

ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

НАЗАРЕНКО ОЛЕНА ВАЛЕРІЇВНА

УДК 616.127-005.8+616.155.194.8]:
616.12-005+616.12-008.318+616-018.74]¹-07

**КЛІНІКО-ГЕМОДИНАМІЧНІ ЗМІНИ, ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ РИТМУ СЕРЦЯ ТА
ДИСФУНКЦІЯ ЕНДОТЕЛІУ У ХВОРИХ НА Q-ІНФАРКТ МІОКАРДА НА ФОНІ
ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЇ АНЕМІЇ**

14.01.11 - кардіологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

ЗАПОРІЖЖЯ – 2009

Дисертацією є рукопис

Робота виконана на кафедрі пропедевтики внутрішніх хвороб з доглядом за хворими Запорізького державного медичного університету

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор **Сиволап Віталій Вікторович**, Запорізький державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб з доглядом за хворими

Офіційні опоненти:

заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор **Кошля Володимир Іванович**, Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України, завідувач кафедри сімейної медицини з курсами дерматовенерології та психіатрії;

доктор медичних наук, професор **Курята Олександр Вікторович**, Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України, завідувач кафедри госпітальної терапії №1 та профпатології

Захист відбудеться 06.05. 2009р. о 13 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д. 17.600.02. при Запорізькому державному медичному університеті (69095), м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Запорізького державного медичного університету (69095), м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.

Автореферат розісланий 04.04. 2009р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
д. мед.н., професор

Волошин М.А.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Незважаючи на сучасні досягнення кардіології, від серцево-судинних захворювань у світі щорічно помирає 55 мільйонів людей. З них 40–50% смертей обумовлені гострим інфарктом міокарда (ІМ) (Коваленко В.М., 2005). Наявність анемії у хворих на гострий ІМ сприяє достовірному підвищенню рівня ранньої госпітальної летальності (Lipsic E. et al., 2005) та погіршує довгострокову виживаність (Aronson D. et al., 2007; Shu D.H. et al., 2006). Клінічні дослідження останніх років підтвердили вірогідний зв'язок низького рівня гемоглобіну у хворих на гострий ІМ з ускладненим перебігом захворювання (Калюта Т.Ю. та ін., 2006; Dauerman H. L. et al., 2005).

За даними ВООЗ (2001), залізодефіцитна анемія (ЗДА) у світі виявляється у 10,3% жінок та 4,3% чоловіків віком до 60 років. Серед осіб похилого та старечого віку вона досягає 61% у чоловіків та 41% серед жінок (Видиборець С.В., 2004). В Україні частка ЗДА є найбільшою серед всіх анемічних синдромів і складає близько 88% (Гайдукова С.Н. та ін., 2003).

Оцінка варіабельності ритму серця (ВРС) чутливо відображає вплив вегетативної нервової системи (ВНС) на роботу серця і є одним із важливих методів прогнозування виживання пацієнтів з гострим ІМ (Черняга-Ройко У. П. та ін., 2005; Doulalas A.D. et al., 2001). Наукові роботи останніх років довели важливу роль дисфункції судинного ендотелію в патогенезі інфаркту міокарда (Малая Л.Т., Корж А.Н., 2000) та причинно-наслідковий зв'язок між прогресуванням атеросклерозу і активацією системи CD40/CD40 ліганду (Andre P. et al., 2002). Багатоцентрові дослідження засвідчили значення товщини комплексу інтима-медіа (ТІМ) сонних артерій як кількісного маркера генералізованого атеросклерозу (McHugh V., 2007) і “сурогатної” кінцевої точки кардіоваскулярного випадку (Lorenz M.W. et al., 2007; Roman M. J. et al., 2006).

ЗДА, як і гострий ІМ, супроводжується активізацією процесів вільнорадикального окислення, що посилює пошкодження кардіоміоцитів (Дворецкий Л. И., 2006). Тісний зв'язок функції міокарда і стану його енергетичного обміну при ішемії-реперфузії обумовлює перспективність застосування терапевтичних методів, спрямованих на поліпшення метаболізму і підвищення ефективності використання кисню у хворих на гострий ІМ (Амосова Е.Н., 2000). Проведені експериментальні і клінічні дослідження (Коков А.Н. та ін., 2005; Ruixing Y. et al., 2007) продемонстрували позитивний вплив триметазидину щодо зворотного напрямку процесів післяінфарктного ремоделювання (зменшення порожнини і покращення систолічної функції лівого шлуночка (ЛШ)). Актуальною проблемою залишається доцільність використання антиоксидантів для нейтралізації негативного впливу вільних радикалів на кардіоміоцити у хворих на ЗДА (Видиборець С.В., 1999; Склянна О.В., 2006).

Поглиблене вивчення особливостей внутрішньосерцевої гемодинаміки, важкості атеротромбозу та процесів запалення, функціонального стану ендотелію і показників варіабельності ритму серця у хворих на Q-ІМ із ЗДА з подальшою розробкою

диференційованого підходу для корекції виявлених змін сприятимуть підвищенню ефективності лікування пацієнтів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідної роботи кафедри внутрішніх хвороб-1 Запорізького державного медичного університету і є фрагментом теми: «Діагностика та лікування інфаркту міокарда у хворих з метаболічними порушеннями (надмірна вага, гіперглікемія, дисліпопротеїнемія, артеріальна гіпертензія)» (№ держреєстрації 0104U004094). Автором проведено обстеження та диференційоване лікування хворих на Q-інфаркт міокарда в поєднанні із залізодефіцитною анемією.

Мета дослідження - оптимізація медикаментозної терапії хворих на Q-інфаркт міокарда в поєднанні із залізодефіцитною анемією шляхом удосконалення методів діагностики та лікування порушень внутрішньосерцевої гемодинаміки, варіабельності ритму серця, функціонального стану судинного ендотелію.

Завдання дослідження:

1. Вивчити особливості клінічного перебігу Q-інфаркту міокарда на фоні залізодефіцитної анемії.
2. Дослідити зміни показників внутрішньосерцевої гемодинаміки, варіабельності ритму серця, стану ендотелію у хворих на Q-інфаркт міокарда в поєднанні із залізодефіцитною анемією.
3. Отримати дані щодо вмісту ендотеліну-1, стабільного метаболіту простагліцину – 6-кетопростагліцину F₁₆, CD40 ліганду і визначити їх значення у прогресуванні ендотеліальної дисфункції та атерогенезу у хворих на Q-інфаркт міокарда із залізодефіцитною анемією.
4. Вивчити вплив препаратів заліза та триметазидину в комбінації з препаратами заліза на показники внутрішньосерцевої гемодинаміки, варіабельності ритму серця та ендотеліальної функції у хворих на Q-інфаркт міокарда на фоні залізодефіцитної анемії.
5. Провести порівняльний аналіз впливу терапії триметазидином на показники внутрішньосерцевої гемодинаміки, варіабельності ритму серця та ендотеліальної функції у хворих на Q-інфаркт міокарда без анемічного синдрому та в поєднанні із залізодефіцитною анемією.
6. Оцінити найближчий прогноз у хворих на Q-інфаркт міокарда на фоні залізодефіцитної анемії та визначити найбільш значущі чинники, які впливають на показники 3-місячної виживаності.

