

А.Л. ФІЛПЮК, О.М. РАДЧЕНКО

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ МІЖ ТИПОМ АДАПТАЦІЙНОЇ РЕАКЦІЇ ТА ПЕРЕБІГОМ ХРОНІЧНОЇ ІХС

Изучены взаимосвязи между типом адаптационных реакций и течением хронической ИБС. Стресс-реакция является предиктором неблагоприятного прогноза течения ИБС. Она ассоциируется с III ФК хронической сердечной недостаточности (СН) и протромботическими нарушениями коагуляционного гемостаза, что подтверждается достоверной отрицательной корреляционной зависимостью адаптационного индекса и ФК СН, фибриногеном, растворимым фибрин-мономерным комплексом (РФМК), D-димером. Гиперкоагуляция по высокому уровню РФМК ассоциировалась с реакцией стресса у 95% больных.

Ключевые слова: адаптационные реакции, стресс, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, фибрин-мономеры.

ВСТУП

Ішемічна хвороба серця (ІХС) залишається важливою медико-соціальною проблемою, що зумовлено її поширеністю та високими показниками смертності. Високий рівень смертності та втрати працездатності хворих вимагають пошуку прогностичних критеріїв перебігу ІХС. З метою прогнозування загального стану хворого, ступеня важкості хвороби та її перебігу, ймовірності виникнення ускладнень запропоновано визначати тип загальної неспецифічної адаптаційної реакції, що є простим та інформативним [1].

Загальні неспецифічні адаптаційні реакції (АР) забезпечуються регулюючими системами (нервова, ендокринна, імунна, гемостаз) та органами-мішенями - легенями, серцем, судинами, печінкою, нирками. Сприятливі АР (спокійна та підвищена активація) свідчать про збалансованість процесів зсідання крові та запалення, регуляторних систем та ефекторних органів [1]. У хворих із несприятливими типами АР (стрес, переактивація, неповноцінна адаптація) внутрішня патологія перебігає важче або з розвитком ускладнень [1, 2, 3, 4]. Провідною ланкою патогенезу хвороб серця вважається стрес-реакція, при якій спостерігається активація адренергічних впливів на серце, дисфункція ендотелію судин, розвиток запалення, посилення зсідання крові та тромбоз судин [1, 2]. Проте, прогностична цінність загальних неспецифічних АР у хворих на ІХС вивчені недостатньо.

Мета роботи: оцінити взаємозв'язки між типом АР і перебігом хронічної ІХС для виявлення можливих предикторів розвитку гострих серцево-судинних ускладнень, оцінити стан гемостазу за умов різних типів АР.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Під амбулаторним спостереженням знаходився 121 чоловік віком 36-78 років (медіана віку 59 років) з хронічною ІХС: стабільна стенокардія I-III функціонального класу (ФК) (n=49), післяінфарктний кардіосклероз (n=52) та після аортокоронарного шунтування (АКШ) чи стентування (n=20). Перебіг ІХС був ускладнений розвитком хронічної серцевої недостатності (СН) I-III ФК за Нью-Йоркською асоціацією серця (НУНА). Діагноз встановлювався на основі клініко-лабораторного обстеження, даних ЕКГ, ехокардіографії, велоергометрії, коронарографії.

Рівень загального холестерину (ХС), холестерину ліпопротеїнів високої густини (ХС-ЛПВГ), тригліцеридів (ТГ) визначали спектрофотометрично-ферментативним методом реактивами фірми „Pointe Scientific” (США), а холестерину ліпопротеїнів низької густини (ХС-ЛПНГ) – розрахунковим методом за W.T. Friedewald et al. (1972). Тромбоцитарна ланка гемостазу оцінювалась за кількістю тромбоцитів у периферійній крові та їх агрегаційною активністю (ААТ) з АДФ (А.С. Шитикова, 1984). Коагуляційний гемостаз вивчали за концентрацією фібриногену гравіметричним методом за Р.А. Рутберг (1961), розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК) ортофенантроліновим тестом (“Технологія-Стандарт”, Росія) [5], D-димера

імуноферментним методом (TECHNOZYM D-dimer ELISA, Австрія) [6], за етаноловим тестом (ЕТ), протромбіновим індексом (ПІ) [5].

