

УДК 616.12-005.4 + 616.12-008.331.1]: 616.124.2: 616.155.1 - 037

М.Ю. Коломоєць¹,**К.О. Міхалєв²,****О.Г. Ушенко³,****Т.Я. Чурсіна²**¹ Державна наукова установа
«Науково-практичний центр клінічної
та профілактичної медицини» Держав-
ного управління справами, м. Київ² Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці³ Чернівецький національний універси-
тет ім. Ю. Федьковича

ПОКАЗНИКИ ВИЖИВАННЯ ТА ОПТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ЕРИТРОЦИТІВ ЗА РІЗНИХ ПАТЕРНІВ РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ТА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

Ключові слова: артеріальна
гіпертензія, ішемічна хвороба
серця, виживання, лівий шлуночок,
еритроцит.

Резюме. У роботі наведені результати обстеження 35 хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця. Були проведені клінічне, пара клінічні, а також ехокардіографічні обстеження, визначення показників виживання за Seattle Heart Failure Model, оптичних властивостей еритроцитарної суспензії. Досліджувану когорту хворих було стратифіковано на патерни ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ). Встановлено, що зростання анізотропії еритроцитарної суспензії у континуумі патернів ремоделювання корелює з погіршенням структурно-функціонального стану міокарда ЛШ та асоціюється з несприятливим прогнозом.

Вступ

Ремоделювання серця, у т.ч. лівого шлуночка (ЛШ), є самодостатнім патофізіологічним процесом, який призводить до прогресування серцевої недостатності (СН) незалежно від нейрогуморального статусу [3]. Різноманітність патернів ремоделювання ЛШ пояснюється складною ієрархією структурно-функціональних рівнів його організації: від трактування як «гідродинамічної системи входу-виходу» на рівні цілісного організму до генетично детермінованої сітки молекулярних взаємозв'язків (геноміка, протеоміка, ліпідоміка) у клітинах та екстрацелюлярному матриксі.

Даний підхід базується на множинності патофізіологічних чинників, які беруть участь у процесі ремоделювання, у т.ч. некардіоміоцитарних (концепція «поліклітинної тканинної помпи») [4].

Усі ці численні чинники, згідно із сучасною парадигмою розвитку та прогресування СН, можуть виступати як «модифікатори синдрому», визначаючи його індивідуальний перебіг та прогноз: артеріальна гіпертензія (АГ), ступінь атеросклеротичного процесу, ендотеліальної дисфункції, метаболічних порушень тощо [11].

На сьогоднішній день однією з найбільш доступних моделей для індивідуалізованого визначення прогнозу СН є Seattle Heart Failure Model (SHFM), яка шляхом врахування низки клінічних, лабораторних та інструментальних параметрів дозволяє визначити 1-, 2- та 5-річне виживання,

у т.ч. на тлі проведення лікування [16]. У дану модель, власне, закладена концепція серцево-судинного континууму, проте вона недостатньо враховує всю складність процесу прогресування та гетерогенність прогнозу СН, особливо за умови збереженої ФВ ЛШ, тобто потребує подальшого вдосконалення та доповнення іншими, прогностично високо значущими параметрами.

Вролі потенційного «модифікатора» синдрому СН, з огляду на дані досліджень останніх років, можуть виступати порушення функціональних властивостей еритроцитів як форменого елемента інтегративного середовища – крові [5, 13, 14]. У сучасній літературі недостатньо даних щодо позиціонування функціональних властивостей еритроцитів в інтегральному аспекті як можливих предикторів стану міокарда і прогнозу при його ремоделюванні, що частково пов'язано з методологічними складнощами.

Одним із шляхів вивчення таких взаємодій є біофізичний підхід до крові та її компонентів як оптично неоднорідних середовищ із застосуванням відповідних методів дослідження.

З оптичної точки зору будова будь-якої біологічної тканини, у т.ч. крові як різновиду сполучної, описується двокомпонентною аморфно-кристалічною структурою. Кристалічний компонент позаклітинного матриксу є архітектонічною сіткою коаксіальних циліндричних фібрилярних білкових молекул, які володіють властивостями одноосних анізотропних двопр-

менезаломлювальних кристалів. Таким чином, біологічна тканина має оптично ізо- та анізотропні компоненти [7, 8].

Функціональні властивості еритроцитів визначаються складною молекулярною організацією, яка включає велику кількість (близько 900) та різноманіття білкових структур, у т.ч. фібрилярних [10]. Ці властивості визначають здатність еритроцита до перетворення параметрів лазерного випромінювання шляхом виникнення еліптично поляризованих лазерних хвиль та можливість аналізу поляризаційної неоднорідності зображень мазків еритроцитарної суспензії за допомогою лазерної поляриметрії [9, 15].

Враховуючи зазначене вище, можна припустити, що зміни оптичних властивостей еритроцитів на етапах серцево-судинного континууму є потенційним додатковим, прогностично значущим «модифікатором» синдрому СН, і їх вивчення є важливим з точки зору інтегративного підходу до розуміння процесу ремоделювання міокарда.

Мета дослідження

Вивчити взаємозв'язки показників виживання, функціонального стану міокарда ЛШ та оптичних властивостей еритроцитів за різних патернів ремоделювання ЛШ у хворих на АГ та ішемічну хворобу серця (ІХС).