Об'єкт дослідження. Хворі на Q-інфаркт міокарда на фоні залізодефіцитної анемії та без анемічного синдрому, що зіставленні за статтю та віком.

Предмет дослідження. Клінічний перебіг Q-інфаркту міокарда на фоні залізодефіцитної анемії, вегетативне забезпечення серцевої діяльності, стан систолічної і діастолічної функції міокарда лівого шлуночка, процесів атеротромбозу та запалення, обміну

заліза і функції ендотелію в динаміці спостереження на фоні лікування триметазидином і препаратами заліза.

Методи дослідження. Клінічні - для оцінки суб'єктивних і об'єктивних проявів та ефективності лікування Q-інфаркту міокарда із залізодефіцитною анемією; лабораторні – для верифікації діагнозу залізодефіцитної анемії оцінювали показники обміну заліза за допомогою визначення в сироватці крові вмісту заліза, феритину (ФР) (імуноферментним методом), оцінювали важкість процесів атерогенезу та запалення шляхом визначення концентрації CD40 ліганду (CD40 L) в сироватці крові (імуноферментний аналіз), вивчали функцію ендотелію за допомогою визначення імуноферментним методом сироваткової концентрації ендотеліну-1 (ET-1) та 6-кетопростагландину F₁₆ (6-кето-ПГ F₁₆); інструментальні - для встановлення особливостей кардіогемодинаміки, вегетативної функції та судинорухової функції ендотелію проводили електрокардіографічне дослідження, добове моніторування ЕКГ, ехокардіографію, дуплексне сканування сонних та плечової артерій; для аналізу результатів дослідження використовували методи варіаційної статистики.

Наукова новизна отриманих результатів.

Вперше у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда встановлено наявність зв'язку залізодефіцитної анемії із збільшенням частоти прогресуючої стенокардії на початку захворювання та ускладненим перебігом інфаркту міокарда (достовірно більший відсоток хворих з гострою серцевою недостатністю і ранньою післяінфарктною стенокардією). Виявлено особливості порушень внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на Q-інфаркт міокарда в поєднанні із залізодефіцитною анемією порівняно з хворими на Q-інфаркт міокарда без анемічного синдрому: більш виражена дилатація, «сферична» перебудова, систолічна та діастолічна (II типу) дисфункція міокарда лівого шлуночка на фоні гіперкінетичного типу кровообігу. Вперше встановлено вірогідне збільшення добової частоти серцевих скорочень, порушень ритму серця (надшлуночкової тахікардії, суправентрикулярної і шлуночкової екстрасистолії, шлуночкової екстрасистолії високих градацій), значне зниження часових (SDNNi, SDANN) та спектральних (VLF, LF, LF/HF) показників варіабельності ритму серця та більшу вираженість ішемії міокарда (достовірно збільшення кількості епізодів та тривалості ішемії міокарда за добу) у хворих на Q-інфаркт міокарда із залізодефіцитною анемією.

Доведено прискорення прогресування процесів атерогенезу у хворих на Q-інфаркт міокарда в поєднанні із залізодефіцитною анемією: достовірно збільшення товщини комплексу інтима-медіа сонних артерій та рівня CD40 ліганду, яке тісно пов'язане з важкістю анемії. Встановлено основні предиктори несприятливого перебігу Q-інфаркту міокарда у хворих на залізодефіцитну анемію (систолічна дисфункція міокарда, збільшення ЧСС більше 80 уд/хв, чоловіча стать, наявність у хворих гострої серцевої недостатності, блокади правої ніжки пучка Гіса, аневризми лівого шлуночка). Вперше одержані дані щодо позитивного впливу комбінованого застосування триметазидину та препаратів заліза на показники внутрішньосерцевої гемодинаміки, варіабельності серцевого ритму та

функціонального стану ендотелію в хворих на Q-інфаркт міокарда у поєднанні із залізодефіцитною анемією.

Практичне значення отриманих результатів.

У роботі доведено необхідність комплексного обстеження хворих на Q-інфаркт міокарда в поєднанні із залізодефіцитною анемією для своєчасного виявлення клініко-гемодинамічних порушень, вегетативної та ендотеліальної дисфункції. Визначено доцільність оцінки рівня CD40 ліганду як найбільш чутливого маркеру прогресування процесів атеротромбозу у хворих цієї групи. Доведена ефективність та обґрунтовані показання до застосування триметазидину і препаратів заліза на фоні базисної терапії інфаркту міокарда у хворих на Q-інфаркт міокарда в поєднанні із залізодефіцитною анемією (деклараційний патент на винахід № 22783). Отримані дані впроваджені в практику роботи інфарктного відділення Міської клінічної лікарні екстреної та швидкої медичної допомоги м. Запоріжжя, відділень кардіологічного профілю Запорізького обласного кардіологічного диспансеру, 6-ї міської клінічної лікарні та 10-ї міської клінічної лікарні м. Запоріжжя і використовуються в навчальному процесі кафедр пропедевтики внутрішніх хвороб, внутрішніх хвороб-1 Запорізького державного медичного університету, кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології Запорізької медичної академії післядипломної освіти.

Особистий внесок здобувача.

Автором особисто проведений патентний пошук та проаналізована наукова література, що дозволило визначити напрямок дослідження, окреслити мету, задачі та методичні підходи до їх вирішення; проведений підбір та обстеження хворих, виконані інструментальні дослідження, проведено забір крові для виконання лабораторних досліджень. Лабораторні дослідження проводилися на базі клінічної і біохімічної лабораторій Міської клінічної лікарні екстреної та швидкої медичної допомоги м. Запоріжжя. Імуноферментні дослідження виконані на базі Центральної науково-дослідної лабораторії Запорізького державного медичного університету. Автором самостійно проведені аналіз і узагальнення результатів дослідження, підготовлені до друку наукові праці і оформлена дисертаційна робота. Здобувачем не використовувались розробки та ідеї співавторів публікацій.

Апробація результатів дисертації.

Основні положення та результати дисертаційної роботи доповідалися і обговорювалися на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Хронобіологія і хрономедицина: теоретичні та клінічні перспективи» (м. Чернівці, 2006), Всеукраїнській науково-практичній конференції студентів і молодих вчених «Сучасні аспекти медицини і фармації» (м. Запоріжжя, 2006), Міжнародних науково-практичних конференціях «Сучасні досягнення внутрішньої медицини», «Сучасні досягнення в хірургії», «Сучасні досягнення теоретичної та практичної медицини», присвячених Дню науки в Україні та 60-річчю Сумського державного університету (м. Суми, 2008) та Всеукраїнській науково-практичній конференції студентів і молодих вчених «Сучасні аспекти медицини і фармації» (м. Запоріжжя, 2008).

Апробація дисертації проведена на спільному засіданні кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб та внутрішніх хвороб-1 Запорізького державного медичного університету 17 жовтня 2008 року.

Публікації.

За матеріалами дисертації опубліковано 12 наукових праць, з них 7 надруковано у фахових виданнях ВАК України, 5 - без співавторів. Отримано 1 деклараційний патент України на винахід.

Структура та обсяг дисертації.