Тип АР визначали за вмістом лімфоцитів периферійної крові та індексом адаптації, що є співвідношенням вмісту лімфоцитів та сегментоядерних нейтрофілів [1, 7]. При стрес-реакції індекс адаптації не перевищує 0,30; при реакції орієнтування становить 0,31-0,50; при реакції спокійної активації – 0,51-0,70; при реакції підвищеної активації – 0,71-0,90; при реакції переактивації – перевищує 0,90. Неповноцінна активація розвивається у хворих, рівень лейкоцитів периферійної крові яких становить менше 4×10^9 /л [1].

Опрацювання результатів проводили, використовуючи пакет програм “Statistica for Windows 5.0” (Statsoft, USA). Параметричні показники порівнювали за допомогою U-критерію Манн-Вітні та подавали як медіану (мінімум-максимум) [нижній-верхній квантилі]. Зв’язок між якісними характеристиками визначали за критерієм Фішера, а корелятивні зв’язки – за критерієм τ Кендалла. Вплив прогностичних чинників на розвиток гострих серцево-судинних ускладнень оцінювали шляхом побудови кривих виживання (Каплана-Майєра) з визначенням істотної різниці між групами за допомогою F-критерію Кокса та тесту Гехана-Вілкоксона.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Після комплексного клінічного обстеження пацієнти були під наглядом впродовж 3 років. Кінцевою точкою спостереження була реєстрація гострих серцево-судинних ускладнень: гострий коронарний синдром, інсульт, периферійний тромбоз. Виявилось, що ускладнений перебіг ІХС спостерігався в 20 (16,5%) осіб, а в 101 (83,5%) пацієнта гострих серцево-судинних ускладнень не виявляли. Статистично достовірних відмінностей за віком та клінічними характеристиками (стабільна стенокардія, Q-інфаркт міокарда в анамнезі, АКШ, стентування/ангіопластика коронарних артерій, СН II-III ФК, порушення ритму і провідності, артеріальна гіпертензія II-III стадій, ожиріння, цукровий діабет 2-го типу) між хворими з гострими серцево-судинними ускладненнями та без них виявлено не було.

Серед хворих на хронічну ІХС реакція стресу виявлена у 21 (17%), орієнтування – у 38 (32%), спокійної та підвищеної активації – у 50 (41%), переактивації – у 12 (10%) пацієнтів. Неповноцінна адаптація взагалі не спостерігалася серед обстежених осіб. Порівняльна клінічна характеристика хворих на ІХС залежно від типу АР приведена в табл. 1.

Таблиця 1. Клінічна характеристика хворих на ІХС при різних типах АР, % (n)

Характеристика	Стрес	Орієнтування	Спокійна і підвищена активація	Переактивація
Стабільна стенокардія	43 (9)	40 (15)	44 (22)	25 (3)
Q-ІМ в анамнезі	33 (7)	47 (18)	40 (20)	58 (7)
АКШ, ангіопластика/стентування	24 (5)	13 (5)	16 (8)	17 (2)
Усього	100 (21)	100 (38)	100 (50)	100 (12)
СН III ФК за NYHA	43 (9) ¹	24 (9) ²	8 (4) ^{1 2}	25 (3)

Примітки:

1. Розбіжність істотна між групами зі стресом і спокійною та підвищеною активацією ($p=0,001$).
2. Розбіжність погранична між групами із орієнтуванням і спокійною та підвищеною активацією ($p=0,06$).

У хворих на ІХС з несприятливими реакціями (дистрес-реакції: стрес та переактивація) істотно частіше виявляли хронічну СН III ФК за NYHA, ніж за умов виявлення сприятливих АР (еустрес-реакції: спокійна та підвищена активація) (табл. 1). При реакції стресу III ФК хронічної СН виявляли у 9 (43%) хворих, при реакції орієнтування – у 9 (24%), при реакції спокійної та

підвищеної активації – у 4 (8%), при реакції переактивації – у 3 (25%) осіб (різниця істотна між хворими з реакцією стресу стосовно пацієнтів з реакціями спокійної та підвищеної активації, $p=0,007$). Це співпадає з раніше проведеними дослідженнями [1], згідно яким у пацієнтів з ІХС (нестабільною та стабільною стенокардією) хронічна СН ІА-ІБ стадії часто зустрічається при стрес-реакції та рідко за умов реакцій активації.

