 220 чоловіків з неускладненою АГ до призначення терапії. Критеріями включення були АГ 1-3 ступеня, синусовий ритм, здатність виконати пробу із дозованим фізичним навантаженням, письмова інформована згода на участь у проведенні дослідження. До критеріїв виключення належали симптоматичні АГ, гіпертонія «білого халата», ішемічна хвороба серця, вроджені та набуті вади серця, кардіоміопатії, цукровий діабет 1 типу та 2 типу на інсулінотерапії, хронічні захворювання легень, активні інфекційні та онкологічні хвороби, фракція викиду ЛШ менше 45%, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) менше 60 мл/хв за формулою MDRD.

Контрольну групу склали 40 практично здорових чоловіків, зіставних за віком.

Всім учасникам виконували стандартне обстеження згідно з уніфікованим клінічним протоколом «Артеріальна гіпертензія» (Наказ МОЗ № 384 від 24.05.2012). Вимірювання «офісного» артеріального тиску (АТ) проводили тричі з усередненням результатів. Усім пацієнтам проводили добовий моніторинг АТ за допомогою приладу АВРМ-04 (Meditech, Угорщина).

Трансторакальну ехокардіоскопію виконували на ультразвуковому сканері MyLab 50 (Esaote, Італія) з використанням фазованого датчика РА 240 (2-4 МГц) у синхронізації з електрокардіограмою. Оцінювали кінцево-діастолічний розмір (КДР) ЛШ, товщину міжшлуночкової перегородки та задньої стінки ЛШ. Розрахунок маси міокарда ЛШ з індексацією до площі поверхні тіла (ІММЛШ) проводили за формулою Американського Товариства Ехокардіографії. Фракцію викиду ЛШ оцінювали за методом Simpson. Тип діастолічної дисфункції ЛШ встановлювали згідно з рекомендаціями Європейської Асоціації Ехокардіографії [12]. Вимірювали швидкість кровотоку під час раннього наповнення ЛШ (Е) та ранню діастолічну швидкість руху септальної частини фіброзного кільця мітрального клапана (e') із розрахунком співвідношення Е/е'. За цим показником оцінювали тиск наповнення ЛШ. Нормативним значенням вважали Е/е' <8, патологічним - >13. Якщо показник Е/е' був у діапазоні 9-13, то тиск наповнення ЛШ вважали підвищеним за наявності гіпертрофії ЛШ та/або збільшенні індексу об'єму ЛП більше 34 мл/м².

Всім пацієнтам проводили спекл-трекінг ехокардіографію для дослідження деформаційних властивостей міокарда ЛШ. Для цього здійснювали запис поздовжніх зрізів серця, отриманих з апікального доступу протягом 3 серцевих циклів. Кількісна обробка отриманих зображень проводилася в режимі off-line за допомогою програмного модуля X-Strain («Esaote», Італія). Вивчали глобальний повздовжній стрейн та стрейн рейт ЛШ в систолу та ранню діастолу. У зв'язку з високими вимогами до якості зображення спекл-трекінг ехокардіографію провели 145 пацієнтам (65,9% від всіх обстежених хворих).

Субмаксимальний навантажувальний тест виконували на тредмілі T2100 з використанням системи «Cardiosoft 6.0» (General Electric, США) за стандартним протоколом Bruce. Стрес-тест завершували при досягненні пацієнтом 85% від розрахованої за віком максимальної частоти серцевих скорочень (ЧСС) або при появі інших стандартних критеріїв припинення. Толерантність до фізичного навантаження оцінювали в метаболічних еквівалентах (МЕТ). Одразу після припинення фізичного навантаження хворих повертали в горизонтальне положення на лівий бік та оцінювали співвідношення Е/е' методом тканинної доплерографії. Реєстрацію показника здійснювали не пізніше другої хвилини відновлювального періоду. Патологічним вважали Е/е' >13 [6].

Плазмову концентрацію С-термінального фрагмента проколагену I типу визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою стандартного набору виробництва фірми «Uscn Life Science Inc.» (США). Зразки крові брали вранці натщесерце у пробірки з EDTA та негайно центрифугували на швидкості 3000 об/хв протягом 10 хвилин. Отриману плазму зберігали за умов -70°C . Визначення концентрації маркера здійснювали за допомогою мікропланшетного автоматичного фотометра ImmunoChem-2100 (High Technology, США).