Матеріал і методи

В аналітичному одномоментному дослідженні взяли участь 35 пацієнтів чоловічої статі з АГ (есенційною), ІХС та різними стадіями СН. Верифікація АГ, її ступеня та стадії, клінічних форм ІХС (стабільна стенокардія напруження II-III функціонального класу (ФК), дифузний та постінфарктний кардіосклероз), стадії СН та її ФК здійснювалися згідно з чинними рекомендаціями та стандартами [1, 3, 6]. Середній вік хворих становив 60 (54-66) років, стаж АГ – 10 (3-21) років. Обстежуваними підписаний формуляр інформованої згоди участі в дослідженні.

Усім пацієнтам проведено комплексне обстеження, у т.ч. антропометрія (зріст, маса та площа поверхні тіла (ППТ) за формулою Du Bois) [2] та параклінічні лабораторні дослідження.

Ехокардіографічне дослідження виконували на ультразвуковому сканері Philips EnVisor (США) за стандартними методиками з аналізом розмірів порожнин серця (у т.ч. об'єму лівого передсердя, індексованого за ППТ (ОЛП, мл/м²), кардіогемодинаміки (фракція викиду (ФВ) ЛШ, %), розрахунком маси міокарда ЛШ (ММЛШ) з індексацією за ППТ (ММЛШ/ППТ, г/м²), проведенням імпульснохвильової та

тканинної імпульснохвильової доплерографії. Доплерографічно вивчалися параметри трансмітрального потоку, зокрема швидкість раннього діастолічного наповнення (E , см/с) та показники кінетики фіброзного кільця мітрального клапана, у т.ч. ранні діастолічні швидкості септального ($e_{\text{септ}}$, см/с), латерального відділів ($e_{\text{лат}}$, см/с) та їх середнє значення ($e_{\text{септ}}$, см/с); тривалість систолічної хвилі s ($s_{\text{септ}}$, $s_{\text{лат}}$ відповідно, мс), час ізоводемичного розслаблення (IVRT_{септ}, IVRT_{лат} відповідно, мс). Розраховували відношення E до e : $E/e_{\text{септ}}$, $E/e_{\text{лат}}$ та $E/e_{\text{септ}}$ відповідно.

Верифікацію діастолічної дисфункції (ДД) та визначення факту підвищення кінцевого діастолічного тиску наповнення (КДТН) ЛШ проводили згідно з рекомендаціями [2, 12].

Досліджувану когорту пацієнтів було стратифіковано на 4 патерни ремоделювання ЛШ: патерн 1 (P_1) – синусовий ритм, діастолічна функція ЛШ не порушена ($n = 8$ (22,9%), патерн 2 (P_2) – синусовий ритм, ДД ЛШ, КДТН ЛШ не підвищений ($n = 11$ (31,4%), патерн 3 (P_3) – синусовий ритм, ДД ЛШ, КДТН ЛШ підвищений ($n = 5$ (14,3%) та патерн 4 (P_4) – хворі з постійною формою фібриляції передсердь (ФП), ДД ЛШ, підвищеним КДТН ЛШ ($n = 11$ (31,4%).

Параметри прогнозу (рівні 1-, 2- та 5-річних виживання, смертності; середня очікувана тривалість життя) розраховувалися за Seattle Heart Failure Model (SHFM) на основі таких показників, як: вік, маса тіла, ФК СН, величина систолічного артеріального тиску, наявність ІХС, показники розгорнутого загального аналізу крові (рівні гемоглобіну та лімфоцитів), загального холестеролу, сечової кислоти та натрію плазми крові, ФВ ЛШ [16].

У дослідження не включалися пацієнти з ознаками анемічного синдрому та III стадії СН.

Дослідження оптичного двопримене заломлення мазків відмитої еритроцитарної суспензії здійснювалося при традиційному розташуванні лазерного поляриметра (рис.) на кафедрі оптики і спектроскопії Чернівецького національного університету ім. Ю. Федьковича (зав. – проф. О.Г. Ушенко) [17].

Опромінення мазків еритроцитарної суспензії проводилося колімованим пучком ($d = 10^4$ мкм) He-Cd лазера ($\lambda = 0,441$ мкм). За допомогою поляризаційного освітлювача (чвертьхвильові пластини 3, 5 і поляризатор 4) формувалися різні стани поляризації освітлювального пучка. Поляризаційні зображення мазка еритроцитарної суспензії (6) проектувалися за допомогою мікрооб'єктива (7) на площину світлочутливої

площини (800×600) CCD камери (10).

За допомогою обертання осі пропускання аналізатора 9 на кут Θ в межах $0^\circ - 180^\circ$ визначалися масиви мінімальних і максимальних рівнів інтенсивності $I_{\min}(m \times n)$, $I_{\max}(m \times n)$ зображення мазків еритроцитарної суспензії для кожного окремого пікселя (m) CCD-камери. Далі розраховувались показники еліптичності (β) поляризації зображень мазків еритроцитарної суспензії за наступним співвідношенням (1):

$$b(m \times n) = \arctg \frac{I_{\min}(m \times n)}{I_{\max}(m \times n)} \quad (1)$$

Для об'єктивної характеристики статистичної структури координатних розподілів β (поляризаційних мап) лазерних зображень мазків еритроцитарної суспензії використовували сукупність статистичних моментів 1-4-го порядків (Z_1 (медіана), Z_2 (дисперсія), Z_3 (асиметрія) та Z_4 (ексцес) відповідно), обчислених за співвідношеннями (2):

$$\begin{aligned} Z_1 &= \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |(b)|; \\ Z_2 &= \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (b)^2}; \\ Z_3 &= \frac{1}{Z_2^3} \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (b)^3; \\ Z_4 &= \frac{1}{Z_2^4} \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (b)^4, \end{aligned} \quad (2)$$

де $N = 800 \times 600$ - повна кількість пікселів CCD-камери 10 (рис.), яка реєструє поляризаційно-неоднорідне об'єктне поле мазків еритроцитарної суспензії [7-9, 15].

