

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

КОЛБІНА Іветта Валеріївна

УДК: 616.155.1-008.1+ 616.12-00085.272

**МОРФОМЕТРИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ЕРИТРОЦИТІВ, ПОКАЗНИКИ
ГЕМОДИНАМІКИ І ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ХВОРИХ НА
СТАБІЛЬНУ СТЕНОКАРДІО НАПРУГИ ТА ЇХ ЗМІНИ ПІД ВПЛИВОМ
МЕТАБОЛІЧНОЇ ТЕРАПІЇ**

14.01.11 - кардіологія

**Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

Запоріжжя – 2004

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України.

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор **Візір Вадим Анатолійович**,
Запорізький державний медичний університет, завідувач кафедри
госпітальної терапії №1.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Фуштей Іван Михайлович**, Запорізька медична академія
післядипломної освіти МОЗ України, завідувач кафедри терапії, клінічної фармакології та
ендокринології;

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

Провідна установа: Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска АМН України, відділ
атеросклерозу і хронічної ІХС, м. Київ.

Захист дисертації відбудеться “ 22 “ грудня 2004 р. о 14 годині
на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 17.600.02 при Запорізькому державному
медичному університеті (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Запорізького державного медичного
університету (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

Автореферат розісланий “ 19 “ листопада 2004 р.

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

Волошин М.А.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. У структурі загальної інвалідизації і смертності населення України ішемічна хвороба серця (ІХС) займає перше місце (Дорогий А.П., Лутай М.І., 2003). Одна з найбільш поширених форм ІХС – стенокардія, не тільки значно скорочує тривалість життя більшості хворих, але й погіршує його якість, приводячи до стійкої втрати працездатності та інвалідизації. При цьому ступінь і частота негативного впливу ішемії серцевого м'язу на ці показники значно вищі, ніж при інших найбільш розповсюджених хронічних захворюваннях, включаючи інсульт, артрит, цукровий діабет і депресію (Lewin R., 1999).

Про поширеність ІХС серед населення економічно розвинутих країн свідчать такі дані: в США загальна кількість хворих складає близько 14 млн., а зі стабільною стенокардією перевищує 10 млн. осіб. Поширеність і захворюваність ІХС серед дорослого населення в Україні в 2002 році склали 17177,0 і 1593,8 на 100 тис. населення відповідно. Ця патологія у структурі кардіоваскулярної летальності в нашій країні займає перше місце і складає 632,1 на 100 тис. населення і, на жаль, негативна тенденція продовжує зростати (Коваленко В.М., Дорогий А.П., 2002).

Численні експериментальні та клінічні спостереження підтверджують важливу роль у формуванні ішемії міокарда фіксованої і динамічної обструкції коронарних артерій, яка веде до структурних та функціональних змін у серцевому м'язі (Мазур Н.А., 1999).

Недостатність коронарного кровообігу викликає гіпоксію, обмежує постачання енергетичних субстратів в міокард, активує анаеробний гліколіз, що призводить до накопичення кінцевих продуктів ішемічного метаболізму і створює несприятливі умови для функціонування серцево-судинної системи.

Одне з центральних місць в патогенезі ішемії міокарда займає вегетативна нервова система, яка бере участь в регуляції коронарного кровообігу, виникненні спазму коронарних артерій і метаболічних порушень в міокарді (Явелов І.С., 1997, Амосова К.М., 2002). Загальновідома роль гіперсимпатикотонії в розвитку гострого інфаркту міокарда, однак залишається недостатньо вивченим питання впливу ступеня і характеру взаємодії центральної та тканинної ланок симпато-адреналової системи на патогенез стабільної стенокардії (Коркушко О.В., 2003).

Остаточно встановлена здатність еритроцитів депонувати катехоламіни, інсулін та деякі гормони. Сутність цього феномена дослідники бачать у раціональному використанні гормонів організмом, а також їх захист від руйнуючого впливу ферментів плазми. Враховуючи пригнічуючу дію інсуліну на адренергічну систему, а також контрінсулярні ефекти катехоламінів, виникає питання про характер їх взаємодії в еритроцитах. Вивчення закономірностей процесів депонування гормонів еритроцитами, можливо, дозволить аналізувати тонкі механізми патогенезу ІХС.