Важливо, що хронічна ІХС на фоні еустрес-реакцій (спокійна та підвищена активація) перебігала майже без розвитку гострих серцево-судинних ускладнень (15%), тоді як у хворих із дистрес-реакціями ІХС найчастіше перебігала із гострими серцево-судинними ускладненнями (60%) (табл. 2).

Таблиця 2. Частота виявлення різних типів АР у хворих з гострими серцево-судинними ускладненнями та без ускладнень

Типи АР	Хворі з гострими ускладненнями, % (n)	Хворі без гострих ускладнень, % (n)
Стрес	50 (10) ¹	11 (11) ¹
Орієнтування	25 (5)	33 (33)
Спокійна і підвищена активація	15 (3) ²	47 (47) ²
Переактивація	10 (2)	10 (10)
Усього	100 (20)	100 (101)

Примітки:

1. Розбіжність між групами істотна ($p=0,0002$).

2. Розбіжність між групами істотна ($p=0,01$).

Визначені основні несприятливі прогностичні чинники щодо виживання пацієнтів з хронічною ІХС впродовж 3 років спостереження, до яких відносяться хронічна СН ІІІ ФК, збільшення кінцево-діастолічного розміру лівого шлуночка (КДР ЛШ) ≥ 6 см, зростання рівнів фібриногену >4 г/л, РФМК ≥ 4 мг/дл, D-димеру ≥ 120 нг/мл, зменшення рівнів загального ХС $<5,2$ ммоль/л та ХС-ЛПВГ <1 ммоль/л (табл. 3).

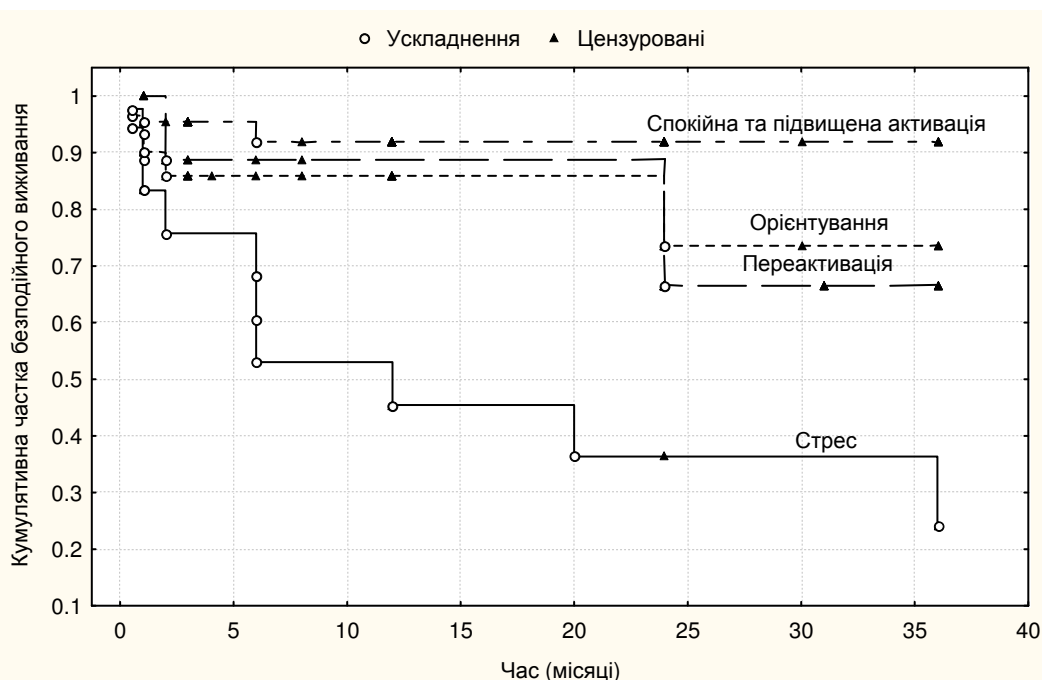
Таблиця 3. Предиктори виживання хворих на хронічну ІХС