Матеріали дисертації викладено на 182 сторінках друкованого тексту, проілюстровано 42 таблицями та 16 рисунками. Робота побудована за класичним типом і складається зі вступу, огляду літератури, клінічної характеристики хворих та опису методів дослідження, двох розділів власних спостережень, аналізу отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій. Бібліографія містить 255 джерел, серед яких 96 робіт кирилицею і 159 – латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Клінічна характеристика і методи дослідження хворих. Обстежено 115 хворих на гострий Q-ІМ (65 чоловіків та 50 жінок), з них 69 хворих на гострий Q-ІМ на фоні супутньої ЗДА та 46 хворих на Q-ІМ без анемічного синдрому, віком від 43 до 80 років (середній вік $62,69 \pm 0,94$ років). На момент включення в дослідження всі хворі перебували на стаціонарному лікуванні в інфарктному відділенні Запорізької міської клінічної лікарні екстреної та швидкої медичної допомоги - клінічна база кафедри внутрішніх хвороб-1 Запорізького державного медичного університету. Діагноз ЗДА був верифікований на підставі характерної клінічної картини та даних лабораторних досліджень (характерний склад периферичної крові, зниження рівня сироваткового заліза, ФР). Причиною ЗДА були хронічні крововтрати, зумовлені менорагіями, гемороїдальними і шлунково-кишковими кровотечами, порушенням усмоктування заліза внаслідок хронічних захворювань травного каналу, що було задокументовано в амбулаторних картах пацієнтів. Анемія легкого ступеня тяжкості (гемоглобін 110-90 г/л) спостерігалася у 56 хворих (81,2%), середнього (гемоглобін 89-70 г/л) - у 11 (15,9%) і тяжкого (гемоглобін нижче 70 г/л) - у 2 (2,9%) хворих. Відповідно до мети і задач дослідження та в залежності від призначення препаратів заліза і триметазидину, хворі на Q-ІМ в поєднанні та без ЗДА були розподілені на групи.

Хворі на Q-ІМ на фоні ЗДА: 1) хворі, які отримували тільки базисну терапію гострого Q-ІМ без призначення препарату заліза (Ранферон-12, Ranbaxi) та триметазидину (предуктал® MR, Servier); 2) хворі, яким призначався препарат заліза (Ранферон-12, Ranbaxi) по 100 мг на добу без призначення триметазидину (предуктал® MR, Servier); 3) хворі, що отримували препарат заліза (Ранферон-12, Ranbaxi) по 100 мг на добу та триметазидин (предуктал® MR, Servier) по 35 мг двічі на день.

Хворі на Q-ІМ без анемічного синдрому: 1) хворі, які отримували тільки базисну терапію гострого Q-ІМ без призначення триметазидину (предуктал® MR, Servier); 2) хворі, яким призначався триметазидин (предуктал® MR, Servier) по 35 мг двічі на день.

Повторний ІМ та артеріальна гіпертензія з однаковою частотою зустрічалися у хворих на Q-ІМ із ЗДА та без анемічного синдрому. Прогресуюча стенокардія частіше (на 16%, $p < 0,05$) спостерігалася у групі пацієнтів з Q-ІМ та ЗДА, порівняно з хворими на Q-ІМ без анемічного синдрому. У хворих на Q-ІМ в поєднанні із ЗДА спостерігалася більш висока частота розвитку гострої серцевої недостатності (на 19%, $p < 0,01$) та ранньої післяінфарктної стенокардії (на 20%, $p < 0,05$).

Всім хворим проводили комплексне клінічне обстеження, протягом перших трьох діб перебування у стаціонарі визначали рівень гемоглобіну і гематокриту, кількість еритроцитів, вміст сироваткового заліза. Дослідження проводилися на базі клінічної і біохімічної лабораторій Міської клінічної лікарні екстреної та швидкої медичної допомоги м. Запоріжжя. Методом імуноферментного аналізу визначали вміст ФР в сироватці крові за допомогою стандартного набору фірми «DRG» (США). Інструментальне обстеження включало: 1) ЕКГ в 12 загальноприйнятих відведеннях; 2) двомірну еходоплеркардіографію на апараті «SIEMENS SONOLINE G50» (Німеччина); 3) добове моніторування ЕКГ за допомогою системи добового моніторингу ЕКГ і аналізу ВРС «Diacard II» («Сольвейг», Україна). Для виявлення ендотеліальної дисфункції проводили ультразвукову доплерографію плечової артерії на апараті SIEMENS SONOLINE G50» (Німеччина) з використанням проби з реактивною гіперемією. Методом імуноферментного аналізу визначали сироваткові концентрації ET-1 та стабільного метаболіту простагліцину – 6-кето-ПГ F_{1β} за допомогою стандартних наборів фірм «Peninsula» (США), «DRG» (США). Для оцінки важкості процесів атеротромбозу проводили ультразвукове дослідження сонних артерій з оцінкою ТІМ. Обстеження проводили на госпітальному етапі лікування Q-ІМ та через 3 місяці, під час амбулаторного візиту хворих. У гострому періоді Q-ІМ хворим імуноферментним методом визначали концентрацію CD40 L в сироватці крові за допомогою стандартного набору фірми «Elisa» (Австрія). Всі імуноферментні дослідження проводили на базі Центральної науково-дослідної лабораторії Запорізького державного медичного університету (завідувач лабораторії – д. мед. н., професор Абрамов А.В).

Отриманні дані були оброблені за допомогою методів варіаційної статистики на персональному комп'ютері з використанням програм "Statistica". Для порівняльного аналізу вибірок з нормальним розподілом застосовували дисперсійний аналіз ANOVA, парний t-тест Ст'юдента для незалежних та залежних сукупностей. При аналізі вибірок, що не відповідали законам нормального розподілу, використовували непараметричні методи: для пов'язаних сукупностей – парний критерій Вілконсона, для незалежних – U-критерій Манна – Уїтні. Відмінності вважали достовірними за умови $p < 0,05$. Для оцінки ступеня взаємозв'язку використовували коефіцієнт кореляції Пірсона та рангову кореляцію за Спірманом. Для оцінки виживаності та впливу прогностичних чинників на виникнення події

використовували метод Каплана-Мейера, значущість різниці між групами визначали за допомогою F-критерію Кокса, Кокса-Ментела, логарифмічного рангового критерію.

Результати дослідження та їх обговорення. При аналізі показників внутрішньосерцевої гемодинаміки у пацієнтів з Q-ІМ та ЗДА, порівняно з хворими на Q-ІМ без анемічного синдрому, спостерігалися більш виражена дилатація порожнини ЛШ, «сферична» трансформація ЛШ і систолічна дисфункція міокарда ЛШ на фоні гіперкінетичного типу кровообігу (збільшення кінцево-сistolічного об'єму (КСО) на 17,2% ($p<0,05$) та індексу сферичності ЛШ на 8,9% ($p<0,05$), збільшення серцевого індексу на 9,7% ($p<0,05$), менші значення фракції викиду (ФВ) на 13,4% ($p<0,01$) і швидкості циркулярного скорочення волокон міокарда на 15,4% ($p<0,01$). При вивченні показників діастолічного наповнення ЛШ у хворих на Q-ІМ на фоні ЗДА спостерігалися більші значення швидкості потоку раннього діастолічного наповнення ЛШ на 13,1% ($p<0,05$), співвідношення швидкостей раннього діастолічного наповнення ЛШ та систоли передсердь на 20,4% ($p<0,05$) і менші значення показників часу уповільнення раннього діастолічного наповнення на 11,5% ($p<0,05$), тривалості періоду раннього діастолічного наповнення на 9,3% ($p<0,05$) на фоні рівних показників швидкості потоку систоли передсердь, ізвольомічного розслаблення ЛШ. Подібні зміни свідчать про більш глибоке порушення діастолічної функції ЛШ у хворих на Q-ІМ на фоні ЗДА та переважання в них діастолічної дисфункції ЛШ II типу („псевдонормального”). Важкість діастолічної дисфункції збільшувалась із зростанням дилатації ЛШ та хвилиного об'єму кровотоку.