Сучасне лікування стабільної стенокардії зосереджено, головним чином, на відновленні рівноваги між перфузією міокарда і енергетичними потребами міокардіальної клітини (Лутай М.І., 2003, Амосова К.М., 2002). Традиційні антиангінальні препарати ефективно усувають клінічні прояви стенокардії, але не запобігають розвитку метаболічних змін, котрі мають місце у хворих на ІХС. Крім того, застосування цих препаратів обмежує протипоказання і накопичення небажаних побічних ефектів в ході лікування (Masco J.E., 2000, Jackson G., 2000).

Таким чином, очевидна актуальність розробки принципово нового напрямку в лікуванні ІХС, яким є цитопротекція (Амосова К.М., 2002, Курята О.В., 2003). Під цим розуміють попередження ішемічних і реперфузійних ушкоджень міокарда шляхом безпосереднього впливу на його клітини, не пов'язаного зі змінами гемодинаміки.

В експериментальній і клінічній кардіології накопичується значний досвід раціонального комбінування антиангінальних препаратів і засобів метаболічної корекції (Горчакова Н.О., 1996, Лутай М.І., 2004). Створення нових терапевтичних комбінацій на основі препаратів з метаболічним типом дії, визначення принципів їх застосування в сполученні з базисною терапією дозволять підвищити ефективність лікування ІХС, скоротити термін перебування хворих у стаціонарі, що буде сприяти зменшенню кількості ускладнень і рівня летальності від цієї патології в Україні. Усе вищезазначене і стало підставою для вибору мети та завдань дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є частиною науково-дослідної роботи кафедр патологічної фізіології та госпітальної терапії №1 Запорізького державного медичного університету за темою: "Роль порушень нейро-імунно-ендокринних взаємовідносин в розвитку експериментальної та клінічної патології" (номер державної реєстрації 0103 У 000937). Автором виконано дослідження морфометричних і функціональних параметрів еритроцитів.

Мета і задачі дослідження: встановлення клінічних особливостей, параметрів центральної і периферичної гемодинаміки, варіабельності серцевого ритму та морфофункціональних властивостей еритроцитів у хворих на стабільну стенокардію III функціонального класу (ФК) та їх динаміка у ході базисної терапії і комбінації її з мілдронатом.

Для досягнення мети сформульовані такі задачі дослідження:

1. Дослідити показники центральної і периферичної гемодинаміки, кардіоінтервалометрії, толерантності до фізичних навантажень у хворих на стабільну стенокардію III ФК і виявити особливості стану даних показників в залежності від статі, віку, тривалості захворювання.
2. Проаналізувати характер змін структурно-морфологічних параметрів еритроцитів у хворих на стабільну стенокардію і виявити особливості стану даних показників в залежності від статі, віку, тривалості анамнезу ІХС.

3. Вивчити особливості процесу депонування катехоламінів і інсуліну в еритроцитах у хворих на стабільну стенокардію III ФК.

4. Провести оцінку антиангінальної активності базисної терапії і комбінації базисної терапії з мілдронатом у хворих на стабільну стенокардію III ФК.

5. Дати порівняльну характеристику базисної терапії і комбінації її з мілдронатом з урахуванням їх впливу на параметри кардіогемодинаміки, кардіоінтервалометрії та функціональні властивості еритроцитів, підвищення толерантності до фізичних навантажень у хворих на стабільну стенокардію III ФК і виявити особливості стану даних показників в залежності від статі, віку та тривалості захворювання.

Об'єкт дослідження – хворі на ішемічну хворобу серця зі стабільною стенокардією напруги III ФК і практично здорові особи.

Предмет дослідження - показники центральної і периферичної гемодинаміки, варіабельності серцевого ритму, морфологічні параметри еритроцитів, депоновані катехоламіни та інсулін у хворих на стабільну стенокардію III ФК при застосуванні лікування.