Предиктори	Частка виживання	Предиктори	Частка виживання	F-критерій Кокса	Тест Гехана–Вілкоксона
СН ІІІ ФК	63,1 %	СН І-ІІ ФК	78,5 %	$p=0,05$	$p=0,06$
КДР ЛШ ≥ 6 см	55,8 %	КДР ЛШ $<6,0$ см	86,7 %	$p=0,001$	$p=0,02$
Фібриноген >4 г/л	61,5 %	Фібриноген ≤ 4 г/л	80,3 %	$p=0,02$	$p=0,056$
РФМК ≥ 4 мг/дл	55,6 %	РФМК <4 мг/дл	100 %	-	$p=0,0001$
D-димер ≥ 120 нг/мл	23,3 %	D-димер <120 нг/мл	58,8 %	$p=0,01$	$p=0,05$
ХС $<5,2$ ммоль/л	53,7 %	ХС $\geq 6,2$ ммоль/л	96,7 %	$p=0,09$	$p=0,007$
ХС-ЛПВГ $<1,0$ моль/л	51,4 %	ХС-ЛПВГ $\geq 1,0$ ммоль/л	86,8 %	$p=0,037$	$p=0,05$

Важливо, що тип адаптаційної реакції впливав на виживання хворих на хронічну ІХС. Аналізуючи взаємозв'язки між різними типами АР та виникненням гострих серцево-судинних ускладнень, найгірший прогноз ми спостерігали в пацієнтів з АР стресу, тоді як найкращий – за умов еустрес-реакцій. Так, в хворих з реакцією стресу кумулятивна частка безподійного життя

склала 35,5%, орієнтування – 68,4%, переактивації – 63%, спокійної та підвищеної активації – 90,7%. Розбіжність істотна між хворими з АР стресу та орієнтування (F-критерій Кокса, $p=0,01$), АР стресу та спокійною і підвищеною активацією (F-критерій Кокса, $p=0,003$) (рис. 1).

Рис. 1. Вживання хворих на хронічну ІХС залежно від типу адаптаційних реакцій



Водночас встановлені негативні істотні кореляційні зв'язки між адаптаційним індексом з одного боку та ФК СН ($\tau=-0,163$; $p=0,008$), КДР ЛШ ($\tau=-0,153$; $p=0,01$), фібриногеном ($\tau=-0,155$; $p<0,05$), РФМК ($\tau=-0,301$; $p<0,0001$), D-димером ($\tau=-0,201$; $p<0,05$). Отже, зменшення індексу адаптації та наближення його до стрес-реакції чи поглиблення стресу буде супроводжуватись зростанням ФК СН, збільшенням дилатації лівого шлуночка та схильністю до тромбоутворення.

Згідно літературних даних, стрес супроводжується гіперкоагуляцією, а саме активацією тромбоцитів, зростанням кількості фактора Віллебранда, фібриногену, VII фактора зсідання крові, пригніченням фібринолізу [8, 9, 10].

У нашому дослідженні стрес-реакція також характеризувалась ознаками гіперкоагуляції за підвищеним рівнем РФМК, фібриногену, D-димеру (табл. 4).

Таблиця 4. Показники гемостазу в хворих на ІХС при різних типах адаптаційних реакцій