Статистичну обробку матеріалу проводили за допомогою програмних пакетів Statistica v. 8.0 (StatSoft Inc., USA) та Minitab v. 16.0 (SafeNet Inc., USA). Порівняння абсолютної та відносної частот номінальних та порядкових ознак проводили за таблицями спряження (кросстабуляції) з оцінкою критерію χ^2 Пірсона, а у випадках його математичної нестійкості - за таблицями формату «2x2» та оцінкою значущості

точного критерію Фішера. Кластерний аналіз проводили за методом К-середніх. При порівнянні кількісних ознак використовували непараметричний дисперсійний аналіз. Центральна тенденція та варіація показників позначались як Ме (Q_{25} - Q_{75}), де Ме - медіана, Q_{25} та Q_{75} - верхній та нижній квартилі відповідно. Визначення кореляційних зв'язків (r) проводилось за методом кореляційного аналізу Спірмена. Регресійний аналіз проводився з використанням моделі логістичної регресії і проведенням тесту Hosmer-Lemeshow для оцінки її адекватності. Рівень статистичної значущості для коефіцієнту кореляції $p < 0,05$. При порівнянні кількісних ознак у незалежних вибірках застосовувалась поправка Бонферроні і рівень статистичної значущості $p < 0,0125$. При адекватності рівняння логістичної регресії була домінуюча частота конкордантних пар, а також $p > 0,05$ для критерію χ^2 у тесті Hosmer-Lemeshow.

Обговорення результатів дослідження

У табл. 1-3 наведені характеристики досліджуваної когорти пацієнтів.

Пацієнти Π_1 характеризувалися наявністю збереженої систолічної та діастолічної функцій, а Π_2 - безсимптомної ДД міокарда ЛШ, тобто не мали СН у класичному розумінні цього поняття. Пацієнти даних патернів, згідно з класифікацією СН Американської асоціації серця/Американської колегії кардіологів (AHA/ACC), представляють досить поширену безсимптомну стадію В з наявністю потужних предикторів розвитку СН [11]. Проте для них також були розраховані показники виживання, оскільки в SHFM закладений широкий діапазон прогностичних предикторів, у т.ч. ФВ ЛШ, а також для протиставлення таким у хворих, що знаходяться на більш віддалених етапах серцево-судинного континууму (Π_3 та Π_4).

Таким чином, континуум патернів ремоделювання ЛШ характеризувався збільшенням частоти констеляції АГ/ЛХС у Π_2 порівняно з Π_1 ($\chi^2 = 4,232$, $df = 1$, $p = 0,040$; точний критерій Фішера $p = 0,070$) з її 100% частотою у Π_3 та Π_4 ; прогресуванням систолічної та ДД

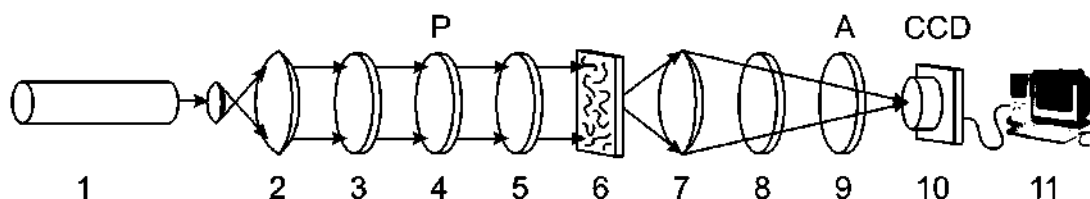


Рис. Оптична схема поляриметра.

1 - He-Cd лазер; 2 - коліматор; 3, 5, 8 - чвертьхвильові пластини; 4, 9 - поляризатор та аналізатор відповідно; 6 - об'єкт дослідження (мазок еритроцитарної суспензії); 7 - мікроскоп; 10 - CCD камера; 11 - персональний комп'ютер.

Таблиця 1

Клінічна та ехокардіографічна характеристика пацієнтів ремодельованого лівого шлуночка