Методи дослідження - цитохімічний метод визначення депонованих сумарних катехоламінів і інсуліну в еритроцитах та морфометричних параметрів еритроцитів за допомогою системи цифрового аналізу зображень, електрокардіографія, комп'ютерна реокардіографія, кардіоінтервалометрія, велоергометрія.

Наукова новизна отриманих результатів. У дослідженні вперше вивчені зміни морфометричних, катехоламін- і інсуліндепонуючих властивостей еритроцитів у хворих на стабільну стенокардію III ФК, що дозволяє визначити їх роль у патогенезі ІХС; встановлена кореляційна залежність між показниками, що характеризують функціональні властивості еритроцитів і стан центральної та периферичної гемодинаміки, кардіоінтервалометрії у пацієнтів зі стабільною стенокардією III ФК. Вперше в порівняльному аспекті показаний вплив базисної терапії ІХС і комбінації її з мілдронатом на частоту ангінозних приступів на добу і добову потребу в нітрогліцерині, гемодинамічні характеристики, варіабельність серцевого ритму, толерантність до фізичних навантажень, морфометричні параметри еритроцитів, їх здатність до депонування катехоламінів і інсуліну у хворих на стабільну стенокардію III ФК.

Практичне значення одержаних результатів. Обґрунтовано сполучення базисної терапії з мілдронатом, що підсилює антиангінальний ефект традиційної терапії, підвищує толерантність до фізичних навантажень. Установлено тісний функціональний зв'язок між показниками гемодинаміки і варіабельності серцевого ритму та активністю депонованої ланки симпато-адреналової системи на прикладі еритроцитарної моделі, що може бути використано як додаткові критерії в діагностиці ІХС і контролі проведеної медикаментозної терапії. Запропоновано "Спосіб лікування ішемічної хвороби серця" (позитивне рішення на винахід №2004042586/к).

Результати дослідження впроваджені в практику роботи в кардіологічному відділенні Запорізької обласної клінічної лікарні, у кардіологічних відділеннях 6-ї, 9-ї, 10-ї міських клінічних лікарень міста Запоріжжя та в навчальний процес на кафедрах пропедевтики внутрішніх хвороб з загальним доглядом за хворими, госпітальної терапії №1, клінічної фармакології, фармації і фармакотерапії Запорізького державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Автором особисто сформульовані мета і завдання дослідження, проведений літературний пошук та узагальнено його результати, підібрані та рандомізовані групи хворих відповідно до поставлених завдань, виконані інструментальні, цитохімічні та морфологічні методи дослідження. Самостійно проведена обробка та статистичний аналіз результатів, відібрані дані, які лягли в основу опублікованих робіт та дисертації.

Апробація результатів роботи. Основні положення дисертації представлені та обговорені на II Міжнародній науковій конференції “Мікроциркуляція та її вікові зміни” (Київ, 2002 р.), III Міжнародній медичній конференції студентів та молодих вчених “Медицина – Здоров’я – XXI сторіччя” (Дніпропетровськ, 2002 р.), науково-практичній конференції молодих вчених “Вчені майбутнього” (Одеса, 2002 р.), науково-практичній конференції “Актуальні питання кардіології і ревматології” (Київ, 2003 р.). Апробація дисертаційної роботи проведена 22 червня 2004 року на розширеному спільному засіданні кафедр пропедевтики внутрішніх хвороб з доглядом за хворими, госпітальної терапії №1, нервових хвороб Запорізького державного медичного університету.

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 6 друкованих робіт, з них 3 статті у фахових виданнях рекомендованих ВАК України, з них одна написана без співавторів.

Структура і обсяг роботи. Дисертація викладена на 226 сторінках машинописного тексту. Складається із вступу, огляду літератури, клінічної характеристики обстежених осіб і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що включає 365 літературних джерел, із них 213 російською та українською мовами і 152 роботи іноземних авторів. Робота ілюстрована 5 рисунками і 92 таблицями, що займають 42 повних сторінки.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Для реалізації поставлених задач було обстежено 105 хворих на стабільну стенокардію напруги III ФК у віці від 42 до 79 років (середній вік $60,0 \pm 0,88$ років), із них чоловіків - 66 (62,9%), жінок - 39 (37,1%). Середня тривалість захворювання склала 7,57 року.