Результати добового моніторування ЕКГ продемонстрували наявність хронотропного ефекту, як одного з гемодинамічних факторів компенсації гемічної гіпоксії для підтримання адекватного серцевого викиду, у хворих на Q-ІМ у поєднанні із ЗДА: достовірне переважання ЧСС за добу, вдень і вночі, а також збільшення ектопічної активності у пацієнтів з анемією (більша кількість епізодів надшлуночкової тахікардії на 96,7% ($p<0,05$), суправентрикулярних на 54,9% ($p<0,05$) та вентрикулярних екстрасистол на 87,8% ($p<0,05$), а також вентрикулярних екстрасистол високих (III-IV клас за Lown) градацій на 98,4% ($p<0,01$). При порівнянні часових параметрів ВРС у хворих на Q-ІМ із ЗДА спостерігалось достовірне зменшення SDNN і SDANN за добу, що свідчить про різке падіння ефективності регуляції серцевої діяльності з боку ВНС в цілому. Спектральний аналіз виявив вірогідно менші значення VLF, LF та співвідношення LF/HF протягом доби у пацієнтів з анемією. При зіставленні потужностей цих областей спектра в нормованих одиницях показники LFn були вірогідно меншими, а HFn - більшими в порівнянні з пацієнтами без анемічного синдрому. При цьому розвиток гострої серцевої недостатності у хворих на Q-ІМ із ЗДА був тісно пов'язаний із збільшенням добової ЧСС ($r=0,24$, $p<0,05$), низькими показниками SDANN за добу ($r=-0,43$, $p<0,01$) і VLF протягом доби ($r=-0,31$, $p<0,01$), а низька потужність VLF вдень також корелювала з наявністю післяінфарктної стенокардії ($r=-0,27$, $p<0,05$).

Зрив процесів компенсації надлишкової активності симпатичної ВНС, висока ЧСС протягом доби призводили також до поглиблення ішемії міокарда у хворих на Q-ІМ та ЗДА, на що вказувало збільшення кількості на 5,4% ($p<0,05$), тривалості епізодів ішемії на 30%

($p < 0,05$) та глибини депресії сегменту ST протягом доби на 45,2% ($p < 0,05$), за даними добового моніторингу ЕКГ.

Оцінка судинно-рухової функції ендотелію плечової артерії, за результатами проби з реактивною гіперемією, продемонструвала значне порушення функціонального стану ендотелію (вірогідне зниження ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД)), порівняно зі здоровими особами, у хворих обох груп. Також у хворих на Q-ІМ в поєднанні та без ЗДА спостерігалось достовірне підвищення вмісту ET-1 і зниження рівня стабільного метаболіту простацикліну - 6-кето-ПГ F₁₆, в порівнянні зі здоровими. Суттєвої різниці щодо показників ендотеліальної функції між групами виявлено не було.

У хворих на Q-ІМ на фоні ЗДА спостерігалися вірогідно більші значення ТІМ сонних артерій, також достовірно вищою, порівняно з хворими на Q-ІМ без анемічного синдрому, була сироваткова концентрація CD40 L. Це підтверджує наявність ремоделювання центральних артерій еластичного типу на фоні хронічного збільшення серцевого викиду та більшу вираженість процесів атеротромбозу і запалення у пацієнтів з анемією. Збільшення вмісту CD40 L було тісно пов'язано з важкістю анемії (рівень гемоглобіну, еритроцитів) у хворих на Q-ІМ із ЗДА ($r = -0,48$, $p < 0,01$). Також в обох групах зростання концентрації CD40 L асоціювалося зі збільшенням ТІМ та важкістю ендотеліальної дисфункції (показники ЕЗВД, ET-1, 6-кето-ПГ F₁₆).

Результати лікування хворих на Q-ІМ із ЗДА, що отримували тільки базисну терапію ІМ. Аналіз показників внутрішньосерцевої гемодинаміки через 3 місяці лікування в 1-й групі хворих на Q-ІМ із ЗДА виявив прогресування дилатації ЛШ (збільшення лівого передсердя на 2,5%, кінцево-діастолічного об'єму (КДО) на 12,9%, зменшення відносної товщини стінок ЛШ на 9%, $p < 0,05$); погіршення скоротливої здатності міокарда (збільшення індексу локальної скорочувальної здатності міокарда на 7%, $p < 0,05$); поглиблення діастолічної дисфункції ЛШ (збільшення швидкості потоку раннього діастолічного наповнення ЛШ на 24,1% ($p < 0,05$) при незмінених показниках потоку систоли передсердь). Збереження низьких показників «червоної крові» і обміну заліза призводило до функціонування енергетично невігідного для хворих на ІМ гіперкінетичного типу кровообігу (збільшення хвилинного об'єму кровотоку на 18,8% і серцевого індексу на 15,6% ($p < 0,05$)). Також у хворих зберігалася підвищена добова ЧСС і достовірно збільшилась середня кількість вентрикулярних екстрасистол за добу (за даними добового моніторингу ЕКГ).

Результати лікування хворих на Q-ІМ із ЗДА, що отримували препарати заліза. Нормалізація рівня гемоглобіну в 2-й групі хворих на Q-ІМ із ЗДА супроводжувалася поліпшенням процесів діастолічного наповнення ЛШ (збільшення швидкості потоку пізнього діастолічного наповнення на 11,1% ($p < 0,05$)). За даними холтерівського моніторингу ЕКГ, у хворих відмічалось відновлення активності ВНС та зменшення напруження гуморальних систем: збільшилися на 48,1% ($p < 0,05$) SDNNi у пасивному періоді та SDANN вночі на 40,3% ($p < 0,05$), достовірно зросла потужність VLF протягом доби та зменшився ТІ вночі.

Результати лікування хворих на Q-ІМ із ЗДА, що отримували препарати заліза та триметазидин. Додавання триметазидину до базисної терапії ІМ та ЗДА у хворих 3-ї групи сприяло достовірному поліпшенню структурно-геометричних властивостей (зменшення КСО на 24,4% і індексу сферичності на 13,7% ($p < 0,01$)), насосної (зростання ударного об'єму на 9,6% та індексу на 10,4% ($p < 0,05$), ФВ на 18% ($p < 0,01$)) і скоротливої функції міокарда ЛШ (збільшення швидкості циркулярного скорочення волокон міокарда на 21,3% і зменшення індексу локальної скорочувальної здатності міокарда на 6,8% ($p < 0,05$)). Спостерігалися позитивні зміни діастолічної функції ЛШ (збільшення показників часу уповільнення раннього діастолічного наповнення на 20,4% ($p < 0,01$) та ізоволюмічного розслаблення ЛШ на 13,5% ($p < 0,05$), зменшення середнього тиску в легеневій артерії на 17,6% ($p < 0,05$)).