Показники гемостазу, одиниці	Типи адаптаційних реакцій			
	Стрес	Орієнтування	Спокійна і підвищена активація	Переактивація
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	237,0 (97,5-408,4) [169,5-285,0]	239,5(151,0-345,0) [197,5-270,5]	229,0(148,0-340,0) [212,0-278,0]	214,2(180,0-260,0) [200,0-230,0]
ААТ, сек	16,4 (11,0-22,0) [11,0-18,0]	12,9 (7,0-19,8) [10,0-17,2]	12,4 (7,2-19,6) [11,0-16,2]	15,4 (12,4-18,2) [12,6-18,1]
ААТ, сек (аспірин)	18,0 (10,6-32,0) [11,2-22,5]	16,0 (7,6-22,4) [10,4-19,6]	16,0 (8,2-28,0) [12,0-20,0]	13,6 (10,4-18,4) [13,4-16,0]
Фібриноген, г/л	4,2 (3,0-6,6) * [3,5-5,0]	4,0 (2,4-6,6) [3,5-4,5]	3,5 (2,5-6,1) * [3,0-4,2]	3,9 (2,8-6,0) [3,5-4,2]
РФМК, мг/дл	10,5 (3,4-19,0) ^{1 2 3} [6,0-15,0]	4,0 (3,3-26,0) ¹ [3,4-5,0]	3,4 (3,0-17,0) ² [3,4-4,0]	4,0 (3,4-12,0) ³ [3,4-5,5]
D-димер, нг/мл	212,0 (30,0-320,0) [70,0-250,0] *	52,0 (15,0-505,0) [30,0-85,0]	30,0 (7,0-212,0) [20,0-77,5] *	90,9 (20,0-505,0) [45,0-237,5]
ЕТ, ум.од.	0 (0-2) [0-1]	0,5 (0-3) [0-1]	0,5 (0-2) [0-1]	0,5 (0-2) [0-1]
ПІ, %	89,0 (73,0-100,0) [83,0-94,0]	99,0 (68,0-110,0) [94,5-100,5]	97,0 (71,0-108,0) [91,5-100,0]	95,0 (60,0-101,0) [76,0-99,0]

Примітки: * - $p<0,05$; ^{1 2 3} - $p<0,0001$.

Ми встановили, що у хворих зі стрес-реакцією концентрація РФМК була найвищою (медіана 10,5 мг/дл) та істотно вищою порівняно з пацієнтами з іншими типами АР. Також в таких хворих істотно вищою була концентрація фібриногену та D-димеру відносно хворих з реакціями еустресу, що свідчить про розвиток гіперкоагуляції у хворих на ІХС з реакцією стресу (табл. 4).

За умов реакції стресу гіперкоагуляцію за високим рівнем РФМК (понад 4 мг/дл) виявляли у 20 (95%) хворих, при реакції орієнтування – у 23 (60%), при реакції переактивації – у 5 (42%), при реакції спокійної та підвищеної активації – у 17 (34%) осіб (різниця істотна між хворими з реакцією стресу стосовно пацієнтів з іншими типами АР, $p < 0,05$).

На відміну від коагуляційної ланки гемостазу, взаємозв'язку між типом АР та розладами тромбоцитарної ланки (кількість тромбоцитів та їх агрегаційна активність) виявлено не було.

За даними літератури, параметри ліпідного обміну та тип АР пов'язані між собою [11]. Дослідженнями нашої кафедри встановлено, що гіпохолестеринемія у хворих на гострий інфаркт міокарда супроводжується перевагою несприятливих типів адаптаційних реакцій. У той же час, у хворих на хронічні форми ІХС під час аналізу взаємозв'язків показників ліпідного обміну (загальний ХС, ХС-ЛПВГ, ХС-ЛПНГ, ТГ) з адаптаційним індексом ми не виявили істотної кореляційної залежності між ними. Однак, у хворих з реакцією стресу порівняно з пацієнтами із еустрес-реакціями були нижчими значення загального ХС крові ($p = 0,06$) та істотно нижча концентрація ХС-ЛПВГ ($p = 0,006$), тобто, появляється тенденція до гіпохолестеринемії, яка є прогностично несприятливим фактором перебігу будь-якої патології, у тому числі ІХС.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на хронічну ІХС дистрес-реакції є предиктором несприятливого прогнозу перебігу хвороби: у 60% пацієнтів вони асоціюються з розвитком гострих серцево-судинних ускладнень. Реакції спокійної та підвищеної активації можна вважати найбільш сприятливими для перебігу хронічної ІХС.

2. У хворих на хронічну ІХС стрес-реакція асоціюється з протромботичними розладами коагуляційної ланки гемостазу за підвищеною концентрацією фібриногену, РФМК, D-димеру. Гіперкоагуляція (за високою концентрацією РФМК) асоціювалась з реакцією стресу у 95% хворих. Тромбоцитарна ланка гемостазу не залежала від типу сформованої АР.