Діагностика стабільної стенокардії напруги і її функціональний клас здійснювалася згідно з рекомендаціями Українського товариства кардіологів. До критеріїв виключення пацієнтів із групи

обстеження відносили: артеріальну гіпертензію, серцеву недостатність III-IV ФК (NYHA), сіноаурикулярну й атріовентрикулярну блокади високих градацій, виражені особові і когнітивні порушення, цукровий діабет і супутні захворювання легень, печінки і нирок з їх функціональною недостатністю.

Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб, порівняних за статтю та віком з обстеженими хворими. Для проведення порівняльної характеристики впливу різних способів лікування, обстежені хворі були рандомізовані на дві групи в залежності від застосованої терапії.

В першій групі (n=52) призначали базисну терапію, яка включала нітрати пролонгованої дії (іzosорбіда динітрат у добовій дозі 60-120 мг), β -адреноблокатор (метопролол у добовій дозі 100-200 мг), аспірин (100-325 мг на добу). Тривалість терапії складала в середньому 20 днів.

Пацієнтам другої групи (n=53) на фоні базисної терапії проводили внутрішньовенне введення мілдронату по 5 мл 10% розчину протягом 10-12 днів.

Вибіркові сукупності спостереження були сформовані за допомогою ненавмисного (випадкового) добору з елементами спрямованої вибірки, що забезпечує рівномірне співвідношення в групах осіб різної статі, віку, антропометричних показників.

Як в процесі лікування, так і після його закінчення не було зареєстровано побічної дії лікарських засобів, що вивчалися. Оцінка центральної і периферичної гемодинаміки проводилася за допомогою комп'ютерного діагностичного комплексу "РЕОКОМ", розробленого в лабораторії комп'ютерних діагностичних систем Національного аерокосмічного університету "ХАІ" за методикою Кубісек М. у модифікації Пушкаря Ю.Т. і співавт.

Математичний аналіз серцевого ритму (кардіоінтервалометрія) здійснювався за допомогою системи комп'ютерної кардіографії CardioLab 2000. Оцінка функціонального стану хворих проводилася, при відсутності протипоказань, за допомогою велоергометрії на велоергометрі - ergometer SECA CARDIOTEST 100 (HÖRMANN, Німеччина).

Морфометричні показники еритроцитів досліджували в нативних мазках крові, визначали в еритроцитах сумарні катехоламіни (адреналін, норадреналін, дофамін) цитохімічним методом за методикою Мардарь Г.І., а також використовували цитохімічний метод виявлення депонованого в еритроцитах інсуліну за допомогою комп'ютерної системи цифрового аналізу зображення VIDAS-386 (Kontron Elektronik, Німеччина), які виконували на кафедрі патологічної фізіології.

Вивчення показників гемодинаміки, варіабельності серцевого ритму, велоергометрії та морфофункціональних властивостей еритроцитів проводили перед початком базисної терапії та комбінації її з мілдронатом і після завершення лікування. Результати досліджень піддавали статистичній обробці за допомогою програми Excel – 2000, яка складалася із загальної статистики, дисперсійного та кореляційного аналізів.

Результати дослідження та їх обговорення. При аналізі результатів, отриманих у ході даного дослідження, встановлено, що у хворих на ІХС спостерігається достовірне зниження скорочувальної здатності міокарда. Так, показники УО, УІ, ХОК, СІ, об'ємної швидкості викиду та потужності лівого шлуночка були вірогідно в середньому на 21,8-24% нижче аналогічних параметрів контрольної групи. Необхідно відзначити достовірне збільшення загального та питомого периферичного опору судин на 41% та 38% відповідно.

Дослідження показали, що в міру зниження еластичності артеріальних судин змінюється і діяльність серця, вона стає менш економною: показник витрати енергії на одне скорочення у хворих на ІХС був вірогідно збільшений на 10% по відношенню до здорових осіб.