Порівняно з хворими двох перших груп у пацієнтів 3-ї групи спостерігалися достовірно менші розміри лівого передсердя, вища ФВ і менший ступінь легеневої гіпертензії. У пацієнтів 1-ї групи мали місце вірогідно більша дилатація ЛШ (переважання КДО і КСО, індексу сферичності) і гірша скоротлива здатність міокарда (достовірно більший індекс локальної скорочувальної здатності міокарда та менша швидкість циркулярного скорочення волокон міокарда), ніж у хворих 3-ї групи.

За результатами добового моніторингування ЕКГ в 3-й групі хворих на Q-ІМ із ЗДА після 3-місячного лікування було виявлене зменшення проявів ішемії міокарда, що проявлялося у зменшенні тривалості ішемії на 90,8% ($p < 0,05$) та максимальної величини депресії сегменту ST за добу на 74,9% ($p < 0,05$). Порівняно з хворими 1-ї групи, відмічалася вірогідно менша тривалість ішемії та середньодобова ЧСС. У хворих 2-ї групи, порівняно з групою триметазидину, зберігалася більш виражена ішемія міокарда (достовірно більші кількість епізодів, тривалість ішемії та глибина депресії сегменту ST протягом доби).

Використання триметазидину в хворих на Q-ІМ на фоні ЗДА сприяло нормалізації активності ВНС, що знайшло своє відображення в поліпшенні показників загальної ВРС: збільшення SDNNi на 77,7% ($p < 0,01$), SDANN на 54,9% ($p < 0,01$), зменшення TI на 31,1% ($p < 0,01$) та параметрів активності парасимпатичної нервової системи: збільшення RMSSD на 66,3% ($p < 0,01$), pNN50 на 93,6% ($p < 0,05$). Позитивну прогностичну цінність у хворих на ІМ має також достовірне відновлення зниженої потужності VLF, LF, HF та вірогідне збільшення співвідношення LF/HF. Порівняно з 1-ю групою пацієнтів у групі триметазидину спостерігалися вірогідно більші значення SDNNi, SDANN, VLF протягом доби, LF за добу та співвідношення LF/HF вночі. При порівнянні з 2-ю групою відзначалися достовірно більш високі значення VLF і LF/HF за добу, вдень, а також LFn в активному періоді.

Це свідчить про ефективність триметазидину щодо відновлення у хворих на Q-ІМ із ЗДА вагусної активності та чутливості в-адренорецепторів до симпатичних впливів.

При аналізі динаміки показників ендотеліальної функції та ТІМ у хворих 3-ї групи відмічалася зменшення ТІМ лівої сонної артерії на 9,5% ($p < 0,05$) та поліпшення функціонального стану ендотелію (вірогідне збільшення ЕЗВД, усередненої швидкості кровотоку і зменшення пульсаційного індексу). Було відмічено зміщення рівноваги ендотеліальних вазоактивних речовин у бік відновлення здатності ендотелію до

вазодилатації (зменшення підвищеного рівня ET-1 на 59% та зростання зниженого вмісту 6-кето-ПГ F₁₆ в сироватці крові в 4,2 рази (p<0,01)).

Результати лікування хворих на Q-ІМ без анемічного синдрому. У хворих на Q-ІМ без анемічного синдрому, що отримували тільки базисну терапію ІМ (1-ша група), після 3-місячного спостереження було виявлено погіршення систолічної функції міокарда (зниження систолічної швидкості аортального потоку на 8,5% та її інтегралу на 9,2% (p<0,01)).

На фоні лікування триметазидином впродовж 3-х місяців у хворих на Q-ІМ без ЗДА (2 група) було виявлене зменшення дилатації і «сферичної» перебудови ЛШ (зменшення КСО на 10,1% та індексу сферичності на 2,3% (p<0,05)). Покращилася насосна (збільшилися ударний об'єм на 6,5% і ФВ на 6,8% (p<0,05)) і скоротлива функція (зменшення індексу локальної скорочувальної здатності на 5,9% (p<0,05)) міокарда. При міжгруповому порівнянні у пацієнтів 2-ї групи спостерігалися менші розміри ЛШ (достовірно нижчі КСО та індекс сферичності) та кращі показники систолічної функції міокарда (вірогідно більша ФВ та швидкість циркулярного скорочення волокон міокарда).

Також у групі триметазидину переважали хворі з відновленою діастолічною функцією ЛШ, про що свідчили достовірно більші показники швидкості раннього діастолічного наповнення ЛШ і співвідношення швидкостей раннього і пізнього діастолічного наповнення ЛШ при менших значеннях швидкості систоли передсердь і середнього тиску в легеневій артерії.

За даними добового моніторування ЕКГ, в 1-й групі хворих збільшилася кількість ветрикулярних екстрасистол за добу на 94,1% (p<0,05), натомість у пацієнтів 2-ї групи спостерігалася зменшення кількості суправетрикулярних екстрасистол протягом доби на 70% (p<0,01). Показники ішемії міокарда достовірно не змінилися в обох групах, але, при міжгруповому порівнянні, важкість проявів ішемії в групі триметазидину, була меншою (вірогідно менші кількість епізодів і тривалість ішемії, максимальна депресія сегменту ST).

В обох групах після 3-місячного лікування спостерігалася збільшення загальної ВРС (достовірне зростання SDANN, зменшення TI). В групі триметазидину також відмічалися позитивні зміни спектральних параметрів ВРС: зменшення симпатикотонії (зниження LFn на 6,1% і LF/HF за добу на 24,5% (p<0,05)) та відновлення впливу парасимпатичної ланки нервової системи (збільшення HF на 58,2% і HFn за добу на 13% (p<0,05)).

За результатами проби з реактивною гіперемією, додавання триметазидину до базисної терапії хворих на Q-ІМ приводило до суттєвого покращення функціонального стану ендотелію: у хворих спостерігалася вірогідне зменшення пульсаційного індексу, зростання ЕЗВД у 2,5 рази (p<0,01) та усередненої швидкості кровотоку на 31,8% (p<0,05). Також вірогідно зменшився рівень ET-1 на 54,5% та зріс вміст 6-кето-ПГ F₁₆ в сироватці крові у 3,5 рази (p<0,05).

Результати лікування триметазидином хворих на Q-ІМ в поєднанні та без ЗДА. В гострому періоді Q-ІМ у хворих на ЗДА, що отримували триметазидин, порівняно з пацієнтами без анемічного синдрому, яким також додатково до базисної терапії був призначений триметазидин, спостерігалася більш виражена дилатація ЛШ (достовірно

більші показники КСО та індексу сферичності) і значні порушення систолічної (вірогідно нижчі ФВ, швидкість циркулярного скорочення волокон міокарда, систолічна швидкість в аорті) та діастолічної функції міокарда (достовірно менші значення показників часу уповільнення раннього діастолічного наповнення, ізвольюмічного розслаблення та тривалості періоду раннього діастолічного наповнення ЛШ). Також у хворих на Q-ІМ із ЗДА спостерігалось зниження загальної активності ВНС (вегетативна «денервація» серця) внаслідок хронічної гіперактивації симпатичного відділу ВНС (вірогідне переважання максимальної ЧСС вдень, кількості суправентрикулярних екстрасистол за добу, достовірно нижчі значення SDNNi, VLF, LF, LF/HF протягом доби). При оцінці функціонального стану ендотелію у хворих на Q-ІМ із ЗДА, порівняно з пацієнтами без анемічного синдрому, спостерігалися вірогідно менші значення діаметру плечової артерії у стані спокою та більш високі показники швидкості кровотоку. У пацієнтів обох груп, порівняно із здоровими, спостерігалось значне порушення функції ендотелію (достовірно нижчі показники ЕЗВД, підвищений рівень ET-1, зниження 6-кето-ІІГ F₁₆).