3. У 68% хворих на ІХС, ускладнену хронічною СН ІІІ ФК виявляються дистрес-реакції, сприятливі типи визначаються лише у 8%. Зменшення індексу адаптації, що свідчить про наближення його до стрес-реакції чи поглиблення стресу, буде супроводжуватись зростанням ФК СН, збільшенням дилатації лівого шлуночка та схильністю до гіперкоагуляції, що підтверджується істотним негативним кореляційним зв'язком адаптаційного індексу з вищим ФК СН та більшим кінцево-дастолічним розміром лівого шлуночка.

ЛІТЕРАТУРА

1. Радченко О. М. Адаптаційні реакції в клініці внутрішніх хвороб / О. М. Радченко. – Львів : Ліга-Прес, 2004. – 230 с.
2. Research on Psychoneuroimmunology: Does Stress Influence Immunity and Cause Coronary Artery Disease? / R. C. Ho, L. F. Neo, A. N. Chua [et al.] // *Ann. Acad. Med. Singapore*. – 2010. – Vol. 39, № 3. – P. 191-196.
3. Hormone changes as indicators of stress in the development and course of myocardial infarct / O. Titlbach, P. Feyer, H. Marek, K. Kellner // *Z. Gesamte Inn. Med.* – 1989. – Vol. 44, № 3. – P. 82-87.
4. A systematic review of the effects of acute psychological stress and physical activity on haemorrhology, coagulation, fibrinolysis and platelet reactivity: Implications for the pathogenesis of acute coronary syndromes / G. Thrall, D. Lane, D. Carroll, G. Y. Lip // *Thromb. Res.* – 2007. – Vol. 120, № 6. – P. 819-847.
5. Баркаган З. С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З. С. Баркаган, А. П. Момот – М. : Ньюдиамед, 2001. – 296 с.
6. Nieuwenhuizen W. A reference material for harmonization of D-Dimer assays; SSC Communication / W. Nieuwenhuizen // *Thromb. Haemostas.* – 1997. – Vol. 77. – P. 1031-1033.
7. Гаркави Л. Х. Антистрессорные реакции и активационная терапия / Л. Х. Гаркави, Е. Б. Квакина, Т. С. Кузьменко – М. : Имедис, 1998. – 654 с.
8. Effects of psychological stress and psychiatric disorders on blood coagulation and fibrinolysis: a behavioural pathway to coronary artery disease? / R. Kanel, P. J. Mills, C. Fainman, J. E. Dimsdale // *Psychosom. Med.* – 2001. – Vol. 63. – P. 531-544.
9. Brydon L. Platelets, coronary heart disease, and stress / L. Brydon, K. Magid, A. Steptoe // *Brain. Behav. Immun.* – 2006. – Vol. 20, № 2. – P. 113-119.
10. Loneliness and neuroendocrine, cardiovascular, and inflammatory stress responses in middle-aged men and women / A. Steptoe, N. Owen, S. R. Kunz-Ebrecht, L. Brydon // *Psychoneuroendocrinology*. – 2004. – Vol. 29, № 5. – P. 593-611.
11. Радченко О. М. Характеристика гіпохолестеролемії за рівнем тривоги / О. М. Радченко // Гіпохолестеролемія та внутрішні хвороби / за ред. М. В. Панчишин, Ю. М. Панчишин. – Львів : Ліга-Прес, 2008. – С. 305-307.

A.L. FILIPYUK, O.M. RADCHENKO

CORRELATIONS BETWEEN THE TYPE OF ADAPTATIONAL REACTION AND THE CLINICAL COURSE OF CHRONIC ISCHEMIC HEART DISEASE

It was studied correlations between the type of adaptational reactions and the clinical course of chronic ischemic heart disease. Stress-reaction is a predictor of an unfavorable ischemic heart disease course. It was associated with functional class III chronic heart failure and prothrombotic disorders of coagulation haemostasis that was confirmed by a substantial negative correlation between the adaptation index and functional class heart failure, fibrinogen, soluble fibrin monomer complex (SFMC), D-dimer. Hypercoagulation (by increased SFMC levels) was associated with stress-reaction in 95% of patients.

Key words: adaptation reactions, stress, ischemic heart disease, chronic heart failure, fibrin-monomers.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Дата поступлення: 10.12.2010 р.