У результаті проведених досліджень було встановлено, що у хворих на стабільну стенокардію поряд із загальними закономірностями, характерними для ішемічної хвороби серця, мали місце достовірні розходження гемодинамічних порушень, що визначалися статтю, віком і тривалістю захворювання.

Аналізуючи зміни гемодинамічних параметрів у пацієнтів жіночої і чоловічої статі, необхідно відзначити тенденцію до зниження показників, що характеризують насосну функцію міокарда і підвищення ЗПОС у чоловіків у порівнянні з жінками.

Еволюція гемодинамічних порушень у хворих на ІХС складається з взаємодії кардіальних і периферичних механізмів регуляції кровообігу і характеризується тим, що в міру збільшення віку хворих і сполученого з ним такого клінічного критерію, як тривалість захворювання, спостерігається достовірне зниження УО, ХОК, СІ і достовірне збільшення постнавантажувальних характеристик.

При оцінці показників велоергометричного тесту у хворих на ІХС відзначалося достовірне зниження ТФН, часу виконання навантаження та перевищення енергетичного рівня порогового навантаження по відношенню до здорових осіб. Показники велоергометричного тесту виявилися практично однаковими як у чоловіків, так і у жінок, а достовірне зниження порогової потужності (ПП) навантажень у осіб жіночої статі на 14,8% ($P < 0,001$), у порівнянні з чоловіками, пов'язано з її більш низькими вихідними показниками. Порівняльний аналіз досліджуваних параметрів в залежності від віку пацієнтів і тривалості анамнезу ІХС дає підставу зробити висновок, що зі збільшенням віку та тривалості захворювання відбувається достовірне зниження ПП виконаних фізичних навантажень і збільшення енергетичних витрат на їх виконання.

Аналіз даних, отриманих при реєстрації варіаційних пульсограм, дозволив зробити висновок, що в обстежених хворих спостерігаються порушення вегетативного балансу в бік переваги симпатичної активності. При вивченні кореляційної залежності між показниками гемодинаміки і варіабельності серцевого ритму нами виявлений ряд закономірностей. Так, у хворих на ІХС встановлений прямий кореляційний зв'язок між підвищенням ЗПОС та зростанням

АМо і ІН ($r=0,52$; $P<0,05$ і $r=0,50$; $P<0,05$). Середня величина RR негативно корелює з АМо ($r=-0,59$; $P<0,01$) і ІН ($r=-0,53$; $P<0,01$). Крім того, у хворих на ІХС також спостерігалась позитивна кореляційна залежність ПП з АМо і ІН ($r=0,43$; $P<0,05$ і $r=0,45$; $P<0,05$) і обернена з варіаційним розмахом ($r=-0,42$, $P<0,05$).

При аналізі показників варіаційної кардіоінтервалометрії в залежності від статі, віку пацієнтів і тривалості захворювання встановлено, що в осіб чоловічої статі, зі збільшенням віку пацієнтів ($r=0,42$; $P<0,05$), а також при збільшенні тривалості захворювання зростає активність симпато-адреналової системи.

При дослідженні морфометричних показників еритроцитів виявили, що у хворих на стабільну стенокардію ці показники практично не змінювалися в порівнянні з контрольною групою. Однак, незважаючи на видимість відсутності достовірних змін цих показників у здорових і хворих, при використанні спеціальної програми класифікації (Kontron Elektronik, Німеччина), виявлялося значне збільшення кількості еритроцитів, що мають відхилення від правильної форми і середнього розміру, тобто з'являлося значно більше анізоцитів і пойкилоцитів (дегенеративних форм еритроцитів) та зниження вмісту в еритроцитах гемоглобіну.

Таким чином, кінцевим результатом подібного роду морфометричних змін в еритроцитах є втрата ними здатності пересуватися в системі мікроциркуляції. Це веде до розвитку циркуляторної гіпоксії, з одного боку, а з іншого боку, при дефіциті місцевого кровотоку розвивається компенсаторне зниження спорідненості гемоглобіну до кисню – фактор, дуже важливий для поліпшення оксигенації тканин (Дударев В.П., 1979, Григор'янц Р.А. і співавт., 1980).