Статистичний аналіз проводили за допомогою програми STATISTICA 6.0 (Statsoft, США) та Medcalc 11.6.0.0 (Medcalc Software, Бельгія). Аналіз нормальності розподілу показників встановлювали за критерієм Шапіро-Уїлка. Дані описової статистики надано у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення або медіани та міжквартильного розмаху залежно від

розподілу ознаки. Якісні показники представлені у вигляді абсолютних значень та відсотків. Порівняння груп проводили за критерієм Ст'юдента або Манна-Уїтні. Кореляційний аналіз виконували за допомогою критерію Спірмена. Для встановлення критичного значення (cut-off) для P1СР як маркера ранньої діагностики ХСН проводили ROC-аналіз. Всі статистичні тести були двобічними, відмінності вважали значущими за $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Висхідна характеристика пацієнтів представлена в таблиці 1. 65% обстежених осіб мали гіпертрофію ЛШ, у 50% була встановлена діастолічна дисфункція ЛШ. Переважна частина хворих мала надлишкову масу тіла або ожиріння. 74,2% пацієнтів мали абдомінальне ожиріння. У 83,5% хворих була виявлена дисліпідемія.

Таблиця 1

Клінічна та ехокардіографічна характеристика пацієнтів

Показник	Значення
Вік, роки	52 (46-58)
Тривалість хвороби, роки	5 (3-10)
Активні курці, кількість осіб (%)	100 (45,2%)
Індекс маси тіла, $\text{кг}/\text{м}^2$	29 (26,5-32,2)
Обвід талії, см	102±11
Офісний систолічний АТ, мм рт.ст.	149 (137-160)
Офісний діастолічний АТ, мм рт.ст.	95 (88-104)
Середньодобовий систолічний АТ, мм рт.ст.	140 (132-150)
Середньодобовий діастолічний АТ, мм рт.ст.	87 (82-94)
ШКФ за MDRD, $\text{мл}/\text{хв}$.	97 (83-109)
Глюкоза плазми венозної крові, $\text{ммоль}/\text{л}$	5,2 (4,9-5,9)
Загальний холестерин, $\text{ммоль}/\text{л}$	5,8±1,19
Холестерин низької щільності, $\text{ммоль}/\text{л}$	4,1±1,1
Сечова кислота, $\text{мкмоль}/\text{л}$	367 (309-428)
Кінцево-діастолічний розмір ЛШ, см	5,2±0,49
Фракція викиду ЛШ, %	69,6±6,1
ІММЛШ, $\text{г}/\text{м}^2$	129 (106-155)
Наявність гіпертрофії ЛШ за даними ехокардіоскопії, кількість осіб (%)	147 (66,5%)
Наявність діастолічної дисфункції ЛШ, кількість осіб (%)	110 (50%)
E/e' спокою	7,5 (6,4-9)
Глобальний поздовжній стрейн ЛШ, %	-16,1±2,2
Глобальний поздовжній систолічний стрейн ЛШ, с^{-1}	0,94 (0,88-1,03)
Глобальний поздовжній ранній діастолічний стрейн ЛШ, с^{-1}	0,92 (0,8-1,1)

РІСР був достовірно вищим у хворих на АГ порівняно з нормотензивними практично здоровими чоловіками ($p=0,0068$) (рис. 1 А). Його рівень у нормотензивних чоловіків становив 93,2 (64,7-133) нг/мл порівняно з 132,3 (81,3-216,8) нг/мл у гіпертензивних пацієнтів. Статистично значущих відмінностей за рівнем маркера між хворими з гіпертрофією ЛШ (129,4 (79,5-231,1) нг/мл) та

без неї (140,6 (90,7-209,4) нг/мл) виявлено не було (рис. 1 Б). Наявність діастолічної дисфункції ЛШ також не впливала на концентрацію РІСР. У чоловіків з нормальними параметрами діастолі ЛШ він становив 139,7 (85,2-223,4) нг/мл, а у хворих з порушеною діастолічною функцією – 125,5 (79,5-195) нг/мл ($p=0,59$).