Під впливом 3-місячної терапії триметазидином в обох групах хворих мали місце позитивні зміни щодо структурно-геометричних властивостей та систолічної функції міокарда ЛШ. При міжгруповому порівнянні показників внутрішньосерцевої гемодинаміки після лікування, у хворих на Q-ІМ в поєднанні із ЗДА спостерігалися вірогідно менші розміри лівого передсердя, товщини міжшлуночкової перетинки, задньої стінки та маси міокарда ЛШ, порівняно з хворими на Q-ІМ без анемічного синдрому.

Таким чином, застосування триметазидину у хворих на Q-ІМ в поєднанні із ЗДА сприяло більш адаптивному перебігу процесів післяінфарктного ремоделювання (зменшення дилатації лівого передсердя, ЛШ, поліпшення систолічної та діастолічної функції міокарда), зменшенню напруження гуморальних регуляторних систем (зростання VLF), відновленню активності блукаючого нерва в післяінфарктному періоді (збільшення SDNN, LF, LF/HF) та функціонального стану ендотелію (зростання ЕЗВД, 6-кето-ІІГ F₁₆., зменшення ET-1).

Наявність супутньої ЗДА у хворих на Q-ІМ, порівняно з хворими на Q-ІМ без анемічного синдрому, асоціювалася зі статистично недостовірним збільшенням 3-місячної смертності на 5,8%.

Ризик виникнення летального випадку в хворих на Q-ІМ із ЗДА був вірогідно вищим у чоловіків і достовірно зростав при наявності у пацієнтів гострої серцевої недостатності, аневризми ЛШ, блокади правої ніжки пучка Гіса, систолічної дисфункції (ФВ <45%) міокарда, показниках індексу локальної скорочувальної здатності більше 1,5 та добової ЧСС більше 80 уд/хв.

ВИСНОВКИ

Дисертаційна робота присвячена вирішенню актуальної задачі сучасної кардіології, а саме: удосконаленню методів діагностики та лікування порушень внутрішньосерцевої гемодинаміки, варіабельності серцевого ритму, функціонального стану судинного ендотелію у хворих на Q-інфаркт міокарда в поєднанні із залізодефіцитною анемією.

1. До особливостей клінічного перебігу Q-інфаркту міокарда на фоні залізодефіцитної анемії слід віднести більшу частоту прогресуючої стенокардії на початку захворювання (на 16%) та ускладнень гострого періоду інфаркту міокарда – гострої серцевої недостатності (на 19%) та ранньої післяінфарктної стенокардії (на 20%).
2. У хворих на Q-інфаркт міокарда в поєднанні із залізодефіцитною анемією спостерігається вірогідне збільшення порожнини, «сферична» перебудова, систолічна та діастолічна (II типу) дисфункція міокарда лівого шлуночка на фоні гіперкінетичного типу кровообігу, що супроводжується достовірним збільшенням ЧСС протягом доби (як вдень, так і вночі), частоти порушень ритму, кількості та тривалості епізодів ішемії міокарда, зниженням показників ВРС (SDNNi, SDANN, VLF, LF та LF/HF).
3. У хворих на Q-інфаркт міокарда в поєднанні із залізодефіцитною анемією спостерігається більш швидке прогресування процесів атерогенезу, про що свідчать вірогідне збільшення ТІМ сонних артерій (на 14%), менший діаметр плечової артерії (на 10%) та зростання рівня CD40 ліганду (на 28%), яке тісно пов'язане з важкістю анемії ($r=-0,48, p<0,01$).
4. Нормалізація рівня гемоглобіну у хворих на Q-інфаркт міокарда із залізодефіцитною анемією під впливом препаратів заліза супроводжувалася трансформацією псевдонормального профілю наповнення лівого шлуночка у гіпертрофічний, тенденцією до зменшення порожнини та покращення систолічної функції лівого шлуночка, вірогідним збільшенням SDNNi (на 48%) та SDANN (на 40%) вночі, VLF (на 87%) протягом доби.
5. Додавання триметазидину до базисної терапії Q-інфаркту міокарда та залізодефіцитної анемії у хворих сприяло вірогідному зменшенню КСО (на 24%), індексу сферичності (на 14%) та тиску в легеневій артерії (на 18%), зростанню ударного об'єму та індексу (на 10%), фракції викиду (на 18%), швидкості циркулярного скорочення волокон міокарда (на 21%), покращенню діастолічного наповнення лівого шлуночка, зменшенню тривалості епізодів ішемії міокарда за добу (на 91%), зростанню SDNNi (на 78%), SDANN (на 55%), RMSSD (на 66%), рNN50 (на 94%), поліпшенню функціонального стану ендотелію (збільшення ЕЗВД у 2,9 рази, швидкості судинного кровотоку на 32%, зменшення рівня ендотеліну-1 на 59% та зростання вмісту 6-кетопростагландину F_{1 β} у 4,2 рази), зменшенню ТІМ сонних артерій (на 9%).
6. У хворих на Q-інфаркт міокарда на фоні залізодефіцитної анемії спостерігалася тенденція до збільшення тримісячної смертності (на 5,8%). Ризик виникнення летального випадку був достовірно вищим у чоловіків, пацієнтів з гострою серцевою недостатністю, аневризмою лівого шлуночка, блокадою правої ніжки пучка Гіса, систолічною дисфункцією міокарда, показниками індексу локальної скорочувальної здатності більше 1,5 та добової ЧСС більше 80 уд/хв.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Хворим на Q-інфаркт міокарда в поєднанні із залізодефіцитною анемією доцільно проводити комплексне обстеження (ехокардіографія, добове моніторування ЕКГ, дуплексне сканування сонних та плечової артерій) для виявлення порушень систолічної, діастолічної, ендотеліальної та вегетативної дисфункції.
2. Для діагностики порушень ендотеліальної функції у хворих на Q-інфаркт міокарда із залізодефіцитною анемією недоцільно визначати вміст ендотеліну-1 та 6-кетопростагландину F₁₆ в сироватці крові. Найбільш чутливим маркером атерогенезу у хворих на Q-інфаркт міокарда в поєднанні із залізодефіцитною анемією слід вважати рівень CD40 ліганду.
3. Хворим на Q-інфаркт міокарда на фоні залізодефіцитної анемії потрібно рекомендувати базисну терапію з додаванням препаратів заліза (Ранферон-12, Ranbaxi), 100 мг один раз на добу) та триметазидину (предуктал® MR, Servier), 35 мг два рази на добу) протягом 3-х місяців, що сприяє відновленню рівня гемоглобіну, покращенню систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка, поліпшує функціональний стан ендотелію, відновлює вегетативну рівновагу та зменшує тривалість ішемії міокарда.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Назаренко О.В. Вплив триметазидину на кардіогемодинаміку та ендотеліальну функцію у хворих на Q-інфаркт міокарда / О. В. Назаренко // Медичні перспективи. – 2008. – Т. XIII, № 4. – С. 29-33.
2. Сыволап В.Д. Влияние триметазида на вариабельность сердечного ритма у больных Q инфарктом миокарда в сочетании с железodefицитной анемией / В. Д. Сыволап, Е. В. Назаренко // Буковин. мед. вісн. - 2006. - Т. 10 - № 4. – С. 169-171. (Автором проведено аналіз літературних джерел, обстеження хворих, статистично оброблені отримані дані, сформульовані висновки).
3. Сыволап В. В. Залізодефіцитна анемія у хворих на інфаркт міокарда / В. В. Сыволап, О. В. Назаренко // Запорж. мед. журн. – 2008. – Т. 1, № 2. – С. 68-71. (Автором проведено аналіз літературних джерел).
4. Сыволап В. В. Варіабельність ритму серця та особливості перебігу гострого інфаркту міокарда на фоні залізодефіцитної анемії / В. В. Сыволап, О. В. Назаренко // Запорж. мед. журн. – 2008. – № 3. – С. 9-12. (Автором проведено аналіз літературних джерел, обстеження хворих, статистично оброблені отримані дані, сформульовані висновки).
5. Сыволап В. В. Внутрішньосерцева гемодинаміка та діастолічна функція лівого шлуночка у хворих на Q-інфаркт міокарда в поєднанні із залізодефіцитною анемією / В. В. Сыволап, О. В. Назаренко // Науковий вісн. Ужгород. націонал. університету. – 2008. – № 34. – С. 82-85. (Автором проведено аналіз літературних джерел, обстеження хворих, статистично оброблені отримані дані, сформульовані висновки).
6. Сыволап В. В. Вплив препаратів заліза та триметазидину на вміст CD40 ліганду, ендотеліну-1 та 6-кето-простагландину F_{1α} у хворих на Q-інфаркт міокарда в поєднанні із