	П ₁ n = 8	П ₂ n = 11	П ₃ n = 5	П ₄ n = 11
Вік, роки	50 (50-54)	60 (52-62)	62 (68-67)	66 (60-72) p ₁ = 0,0012
АГ (АЧ)	6	3	0	0
АГ/ЛХС (АЧ)	2	8	5	11
СН I стадії (АЧ)	8	11	1	0
СН II А стадії (АЧ)	0	0	2	5
СН II Б стадії (АЧ)	0	0	2	6
ФК СН I (АЧ)	8	11	1	0
ФК СН II (АЧ)	0	0	2	5
ФК СН III (АЧ)	0	0	2	6
ДФ ЛШ не порушена (АЧ)	8	0	0	0
ДД I (АЧ)	0	10	0	0
ДД II (АЧ)	0	1	2	0
ДД III (АЧ)	0	0	3	0
ДД н/в (АЧ)	0	0	0	11
V ₁ , %	97 (97-98)	96 (96-97)	89 (86-94)	89 (80-91) p ₁ = 0,0003 p ₂ = 0,0030
V ₂ , %	95 (94-96)	93 (92-95)	79 (75-88)	80 (65-83) p ₁ = 0,0003 p ₂ = 0,0030
V ₅ , %	87 (85-90)	83 (81-87)	55 (48-73)	57 (34-63) p ₁ = 0,0003 p ₂ = 0,0030
C ₁ , %	3 (2-4)	4 (3-4)	11 (6-14)	11 (9-20) p ₁ = 0,0003 p ₂ = 0,0030
C ₂ , %	6 (5-7)	7 (5-8)	21 (12-25)	20 (17-35) p ₁ = 0,0003 p ₂ = 0,0030
C ₅ , %	14 (11-16)	17 (13-19)	45 (27-52)	43 (27-66) p ₁ = 0,0003 p ₂ = 0,0030
СОТЖ, роки	14,2 (13,1-15,9)	12,4 (11,5-14,6)	6,4 (5,6-9,4)	6,6 (4,2-7,4) p ₁ = 0,0003 p ₂ = 0,0030

Примітка: АЧ – абсолютна частота; ДФ – діастолічна функція; ДД I, II, III – діастолічна дисфункція I (порушення релаксації), II (псевдонормалізація) та III (рестрикція) ступенів; ДД н/в – невизначена; V₁, V₂, V₅ – 1-, 2- та 5-річні рівні виживання; C₁, C₂, C₅ – 1-, 2- та 5-річні рівні смертності; p₁ – статистична значущість різниці між П₁ та П₄, p₂ – статистична значущість різниці між П₂ та П₄.

ЛШ, клінічною маніфестацією СН; зростанням анізотропії еритроцитарної суспензії у вигляді збільшення значень статистичних моментів 2-4-го порядку поляризаційних мап її лазерних зображень.

Середній вік пацієнтів П₁ є статистично

значуще меншим за такий в інших трьох пацієнтах. Це пояснює наявність статистично значущих кореляційних зв'язків Z₂-Z₄ з віком (r = 0,45, p = 0,007; r = 0,51, p = 0,002; r = 0,54, p = 0,001 відповідно). Тому для виключення впливу вікового чинника проведення кореляцій Z₁-Z₄ з

Таблиця 2

Показники структурно-функціонального стану лівого шлуночка у групах порівняння

	Π_1 n = 8	Π_2 n = 11	Π_3 n = 5	Π_4 n = 11
ОЛП, мл/м ²	28,1 (22,2-32,6)	34,5 (31,3-39,0)	47,5 (43,2-56,3) $p_1 = 0,0117$	57,2 (48,1-78,6) $p_3 = 0,0004$ $p_4 = 0,0100$
ММЛШ/ЛППТ, г/м ²	151,8 (128,0-167,9)	144,3 (132,9-153,4)	182,0 (172,0-182,8)	188,2 (169,8-211,3)
ФВ, %	60,7 (58,9-61,2)	59,2 (55,5-61,2)	47,8 (44,5-57,2)	53,1 (42,5-54,4) $p_3 = 0,0071$
$E/e_{\text{септ}}$	7,1 (5,4-8,4)	7,6 (6,9-8,5)	21,9 (20,3-23,0) $p_1 = 0,0011$ $p_2 = 0,0029$	11,4 (7,2-15,2)
$E/e_{\text{лат}}$	4,9 (4,4-5,4)	6,2 (4,4-7,8)	15,3 (13,9-15,4) $p_1 = 0,0052$	6,1 (5,3-9,6)
$E/e_{\text{сеп}}$	5,7 (4,9-6,2)	6,6 (5,7-7,5)	16,9 (16,5-19,6) $p_1 = 0,0001$ $p_2 = 0,0124$	8,1 (5,9-11,7)
$e_{\text{септ}}$, см/с	9,4 (7,9-11,5)	6,9 (5,8-7,6)	3,9 (3,8-4,2) $p_1 = 0,0006$	- *
$e_{\text{лат}}$, см/с	13,7 (11,2-14,9)	8,5 (6,6-10,2)	4,6 (4,3-5,7) $p_1 = 0,0052$	- *
$e_{\text{сеп}}$, см/с	11,5 (10,8-12,1)	7,5 (6,9-8,9)	4,5 (4,2-4,8) $p_1 = 0,0006$	- *
$s_{\text{трив/септ}}$, мс	266,0 (256,5-307,3)	278,6 (250,6-301,2)	223,5 (214,3-228,4)	- *
$IVRT_{\text{септ}}$, мс	63,1 (46,6-85,0)	84,0 (63,4-91,7)	96,3 (79,1-131,4)	- *
$s_{\text{трив/лат}}$, мс	311,7 (270,0-322,7)	278,9 (270,8-303,8)	212,0 (183,0-230,40)	- *
$IVRT_{\text{лат}}$, мс	76,5 (57,3-81,0)	83,3 (75,8-89,8)	93,0 (90,6-97,4)	- *

Примітка: ОЛП₁ – індекс об'єму лівого передсердя; p_1 – рівень статистичної значущості різниці між Π_1 та Π_3 ; p_2 – рівень статистичної значущості різниці між Π_2 та Π_3 ; p_3 – рівень статистичної значущості різниці між Π_1 та Π_4 ; p_4 – рівень статистичної значущості різниці між Π_2 та Π_4 ; * - аналізувалось за синусового ритму.