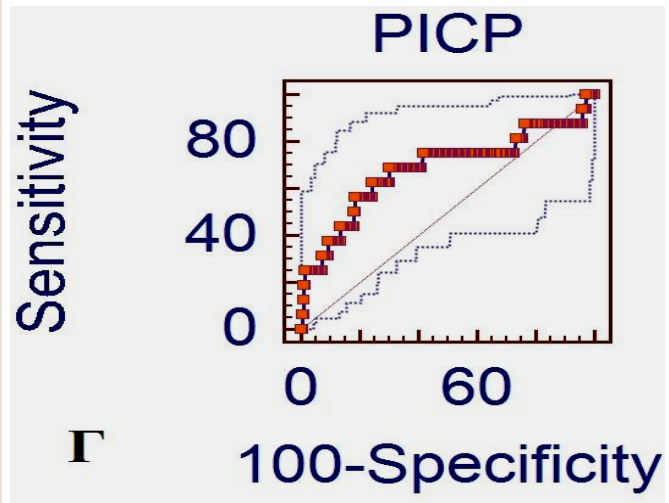
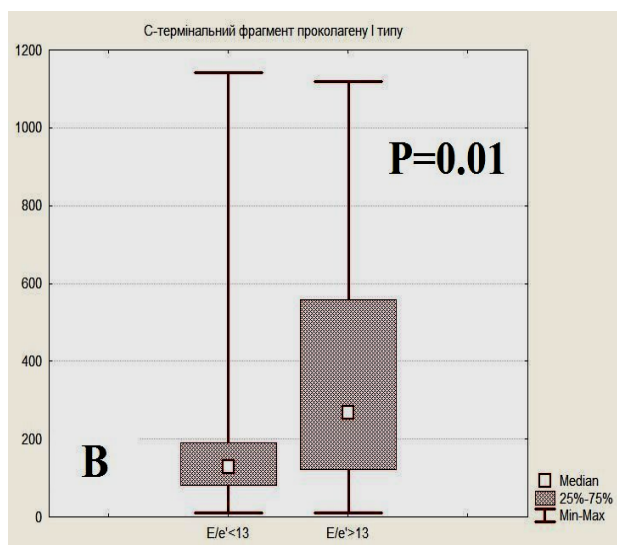
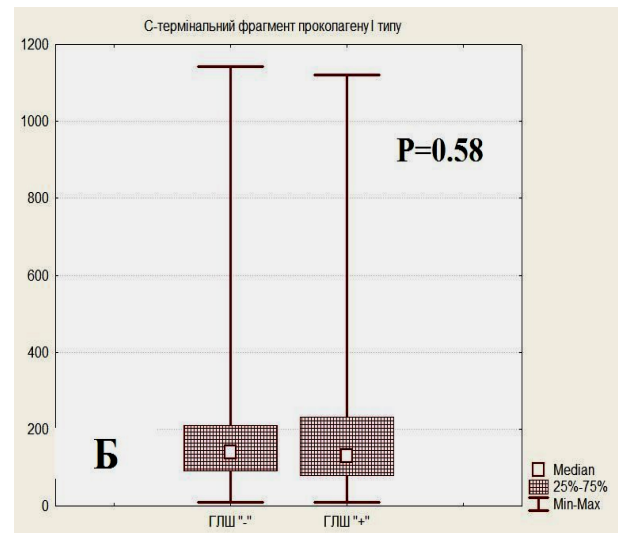
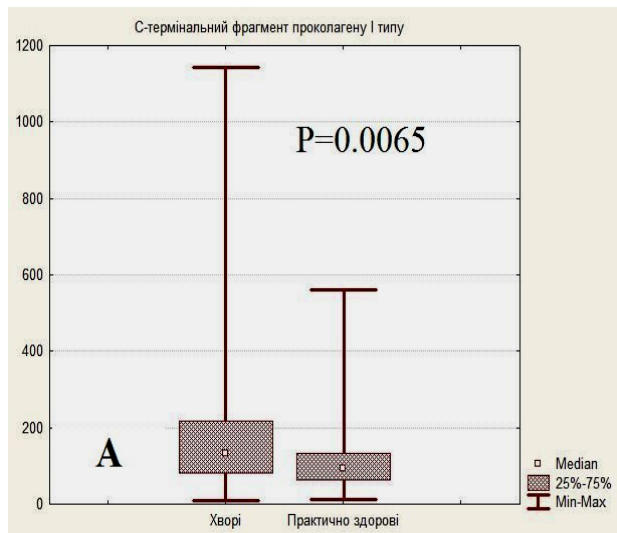