Результатами даного дослідження встановлено, що початковий вміст і концентрація катехоламінів в еритроцитах у обстежених пацієнтів були вірогідно нижче аналогічних показників осіб контрольної групи. Ступінь зниження депонованих катехоламінів в еритроцитах виявився менш вираженим у чоловіків, пацієнтів віком понад 60 років і тривалості анамнезу ІХС понад 10 років і асоціювався з підвищенням тонуусу симпатичної нервової системи.

Виявлено стійкий взаємозв'язок між GreyCa, ContCa і показниками кардіогемодинаміки та ВСР у хворих на ІХС. Показники GreyCa і ContCa позитивно корелювали з УІ та СІ ($r=0,47$; $P<0,01$, $r=0,42$; $P<0,01$ та $r=0,45$; $P<0,01$, $r=0,40$; $P<0,01$ відповідно). Поряд з цим, між показниками ОШВ, RRсер., ІН та внутрішньоклітинним накопиченням катехоламінів у хворих на стабільну стенокардію існував тісний обернений взаємозв'язок ($r=-0,39$; $P<0,05$, $r=-0,48$; $P<0,01$ та $r=-0,51$; $P<0,01$ відповідно).

Аналіз концентрації і вмісту депонованого в еритроцитах інсуліну у хворих на стабільну стенокардію показав, що в обстежених пацієнтів спостерігається достовірне підвищення вмісту інсуліну в еритроцитах. Протилежні зміни вмісту депонованих в еритроцитах інсуліну і катехоламінів у хворих на ІХС можуть свідчити або про конкурентну взаємодію цих речовин за

загальну транспортну систему еритроцита, або про їх незалежне транспортування і роль еритроцитів як структур, що беруть участь в обміні цих біологічно активних речовин.

Отримані результати дозволяють зробити ряд узагальнень: у хворих на стабільну стенокардію III ФК спостерігається зниження насосної функції лівого шлуночка, підвищення постнавантажувальних характеристик, порушення вегетативного балансу в бік переважання симпатичної активності, які найбільш виражені в осіб чоловічої статі та збільшуються в міру росту віку пацієнтів і тривалості захворювання. В цілому можна зробити попередній висновок, що активність локальної САС, зокрема еритроцитів, є можливим месенджером, який регулює інтенсивність ремоделювання коронарних судин і приводить до формування дисфункції ендотелію.

Вивчення антиангінальної активності базисної терапії показало, що курс лікування привів до достовірного зниження частоти ангінозних приступів на 45% та добової потреби в нітрогліцерині на 48% у пацієнтів зі стабільною стенокардією. При цьому додавання мілдронату приводило до подальшого та більш суттєвого зменшення частоти ангінозних приступів на добу та добової потреби в нітрогліцерині ($P < 0,001$). Після проведення базисної терапії у всіх групах спостерігалось достовірне зниження досліджуваних показників, що було більш виражено у хворих з анамнезом ІХС до 5 років.

У хворих на ІХС курсове застосування базисної і комбінованої терапії істотно не впливало на рівень артеріального тиску і вірогідно не відрізнялося від вихідних значень. При цьому спостерігалось достовірне і порівняне зниження ЧСС у пацієнтів обох груп спостереження.

При порівняльному вивченні впливу різних модифікацій терапії на стан кардіогемодинаміки було встановлено, що як базисна терапія, так і сполучення її з мілдронатом робили однаково виражений ефект на динаміку УО, УІ, ХОК, ОШВ і склали в середньому 9-12%. Однак, що стосується показника ВЕ, він знижувався вірогідно більше в групі хворих, що одержували комбіновану терапію ($P < 0,05$). Одночасно з цим, спостерігалось достовірне зниження постнавантажувальних характеристик, яке при додаванні мілдронату було достовірно значніше ($P < 0,01$), ніж ізольоване призначення базисної терапії.