- залізодефіцитною анемією / В. В. Сиволап, О. В. Назаренко // Запоріж. мед. журн. – 2008. – № 5. – С. 60-64. (Автором проведено аналіз літературних джерел, обстеження хворих, статистично оброблені отримані дані, сформульовані висновки).
7. Сиволап В. В. Вплив триметазидину на внутрішньосерцеву гемодинаміку та функцію ендотелію у хворих на Q-інфаркт міокарда на фоні залізодефіцитної анемії / В. В. Сиволап, О. В. Назаренко // Світ медицини та біології. – 2009. – № 1. – С. 29-34. (Автором проведено аналіз літературних джерел, обстеження хворих, статистично оброблені отримані дані, сформульовані висновки).
8. Назаренко Е.В. Влияние триметазидина на клиническое течение инфаркта миокарда у больных острым Q инфарктом миокарда в сочетании с железodefицитной анемией / Е. В. Назаренко // Материали 78-й межвузовской научно-практ. конф. студентов и молодых ученых, посвященной 75-летию Крымского государственного медицинского университета им. С. И. Георгиевского. – Симферополь. - 2006. - С. 88.
9. Назаренко О.В. Варіабельність серцевого ритму та „німа” ішемія міокарда у хворих на Q інфаркт міокарда в поєднанні із залізодефіцитною анемією / О. В. Назаренко // Матеріали X міжнародного медичного конгресу. - Тернопіль. - 2006. - С. 28.
10. Назаренко Е.В. Особенности изменения показателей гемодинамики у больных Q инфарктом миокарда, ассоциированным с железodefицитной анемией / Е. В. Назаренко // Матеріали другої міжнародної наук.-практ. конф. – Полтава. - 2006. - С. 68.
11. Назаренко Е.В. Особенности клинического течения инфаркта миокарда у больных железodefицитной анемией / Е. В. Назаренко // Матеріали міжнародних конф. студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів. - Суми. – 2008. – С. 21-22.
12. Пат. u200613688 Україна, МПК (2006): А61К 31/00. Спосіб лікування інфаркту міокарда у хворих на залізодефіцитну анемію / Сиволап В.В., Назаренко О.В.; заявник і власник охоронного документа Запорізький державний медичний університет. - № 22783; заявл. 25.12.06; опубл. 25.04.07, Промислова власність №5.

АНОТАЦІЯ

Назаренко О.В. Клініко-гемодинамічні зміни, варіабельність ритму серця та дисфункція ендотелію у хворих на Q-інфаркт міокарда на фоні залізодефіцитної анемії. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. Запорізький державний медичний університет МОЗ України. - Запоріжжя, 2009.

Дисертація присвячена оптимізації медикаментозної терапії хворих на Q-інфаркт міокарда в поєднанні із залізодефіцитною анемією шляхом удосконалення методів діагностики та лікування порушень внутрішньосерцевої гемодинаміки, варіабельності ритму серця, функціонального стану судинного ендотелію.

В роботі доведено, що у хворих на гострий Q-ІМ в поєднанні із ЗДА спостерігається достовірно більша частота розвитку ускладнень ІМ: гострої серцевої недостатності та ранньої післяінфарктної стенокардії. Порівняно з хворими на Q-ІМ без анемічного синдрому, виявлена більш виражена дилатація, «сферична» перебудова, систолічна та діастолічна (II типу) дисфункція ЛШ на фоні гіперкінетичного типу кровообігу, переважання добової ЧСС, епізодів аритмії, значне зниження часових та спектральних параметрів ВРС та більш виражена ішемія міокарда. Доведено прискорення прогресування процесів атерогенезу у хворих на Q-ІМ в поєднанні із ЗДА, чутливим маркером чого є збільшений рівень CD40 ліганду, тісно пов'язаний з важкістю анемії. Визначені основні предиктори несприятливого перебігу Q-ІМ у хворих на ЗДА протягом 3-х місяців. Комбіноване застосування триметазидину та препаратів заліза сприяє значному поліпшенню показників внутрішньосерцевої гемодинаміки, варіабельності серцевого ритму та функціонального стану ендотелію у хворих на Q-ІМ в поєднанні із ЗДА.

Ключові слова: Q-інфаркт міокарда, залізодефіцитна анемія, клініко-гемодинамічні зміни міокарда, варіабельність ритму серця, дисфункція ендотелію, триметазидин.

АННОТАЦІЯ

Назаренко Е.В. Клинико-гемодинамические изменения, вариабельность ритма сердца и дисфункция эндотелия у больных Q-инфарктом миокарда на фоне железодефицитной анемии. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – кардиология. Запорожский государственный медицинский университет МОЗ Украины. - Запорожье, 2009.

Диссертация посвящена оптимизации медикаментозной терапии больных Q-инфарктом миокарда в сочетании с железодефицитной анемией путем усовершенствования методов диагностики и лечения нарушений внутрисердечной гемодинамики, вариабельности ритма сердца, функционального состояния сосудистого эндотелия.

Обследовано 115 больных острым Q-инфарктом миокарда (65 мужчин и 50 женщин), из них 69 больных Q-инфарктом миокарда на фоне сопутствующей железодефицитной анемии и 46 больных Q-инфарктом миокарда без анемического синдрома, в возрасте от 43 до 80 лет (средний возраст $62,69 \pm 0,94$ лет). Согласно цели и задачам исследования, больные были разделены на группы в зависимости от назначения препаратов железа и триметазидина. Длительность наблюдения составила 3 месяца.