Рис.1. Плазмові концентрації РІСР у чоловіків з АГ та практично здорових чоловіків (А), у пацієнтів з гіпертрофією ЛШ та без неї (Б), у хворих з постнавантажувальним $E/e' \geq 13$ та $E/e' < 13$ (В). ROC-крива РІСР у якості предиктора прихованої ХСН (Г)

Навантажувальну пробу на тредмлі виконали 210 пацієнтів (95,4%). У решти хворих проба була неінформативною через неспроможність досягти 85% від максимальної за віком частоти серцевих скорочень. За результатами діастолічної стрес-ехокардіографії у 16 пацієнтів було

зафіксовано підвищення співвідношення $E/e' > 13$, що свідчило про наявність прихованої серцевої недостатності. Порівняльна характеристика цієї когорти та решти хворих представлена в таблиці 2.

Порівняльна характеристика хворих на АГ з нормальною та патологічною реакцією показника E/e' на фізичне навантаження

Показник	Хворі з E/e' < 13 після навантаження (n=194)	Хворі з E/e' ≥ 13 після навантаження (n=16)	P
Вік, роки	51 (46-57)	55 (51-60)	0,01
Тривалість хвороби, роки	5 (3-10)	10 (4-10)	0,11
Індекс маси тіла, кг/м ²	28,7 (26,5-32,1)	30,7 (28,6-32,6)	0,18
Обвід талії, см	102 (94-109)	106 (100-113)	0,16
Офісний систолічний АТ, мм рт.ст.	146 (136-159)	157 (143-165)	0,06
Офісний діастолічний АТ, мм рт.ст.	94 (88-103)	101 (91-110)	0,08
Середньодобовий систолічний АТ, мм рт.ст.	140 (132-149)	151 (137-162)	0,07
Середньодобовий діастолічний АТ, мм рт.ст.	87 (82-93)	90 (81-103)	0,41
ШКФ за MDRD, мл/хв.	98 (84-109)	82 (72-99)	0,01
КДР, см	5,2±0,48	5,4±0,6	0,15
ІММЛШ, г/м ²	127 (105-148)	165 (148-208)	0,00003
Фракція викиду ЛШ, %	70±6,7	64±7,6	0,001
E/e' спокою	7,5 (6,4-8,7)	9,9 (7,1-11,3)	0,007
МЕТ, од.	9,1 (7,1-10,5)	7,1 (5,8-10,1)	0,08
Глобальний поздовжній стрейн ЛШ, %	-16,3±2,14	-14,6±2,6	0,017
Глобальний поздовжній систолічний стрейн рейт ЛШ, с ⁻¹	0,94 (0,88-1,04)	0,88 (0,76-0,95)	0,01
Глобальний поздовжній ранній діастолічний стрейн рейт ЛШ, с ⁻¹	0,93 (0,83-1,14)	0,75 (0,49-0,82)	0,01
С-термінальний фрагмент проколагену I типу, нг/мл	128 (80,7-191,5)	267 (121,6-557,9)	0,01

Пацієнти з патологічним підвищенням тиску наповнення ЛШ були старшими за віком та мали ознаки більш вираженого ураження органів-мішеней. У них були вищими значення ІММЛШ та E/e' у стані спокою, а також зниженою ШКФ. Для хворих із значеннями постнавантажувального E/e' ≥ 13 було характерним зниження систолічних та діастолічних параметрів поздовжньої деформації (табл. 2). Рівень P1CP був у 2 рази вищим у чоловіків з ознаками прихованої ХСН за результатами діастолічного стрес-тесту (рис. 1 В). При проведенні кореляційного аналізу встановлено прямий зв'язок між P1CP та віком (r=0,15; p=0,017), а також показником E/e' після фізичного навантаження (r=0,13; p=0,04). За допомогою ROC-аналізу нами встановлено, що оптимальною точкою розподілу щодо виявлення прихованої ХСН є концентрація P1CP, що дорівнює 170,2 нг/мл (площа під кривою 0,68±0,08;

95% довірчий інтервал 0,61-0,74; чутливість 68,7%; специфічність 69,6%).