Таблиця 3

Статистичні моменти поляризаційних мап лазерних зображень мазків еритроцитарної суспензії у різних патернах ремоделювання ЛШ

	Π_1 n = 8	Π_2 n = 11	Π_3 n = 5	Π_4 n = 11
Z_1	0,037 (0,029-0,041)	0,035 (0,032-0,040)	0,037 (0,034-0,047)	0,041 (0,039-0,044)
Z_2	0,220 (0,173-0,255)	0,260 (0,230-0,290)	0,290 (0,280-0,320)	0,325 (0,310-0,340) $p_2 = 0,0007$
Z_3	0,265 (0,120-0,415)	0,390 (0,290-0,530)	0,640 (0,540-0,710) $p_1 = 0,0034$	0,545 (0,470-0,620) $p_2 = 0,0117$
Z_4	0,355 (0,160-0,505)	0,490 (0,430-0,590)	0,710 (0,690-0,880) $p_1 = 0,0083$	0,730 (0,670-0,810) $p_2 = 0,0016$

Примітка: p_1 – рівень статистичної значущості різниці між Π_1 та Π_3 ; p_2 – рівень статистичної значущості різниці між Π_1 та Π_4 .

Таблиця 4
Матриця кореляційних зв'язків статистичних моментів 1-4 порядків (корекція за віком) з деякими параметрами структурно-функціонального стану міокарда лівого шлуночка (патерни 1-4), n = 19

	Z ₁	Z ₂	Z ₃	Z ₄
ФВ	r = -0,61 p = 0,005	r = -0,52 p = 0,023	r = -0,54 p = 0,016	r = -0,64 p = 0,003
ММЛШ/ЛШТ	r = 0,56 p = 0,014	r = 0,44	r = 0,60 p = 0,007	r = 0,65 p = 0,003
E/e _{септ}	r = 0,08	r = 0,27	r = 0,63 p = 0,004	r = 0,57 p = 0,011
E/e _{сер}	r = 0,02	r = 0,29	r = 0,50 p = 0,029	r = 0,45

Таблиця 5
Матриця кореляційних зв'язків статистичних моментів 1-4 порядків (корекція за віком) з деякими параметрами структурно-функціонального стану міокарда лівого шлуночка (патерни 1-3), n = 13

	Z ₁	Z ₂	Z ₃	Z ₄
ОЛП ₁	r = 0,20	r = 0,65 0,016	r = 0,83 p = 0,001	r = 0,80 p = 0,001
E/e _{септ}	r = -0,04	r = 0,39	r = 0,62 p = 0,024	r = 0,73 p = 0,005
E/e _{лат}	r = -0,12	r = 0,38	r = 0,66 p = 0,014	r = 0,70 p = 0,007
E/e _{сер}	r = -0,10	r = 0,36	r = 0,64 p = 0,018	r = 0,72 p = 0,006
e _{септ}	r = 0,01	r = -0,46	r = -0,58 p = 0,039	r = -0,63 p = 0,020
e _{сер}	r = -0,06	r = -0,39	r = -0,55 p = 0,050	r = -0,61 p = 0,028
s _{грив/септ}	r = -0,34	r = -0,20	r = -0,43	r = -0,56 p = 0,046

Таблиця 6
Матриця кореляційних зв'язків статистичних моментів 1-4 порядків з параметрами виживання (патерни 1-4), n = 35

	Z ₁	Z ₂	Z ₃	Z ₄
B ₁	r = -0,41 p = 0,0147	r = -0,61 p = 0,0001	r = -0,57 p = 0,0004	r = -0,63 p = 0,0001
B ₂	r = -0,41 p = 0,0143	r = -0,62 p = 0,0001	r = -0,59 p = 0,0002	r = -0,65 p = 0,00002
B ₃	r = -0,41 p = 0,0159	r = -0,62 p = 0,0001	r = -0,58 p = 0,0002	r = -0,64 p = 0,00003
C ₁	r = 0,41 p = 0,0147	r = 0,61 p = 0,0001	r = 0,57 p = 0,0004	r = 0,63 p = 0,0001
C ₂	r = 0,40 p = 0,0185	r = 0,62 p = 0,0001	r = 0,58 p = 0,0003	r = 0,65 p = 0,00003
C ₃	r = 0,44 p = 0,0090	r = 0,63 p = 0,00004	r = 0,59 p = 0,0002	r = 0,65 p = 0,00002
СОТЖ	r = -0,39 p = 0,0200	r = -0,62 p = 0,0001	r = -0,58 p = 0,0003	r = -0,64 p = 0,00004

Таблиця 7

Матриця кореляційних зв'язків статистичних моментів 1-4 порядків (корекція за віком) з параметрами виживання (патерни 1-4), n = 20