В работе доказано, что у больных острым Q-инфарктом миокарда в сочетании с железодефицитной анемией наблюдается достоверно более высокая частота развития осложнений инфаркта миокарда: острой сердечной недостаточности и ранней постинфарктной стенокардии. По сравнению с больными Q-инфарктом миокарда без анемического синдрома, выявлена более выраженная дилатация, «сферическая» трансформация, систолическая и диастолическая (II типа) дисфункция левого желудочка на

фоне гиперкинетического типа кровообращения, преобладала суточная частота сердечных сокращений, эпизодов аритмии, наблюдалось значительное снижение временных (SDNNi, SDANN) и спектральных параметров (VLF, LF, соотношения LF/HF) variability сердечного ритма и более выраженная ишемия миокарда. При этом развитие острой сердечной недостаточности у больных Q-инфарктом миокарда в сочетании с железодефицитной анемией было тесно связано с повышенной частотой сердечных сокращений в течение суток, низкими показателями SDANN и VLF за сутки, а низкая мощность VLF в активном периоде также коррелировала с наличием постинфарктной стенокардии.

Доказано ускорение прогрессирования атерогенеза у больных Q-инфарктом миокарда в сочетании с железодефицитной анемией, чувствительным маркером чего является повышение уровня CD40 лиганда, тесно связанное со степенью тяжести анемии. Выявлены основные предикторы неблагоприятного исхода Q-инфаркта миокарда (мужской пол, наличие у пациентов острой сердечной недостаточности, аневризмы левого желудочка, блокады правой ножки пучка Гиса, систолической дисфункции миокарда, показателей индекса локальной сократимости более 1,5 и среднесуточной частоты сердечных сокращений более 80 уд/мин) у больных железодефицитной анемией в течение 3-х месяцев.

Применение только базисной терапии Q-инфаркта миокарда у больных Q-инфарктом миокарда на фоне железодефицитной анемии не способствует замедлению прогрессирования дилатации левого желудочка, систолической и диастолической дисфункции миокарда. Также у пациентов сохраняются низкие показатели variability сердечного ритма, повышенная частота сердечных сокращений и выраженная эндотелиальная дисфункция.

Нормализация уровня гемоглобина на фоне терапии препаратами железа у пациентов с Q-инфарктом миокарда и железодефицитной анемией сопровождается улучшением диастолического наполнения миокарда, тенденцией к уменьшению полости левого желудочка и повышению сократительной способности миокарда; восстанавливается вегетативная функция (увеличение SDNNi, SDANN, VLF) и имеет место тенденция к уменьшению выраженности дисфункции эндотелия.

Комбинированное применение триметазидина и препаратов железа способствует достоверному замедлению прогрессирования постинфарктной дилатации левого желудочка, улучшению систолической и диастолической функции миокарда. Также отмечается значительное уменьшение выраженности ишемии миокарда в течение суток, восстановление сниженных временных (SDNNi, SDANN, RMSSD, pNN50) и спектральных показателей (VLF, LF, HF, соотношения LF/HF) variability сердечного ритма и улучшение функционального состояния эндотелия (увеличение эндотелийзависимой вазодилатации, снижение повышенного уровня эндотелина-1 и повышение сывороточной концентрации 6-кетопроستاгландина F₁₆) у больных Q-инфарктом миокарда в сочетании с железодефицитной анемией.

Ключевые слова: Q-инфаркт миокарда, железодефицитная анемия, клинико-гемодинамические изменения миокарда, вариабельность ритма сердца, дисфункция эндотелия, триметазидин.

SUMMARY

Nazarenko O.V. Clinical and hemodynamic changes, heart rate variability and endothelial dysfunction in patients with Q-wave myocardial infarction and iron-deficiency anemia. – The Manuscript.

The thesis is presented for an degree in speciality 14.01.11 - Cardiology. Zaporizhzhya State Medical University, Ministry of Public Health of Ukraine. - Zaporizhzhya, 2009.

The thesis is devoted to optimization of treatment of patients with Q-wave myocardial infarction and iron-deficiency anemia, by the improvement of methods of diagnostics and treatment of violations of intracardiac hemodynamics, heart rate variability, functional state of vascular endothelium.

In thesis it is demonstrate that in patients with Q-wave myocardial infarction and iron-deficiency anemia is significantly high-frequency of development of complications of myocardial infarction: an acute cardiac insufficiency and early postinfarction angina pectoris. In comparison with patients with Q-wave myocardial infarction without an anemic syndrome in patients with Q-wave myocardial infarction and iron-deficiency anemia marked dilatation, «spherical» transformation, systolic and diastolic (II type) left ventricle dysfunction in combination with hyperkinetic type of circulation and predominance daily heart beats, episodes of arrhythmia, significantly lowering of time-domain and long-term frequency-domain parameters of heart rate variability and more expressed myocardial ischemia were observed. It's shown, that the progress of atherogenesis in patients with Q-wave myocardial infarction and iron-deficiency anemia is more quickly, sensible marker of it is increase of CD40 ligand level, related to anemia degree. Basic predictors of unfavorable short events were stated in patients with Q-wave myocardial infarction and iron-deficiency anemia. The therapy with trimetazidine and iron preparations is promoted to the considerable improvement of intracardiac hemodynamic indices, heart rate variability parameters and endothelial function in patients with Q-wave myocardial infarction and iron-deficiency anemia.

Key words: Q-wave myocardial infarction, iron-deficiency anemia, clinical and hemodynamic myocardial changes, heart rate variability, endothelial dysfunction, trimetazidine.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВНС – вегетативна нервова система
 ВРС - варіабельність ритму серця
 ЗДА - залізодефіцитна анемія
 ЕТ - ендотелін
 ЕЗВД - ендотелійзалежна вазодилатація
 ІМ - інфаркт міокарда
 ІХС - ішемічна хвороба серця
 КДО - кінцево-діастолічний об'єм
 КСО - кінцево-систолічний об'єм
 ЛШ - лівий шлуночок
 ПГ – простагландин
 ТІМ - товщина комплексу інтима-медіа сонних артерій
 ФВ – фракція викиду
 ФР - феритин
 ЧСС - частота серцевих скорочень
 CD40 L - CD40 ліганд
 HF - амплітуда хвиль високої частоти спектрального розподілення серцевого ритму
 HF_n – HF в нормалізованих одиницях
 LF - амплітуда хвиль низької частоти спектрального розподілення серцевого ритму
 LF_n - LF в нормалізованих одиницях
 LF/HF - співвідношення LF до HF
 rNN50 - відношення числа інтервалів NN, що відрізняються від сусідніх більш ніж на 50 мс, до загального числа NN інтервалів
 rMSSD - стандартне (середнє квадратичне) відхилення різниці послідовних інтервалів NN
 SDANN - стандартне відхилення середніх інтервалів RR серед всіх NN сегментів тривалістю 5 хвилин
 SDNN_i - середнє всіх стандартних відхилень 5-хвилинних сегментів NN інтервалів за весь час реєстрації
 ТІ - загальна кількість всіх NN інтервалів, розділених заввишки гістограми всіх NN інтервалів, вимірюваних в дискретному масштабі з кроком 7,8125 мс
 VLF - амплітуда хвиль дуже низької частоти спектрального розподілення серцевого ритму