Патологічне підвищення тиску наповнення ЛШ при АГ є відображенням збільшеної жорсткості міокарда ЛШ, що зумовлено розвитком міокардіального фіброзу. Цей патологічний процес характеризується надлишковим синтезом колагену, переважно I типу, при незмінених темпах його деградації. Раніше нами було встановлено в експерименті на спонтанно гіпертензивних щурах лінії SHR, що питомий вміст колагену I типу в препаратах міокарда є вдвічі вищим порівняно з нормотензивними щурами [1]. Визначення продукту синтезу колагену I типу, а саме його С-термінального фрагмента, дозволяє проводити неінвазивну діагностику міокардіального фіброзу. P1CP відокремлюється від молекули проколагену під впливом ферменту протеїнази та вивільняється у кровотік у

стехіометричному співвідношенні 1:1. Маркер має пряму кореляцію з вмістом колагену у фрагментах міокарда хворих на АГ, отриманих за допомогою ендоміокардіальної біопсії [13]. У попередніх дослідженнях та в нашій роботі було встановлено, що при АГ рівень P1CP достовірно вищий, ніж у нормотензивних осіб [11]. При цьому наявність гіпертрофії ЛШ значно не впливає на значення маркера. Проте рівень P1CP зростає у пацієнтів з АГ та ознаками серцевої недостатності [10]. У дослідженні Martos P. et al. було встановлено, що P1CP має діагностичну цінність у виявленні ХСН зі збереженою фракцією викиду ЛШ [5]. Критична точка щодо діагнозу ХСН за даними ROC-аналізу в цій роботі становила 220 нг/мл. За даними нашого дослідження, P1CP у чоловіків з АГ є інформативним маркером вже на етапі доклінічної серцевої недостатності, коли ознаки ХСН виявляються лише на фоні фізичного навантаження.

Його визначення у пацієнтів з АГ може бути корисним у плані виокремлення когорти високого ризику розвитку ХСН. Перспективною такою є можливість динамічного моніторингу рівня P1CP на фоні антигіпертензивного лікування [7].

ВИСНОВКИ

1. У чоловіків з артеріальною гіпертензією реєструється достовірне збільшення рівня С-термінального фрагмента проколагену I типу порівняно з практично здоровими чоловіками.
2. Наявність ГЛШ у гіпертензивних чоловіків не впливає на плазмові концентрації С-термінального фрагмента проколагену I типу.
3. Підвищення рівня С-термінального фрагмента проколагену I типу вище 170,2 нг/мл має прогностичну цінність щодо виявлення хворих на АГ з ознаками прихованої серцевої недостатності.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Колесник М.Ю. Особенности экспрессии регуляторного белка тайтина и коллагена I типа в миокарде спонтанно гипертензивных крыс с экспериментальным сахарным диабетом / М.Ю. Колесник // Патология. – 2013. - № 2. – С.31-36.).
2. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / S.S. Lim, T. Vos, A.D. Flaxman [et al.] // Lancet. – 2012. – Vol. 380. – P.2224–2260.
3. Biochemical markers of myocardial remodeling in hypertensive heart disease / A. Gonzalez, B. Lopez, S. Ravassa [et al.] // Cardiovasc. Research. – 2009. – Vol. 81. – P. 509–518.
4. Circulating biomarkers of collagen metabolism in arterial hypertension: relevance of target organ damage / P. Morillas, J. Quiles, H. de Andrade [et al.] // J. Hypertens. – 2013. – Vol. 31, N 8. – P. 1611-1617.
5. Diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction: improved accuracy with the use of markers of collagen turnover / R. Martos, J. Baugh, M. Ledwidge [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2009. – Vol. 11, N 2. – P. 191-197.
6. Diastolic stress echocardiography: hemodynamic validation and clinical significance of estimation of ventricular filling pressure with exercise / M.I. Burgess, C. Jenkins, J.E. Sharman [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 47. – P. 1891–1900.
7. Effects of valsartan treatment on indicators of cardiovascular damage in newly diagnosed hypertensive