	Z ₁	Z ₂	Z ₃	Z ₄
B ₁	r = -0,55 p = 0,0130	r = -0,57 p = 0,0092	r = -0,66 p = 0,0014	r = -0,72 p = 0,0003
B ₂	r = -0,51 p = 0,0220	r = -0,58 p = 0,0078	r = -0,66 p = 0,0014	r = -0,72 p = 0,0003
B ₅	r = -0,52 p = 0,0184	r = -0,57 p = 0,0085	r = -0,67 p = 0,0013	r = -0,73 p = 0,0003
C ₁	r = 0,55 p = 0,0130	r = 0,57 p = 0,0092	r = 0,67 p = 0,0014	r = 0,72 p = 0,0003
C ₂	r = 0,51 p = 0,0220	r = 0,58 p = 0,0078	r = 0,66 p = 0,0014	r = 0,73 p = 0,0003
C ₅	r = 0,58 p = 0,0069	r = 0,62 p = 0,0035	r = 0,70 p = 0,0006	r = 0,76 p = 0,00009
СОТЖ	r = -0,53 p = 0,0172	r = -0,58 p = 0,0074	r = -0,67 p = 0,0011	r = -0,74 p = 0,0002

Таблиця 8

Матриця кореляційних зв'язків параметрів виживання (корекція за віком) з деякими параметрами структурно-функціонального стану лівого шлуночка (патерни 1-4), n = 20

	B ₁	B ₂	B ₅	C ₁	C ₂	C ₅	СОТЖ
ММЛШ/ ПШТ	r = -0,49 p = 0,0331	r = -0,46 p = 0,0458	r = -0,47 p = 0,0414	r = 0,49 p = 0,0331	r = 0,46 p = 0,0458	r = 0,56 p = 0,0136	r = -0,48 p = 0,0323
E/e _{сер}	r = -0,48 p = 0,0358	r = -0,50 p = 0,0282	r = -0,49 p = 0,0331	r = 0,48 p = 0,0358	r = 0,50 p = 0,0282	r = 0,471 p = 0,0415	r = -0,53 p = 0,0153

Таблиця 9

Значення показників виживання у кластерах порівняння

	Більше Me	Менше Me
B ₁ , %	97 (96-97) n = 20	89 (83-91) n = 15
B ₂ , %	94 (93-95) n = 18	80 (74-88) n = 17
B ₅ , %	86 (83-88) n = 19	57 (47-73) n = 16
C ₁ , %	11 (6-14) n = 18	3 (3-4) n = 17
C ₂ , %	20 (12-16) n = 18	6 (5-7) n = 17
C ₅ , %	40 (24-53) n = 19	14 (11-16) n = 16
СОТЖ, роки	13,8 (12,4-14,9) n = 18	6,6 (5,4-9,2) n = 17

Таблиця 10

Параметри моделей логістичної регресії для кластерів B₁ з предикторами Z₂-Z₄

	Конс-танта (β ₀)	Z	p ₁	Коефі-цієнт (β ₁)	Z	p ₂	χ ² у тесті Hosmer-Lemeshow	p ₃	% КК
Z ₂	-11,0638	-3,05	0,002	38,1006	3,05	0,002	5,72	0,572	86,0
Z ₃	-8,1349	-2,76	0,006	15,8807	2,80	0,005	2,048	0,980	89,7
Z ₄	-9,9781	-2,84	0,005	15,4266	2,88	0,004	5,032	0,754	92,3

Примітка: Z – величина для тестування нульової гіпотези; p₁, p₂, та p₃ – рівні статистичної значущості для β₀, β₁ та χ² відповідно; КК – конкордантні пари

Таблиця 11

Параметри моделей логістичної регресії для кластерів $B_2, B_3, COTЖ$ з предикторами Z_2-Z_4

	Конс-танта (β_0)	Z	p_1	Коефі-цієнт (β_1)	Z	p_2	χ^2 у тесті Hosmer-Lemeshow	p_3	% КК
Z_2	-9,5625	-2,98	0,003	34,2011	3,01	0,003	4,347	0,739	84,0
Z_3	-5,1688	-2,74	0,006	10,7986	2,86	0,004	3,902	0,866	85,0
Z_4	-7,8789	-2,86	0,004	3,864	2,94	0,003	3,864	0,869	90,2

Примітка: Z – величина для тестування нульової гіпотези; p_1, p_2 , та p_3 – рівні статистичної значущості для β_0, β_1 та χ^2 відповідно; КК – конкордантні пари.

Таблиця 12

Параметри моделей логістичної регресії для кластерів C_1, C_2 з предикторами Z_2-Z_4

	Конс-танта (β_0)	Z	p_1	Коефі-цієнт (β_1)	Z	p_2	χ^2 у тесті Hosmer-Lemeshow	p_3	% КК
Z_2	-7,5991	-2,78	0,005	27,7829	2,84	0,004	7,314	0,397	80,1
Z_3	-4,8360	-2,71	0,007	10,4994	2,89	0,004	6,608	0,579	84,3
Z_4	-7,2886	-2,84	0,005	12,3448	2,95	0,003	5,616	0,690	89,5

Примітка: Z – величина для тестування нульової гіпотези; p_1, p_2 , та p_3 – рівні статистичної значущості для β_0, β_1 та χ^2 відповідно; КК – конкордантні пари.