- patients: A prospective, twelve-month, open-label, pilot study / S. Carugo, G.B. Bolla, R. Famiani [et al.] // Current Therapeutic Research. – 2010. – Vol. 71, N 5. – P. 309-321.
8. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction / B.A. Borlaug, R.A. Nishimura, P. Sorajja [et al.] // Circ. Heart Fail. – 2010. – Vol. 3, N 5. – P. 588-595.
9. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data / P.M. Kearney, M. Whelton, K. Reynolds [et al.] // Lancet. – 2005. – Vol. 365. – P. 217–223.
10. Increased collagen type I synthesis in patients with heart failure of hypertensive origin. Relation to myocardial fibrosis / R. Querejeta, B. López, A. González [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol.110. – P. 1263-1268.
11. Myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in patients with hypertension: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA) / R. Müller-Brunotte, T. Kahan, B. López [et al.] // J. Hypertens. – 2007. – Vol. 25, N 9. – P.1958-1966.
12. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography / S.F. Nagueh, C.P Appleton, T.C. Gillebert [et al.] // Eur. J. Echocardiogr. – 2009. – Vol. 10. – P. 165–193.
13. Serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I is a marker of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease / R. Querejeta, N. Varo, B. López [et al.] // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P. 1729-1735.

REFERENCES

1. Kolesnyk MY. [The expression of regulatory protein titin and collagen I in myocardium of spontaneous

- hypertensive rats with experimental diabetes mellitus]. Patologiya. 2013;3:31-6. Ukrainian.

2. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2224–60.
3. González A, López B, Ravassa S, Beaumont J, Arias T, Hermida N et al. Biochemical markers of myocardial remodeling in hypertensive heart disease. *Cardiovasc Research*. 2009;81:509–18.
4. Morillas P, Quiles J, de Andrade H, Castillo J, Tarazón E, Roselló E, et al. Circulating biomarkers of collagen metabolism in arterial hypertension: relevance of target organ damage. *J Hypertens*. 2013;31(8):1611-17.
5. Martos R, Baugh J, Ledwidge M, O'Loughlin C, Murphy NF, Conlon C et al. Diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction: improved accuracy with the use of markers of collagen turnover. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(2):191-7.
6. Burgess MI, Jenkins C, Sharman JE, Marwick TH. Diastolic stress echocardiography: hemodynamic validation and clinical significance of estimation of ventricular filling pressure with exercise. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1891–900.
7. Carugo S, Bolla GB, Parniani R, Caimi B, Rossetti G, Brasca F et al. Effects of valsartan treatment on indicators of cardiovascular damage in newly diagnosed hypertensive patients: A prospective, twelve-month, open-label, pilot study. *Current Therapeutic Research*. 2010;71(5):309-21.
8. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, Lam CS, Redfield MM. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2010;3(5):588-95.
9. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365(9455):217-23.
10. Querejeta R, López B, González A, Sánchez E, Larman M, Ubago JL et al. Increased collagen type I synthesis in patients with heart failure of hypertensive origin: relation to myocardial fibrosis. *Circulation*. 2004;110(10):1263-8.
11. Müller-Brunotte R, Kahan T, López B, Edner M, González A, Díez J et al. Myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in patients with hypertension: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA). *J Hypertens*. 2007;25(9):1958-66.
12. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(2):107-33.
13. Querejeta R, Varo N, López B, Larman M, Arriñano E, Etayo JC et al. Serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I is a marker of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Circulation*. 2000;101:1729-35.

Стаття надійшла до редакції
26.11.2014



УДК 616.34-007.272-089.168:615.246.6

*Л.В. Новицька-Усенко*¹,
*С.Г. Дьомін*²

МЕДИКАМЕНТОЗНА КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ МОТОРИКИ КИШОК В ІНТЕНСИВНІЙ ТЕРАПІЇ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ ХІРУРГІЧНИХ ХВОРИХ

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»¹,
вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна
КЗ «Дніпропетровська міська клінічна лікарня № 6» ДОР²*

Дніпропетровськ, 49000, Україна

SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»¹

Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine

MI «Dnipropetrovsk city clinical hospital N 6» of Dnipropetrovsk Regional Council²

Dnipropetrovsk, 49000, Ukraine

e-mail: serg_dyomin@mail.ru

Ключові слова: *післяопераційний парез кишечника, L-аргінін, гемодинаміка, запалення*
Key words: *postoperative intestinal ileus, L-arginine, circulatory dynamics, inflammation*