Таблиця 13

Параметри моделей логістичної регресії для кластерів C_5 з предикторами Z_2-Z_4

	Конс-танта (β_0)	Z	p_1	Коефі-цієнт (β_1)	Z	p_2	χ^2 у тесті Hosmer-Lemeshow	p_3	% КК
Z_2	-6,1734	-2,53	0,011	23,7569	2,66	0,008	8,108	0,323	76,7
Z_3	-3,4866	-2,47	0,013	8,3677	2,81	0,005	5,271	0,728	80,3
Z_4	-4,9982	-2,67	0,008	9,2014	2,91	0,004	4,436	0,816	85,3

Примітка: Z – величина для тестування нульової гіпотези; p_1, p_2 , та p_3 – рівні статистичної значущості для β_0, β_1 та χ^2 відповідно; КК – конкордантні пари

Таблиця 14

Параметри моделей логістичної регресії для кластерів виживання за всіма параметрами прогнозу з предикторами Z_2-Z_4

	Конс-танта (β_0)	Z	p_1	Коефі-цієнт (β_1)	Z	p_2	χ^2 у тесті Hosmer-Lemeshow	p_3	% КК
Z_2	-6,4205	-2,73	0,018	19,2014	2,12	0,038	5,344	0,618	74,8
Z_3	-5,8827	-2,71	0,007	9,3687	2,49	0,013	3,733	0,880	82,0
Z_4	-5,8118	-2,68	0,007	7,5323	2,44	0,015	6,133	0,632	82,0

Примітка: Z – величина для тестування нульової гіпотези; p_1, p_2 , та p_3 – рівні статистичної значущості для β_0, β_1 та χ^2 відповідно; КК – конкордантні пари

параметрами структурно-функціонального стану міокарда ЛШ здійснювалось в однорідний за віком вибірці (табл. 4-5).

Отже, згідно з даними кореляційних матриць, зростання анізотропії еритроцитарної суспензії корелювало з погіршенням структурно-функціонального стану міокарда ЛШ.

Кореляції з показниками виживання проводилися як у цілій, так і в однорідній за віком когортах досліджуваних хворих, оскільки вік є самостійним прогностичним предиктором у SHFM (табл. 6-8).

Таким чином, у досліджуваній когорті пацієнтів спостерігалися статистично значущі кореляційні зв'язки між трьома групами показників:

виживання, структурно-функціонального стану міокарда ЛШ та статистичними моментами 1-4 порядків координатних розподілів інтенсивності поляризаційних мап лазерних зображень мазків еритроцитарної суспензії. При цьому погіршення прогнозу в континуумі $\Pi_1-\Pi_4$ корелювало як з порушенням структурно-функціонального стану ЛШ, так і з наростанням анізотропії еритроцитарної суспензії.

Оскільки Z_2-Z_4 корелювали як з параметрами виживання, так і структурно-функціонального стану ЛШ, саме вони обрані для аналізу асоціації з прогнозом. Для цього використовувалась модель логістичної регресії, загальний вигляд якої був наступним (3):

$$p = e^{\beta_0 + \beta_1 X} / (1 + e^{\beta_0 + \beta_1 X}) \quad (3)$$

де p – вірогідність приналежності до однієї з бінарних ознак (0-1), e – основа натурального логарифму (2,72), β_0 – константа, β_1 – коефіцієнт рівняння, X – предиктор (Z_2 - Z_4).

Як бінарна ознака використовувалася приналежність кожного пацієнта до одного з двох кластерів за певним показником виживання. Для цього досліджувану когорту осіб було поділено на кластери по відношенню до Me кожного з семи параметрів виживання, при цьому окремо був проведений кластерний аналіз за усіма параметрами одночасно (табл. 9):

При кластеризації за всіма параметрами виживання в цілому кращі показники спостерігались у 24 пацієнтів, гірші – 11.

Таким чином, у запропонованих регресійних моделях розраховувалася вірогідність приналежності до одного з кластерів виживання за показниками (предикторами) Z_2 - Z_4 (табл. 10-14).

Отже, описані моделі логістичної регресії в цілому адекватно описують асоціацію Z_2 - Z_4 з кластерами параметрів виживання, що свідчать про їх прогностичну значущість і можливість використання, разом з клінічними, лабораторними та інструментальними даними, у системі індивідуалізованої комплексної оцінки прогнозу пацієнтів з АГ та ІХС.

Висновки

1. Континуум патернів ремоделювання лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця характеризується погіршенням показників виживання, структурно-функціонального стану міокарда лівого шлуночка та збільшенням анізотропії еритроцитарної суспензії у вигляді наростання величин статистичних моментів 2-4-го порядку поляризаційних мап її лазерних зображень.

2. Наростання величин статистичних моментів 2-4-го порядку поляризаційних мап лазерних зображень еритроцитарної суспензії корелює з погіршенням структурно-функціонального стану міокарда лівого шлуночка та асоціюється з несприятливим прогнозом у хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця у континуумі ремоделювання лівого шлуночка.

У перспективі вважаємо доцільним дослідити взаємозв'язки оптичних та інших властивостей еритроцитів (деформабельність, катехоламінзв'язувальна функція тощо) при артеріальній гіпертензії та ішемічній хворобі серця на різних етапах серцево-судинного континууму та в контексті метаболічних порушень.

Література

1. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування кардіологічних хворих / За ред. В. М. Коваленка, проф. М. І. Лутая, проф. Ю. М. Сиренка. – К., 2010. – 96 с.
2. Armstrong W. Feigenbaum's Echocardiography / W. Armstrong, T. Ryan. - Lippincott Williams & Wilkins, 2009. – 816 p.
3. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine / Bonow R., Mann D., Zipes D., Libby P. – Saunders, 2011. – 2136 p.
4. De Keulenaer G. Systolic and diastolic heart failure are overlapping phenotypes within the heart failure spectrum / G. De Keulenaer, D. Brutsaert // Circulation. – 2011. – Vol. 123. – P. 1996-2005.
5. Evolution of rheological properties of erythrocytes and left ventricular geometry in cardiovascular disease risk patients / Fomal M., Korbut R., Krolczyk J., Grodzicki T. // Clinical Hemorheology and Microcirculation. – 2009. – №. 43. – P. 201-206.
6. Guidelines on the management of stable angina pectoris: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology / K. Fox, M. Garcia, D. Ardissino [et al.] // European Heart Journal. – 2006. – Vol. 27. – P. 1341-1381.
7. Investigation of 2D Mueller matrix structure of biological tissues for pre-clinical diagnostics of their pathological states / O. Angelsky, Yu. Tomka, A. Ushenko [et al.] // Journal of Physics D: Applied Physics – 2005. – Vol. 38. – P. 4227-4235.
8. Laser polarimetry of pathological changes in biotissues / O. Angelsky, A. Ushenko, D. Burkovets [et al.] // Proceedings SPIE. – 2002. – Vol. 4900. – P. 1045-1049.
9. Mueller matrices mapping of biological tissue architectonics / A. Ushenko, V. Pishak, O. Pishak [et al.] // Proceedings SPIE. – 2004. – Vol. 5477. – P. 178-185.
10. Pasini E. Red blood cell proteomics / E. Pasini, M. Mann, A. Thomas // Transfusion Clinique et Biologique. – 2010. – Vol. 17. – P. 151-164.
11. Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of Cardiology/ American heart association heart failure staging criteria in the community / K. Ammar, S. Jacobsen, D. Mahoney [et al.] // Circulation. – 2007. – Vol. 115. – P. 1563-1570.
12. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography / S. Nagueh, C. Appleton, T. Gillebert [et al.] // European Journal of Echocardiography – Vol. 10. – 2009. – P. 165-193.
13. Rheological properties of erythrocytes in patients with high risk of cardiovascular disease / M. Fomal, R. Korbut, M. Lekka [et al.] // Clinical Hemorheology and Microcirculation. – 2008. – Vol. 39. – P. 213-219.
14. Shepro D. Microvascular research / D. Shepro. – N.Y.: Elsevier Academic Press, 2006. – 1187 p.
15. The interconnection between the coordinate distribution of Mueller-matrixes images characteristic values of biological liquid crystals net and the pathological changes of human tissues / O. Angelsky, Yu. Ushenko, A. Dubolazov, O. Telenha // Advances in Optical Technologies. – 2010. – Vol. 2010. – P. 1-11.
16. The Seattle Heart Failure Model: Prediction of Survival in Heart Failure / W. Levy, D. Mozaffarian, D. Linker [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 1424-1433.
17. Ushenko A.G. Laser polarimetry of biological tissue: principles and applications / A.G. Ushenko, V.P. Pishak // Coherent-domain optical methods. Biomedical diagnostics, environment and material science / Ed. by V.V. Tuchin. – Kluwer Academic Publishers, 2004. – Chap. 3. – P. 93-138.

ПОКАЗАТЕЛИ ВЫЖИВАЕМОСТИ И ОПТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПАТТЕРНАХ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

М.Ю. Коломоец, К.А. Михалев, А.Г. Ушенко, Т.Я. Чурсина

Резюме. В работе приведены результаты обследования 35 больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Были проведены клиническое, параклиническое, эхокардиографическое исследования, определение

показателей выживаемости с помощью Seattle Heart Failure Model, оптических свойств эритроцитарной суспензии. Исследуемая когорта больных была стратифицирована на паттерны ремоделирования левого желудочка (ЛЖ). Установлено, что рост анизотропии эритроцитарной суспензии в континууме паттернов ремоделирования коррелирует с ухудшением структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, выживаемость, левый желудочек, эритроцит.

SURVIVAL RATES AND OPTICAL PROPERTIES OF ERYTHROCYTES IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION, CORONARY HEART DISEASE AND DIFFERENT LEFT VENTRICULAR REMODELING PATTERNS

M.Yu. Kolomoiets¹, K.O. Mikhailiev², A.G. Ushenko³,

T.Ya. Chursina²

Abstract. 35 patients with arterial hypertension and coronary heart disease were enrolled. Clinical, echocardiographic examinations, an assessment of the optical properties of erythrocyte suspension, the survival rates by means of Seattle

Heart Failure Model were carried out. The investigated cohort of patients was subdivided into types of left ventricular (LV) remodeling patterns. It was established that a rise of anisotropy of the erythrocyte suspension across remodeling continuum correlated with a deterioration of the structural and functional state of the LV and was associated with unfavourable prognosis.

Key words: hypertension, coronary heart disease, left ventricle, erythrocyte, survival.

¹ State Scientific Institution "Scientific and Practical Center of Clinical and Preventive Medicine" of State Management of Affairs (Kyiv)

² Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

³ Yurii Fedkovich Chernivtsi National University (Chernivtsi)

Clin. and expir. pathol. - 2011.- Vol.10, №3 (37).-P.100-109

Надійшла до редакції 12.08.2011

Рецензент - проф. М.В.Шаплавський

© М.Ю. Коломоєць, К.О. Михалєв, О.Г. Ушенко, Т.Я.

Чурсіна, 2011