Аналіз впливу різних способів лікування на динаміку показників центральної і периферичної гемодинаміки в залежності від статі, віку пацієнтів і тривалості захворювання показав, що ефективність базисної терапії не залежить від статі хворих на ІХС. Відзначено тенденцію до збільшення параметрів, що характеризують скорочувальну здатність міокарда під впливом традиційного лікування у пацієнтів до 49 років і тривалості анамнезу до 5 років. У другій групі хворих істотних відмінностей у динаміці показників, що характеризують стан насосної функції та регрес постнавантажувальних характеристик в залежності від статі, віку і тривалості анамнезу ІХС, виявлено не було.

При дослідженні динаміки показників велоергометричного тесту в двох групах спостереження виявлене достовірне зростання ступеня порогової потужності. При цьому збільшення ПП у групі хворих з додаванням мілдронату було достовірно вище ($P < 0,05$), ніж при застосуванні традиційного лікування. Додатково була оцінена і динаміка енергетичних витрат на виконання порогового навантаження. Аналіз отриманих результатів показав, що комбінована терапія з мілдронатом вірогідно ($P < 0,05$) і більш істотно знижує даний показник у порівнянні з базисною терапією. Це є наслідком поліпшення під впливом мілдронату економічності обмінних процесів у хворих на стабільну стенокардію. При вивченні впливу базисної терапії на показники велоергометричного тесту в залежності від статі, віку і тривалості захворювання у хворих на ІХС виявлено, що ефективність лікування була вірогідно нижче у осіб жіночої статі, а також у пацієнтів старше 59 років і тривалості анамнезу більше 10 років. Разом з цим, аналіз ефективності сполучення базисної терапії з мілдронатом показав, що стать, вік і тривалість анамнезу істотно не впливали на динаміку показників тесту з фізичним навантаженням.

Результати дослідження свідчать про односпрямовану дію різних способів лікування на показники варіабельності серцевого ритму. Так, після курсу терапії в двох групах середня величина інтервалів RR вірогідно збільшувалася і не відрізнялася від показника здорових осіб. Відзначене достовірне збільшення M_o та зниженням $A M_o$ й $I H$. Таким чином, базисна терапія і додавання до неї мілдронату приводять до зниження активності САС. Стать, вік і тривалість анамнезу ІХС при використанні різних способів лікування істотно не впливали на динаміку досліджуваних показників.

Динаміка морфометричних показників еритроцитів у результаті лікування показала, що під впливом комбінованої терапії з мілдронатом відзначається достовірно більш виражене зменшення площі еритроцитів і, що особливо важливо, фактора їх сферичності в порівнянні з застосуванням базисної терапії. У пацієнтів, що одержували традиційну терапію, поліпшення морфометричних параметрів еритроцитів спостерігалось у віці до 49 років і тривалості анамнезу до 5 років. Поряд з цим, ефективність комбінованої терапії не залежала від віку і тривалості захворювання. Таким чином, результатами даного дослідження показана можливість корекції за допомогою мілдронату морфометричних властивостей еритроцитів у хворих на ІХС.

Аналіз змін депонованих в еритроцитах катехоламінів у результаті лікування показав, що у хворих на стабільну стенокардію спостерігається підвищення їх рівня. Однак у групі хворих, що приймали терапію з додаванням мілдронату, ContCa досягав рівня контролю, тоді як традиційна терапія зберігала достовірне зниження цього показника в порівнянні зі здоровими людьми. Вміст та концентрація депонованих в еритроцитах катехоламінів у процесі традиційного лікування має достовірну тенденцію до зниження у пацієнтів у віці понад 70 років і тривалості анамнезу більше 10 років, тоді як ефективність комбінованої терапії з мілдронатом не залежить від віку і тривалості

захворювання хворих на стабільну стенокардію. Таким чином, найбільш істотний вплив на активність тканинної складової САС робить додавання до базисного лікування мілдронату.

Оцінюючи динаміку змін депонованого в еритроцитах інсуліну в результаті лікування, можна відзначити односпрямованість змін досліджуваних параметрів. У двох групах спостереження мало місце зниження вмісту інсуліну, хоча достовірне тільки при додаванні мілдронату. Стать, вік і тривалість захворювання не мали істотного впливу на динаміку змін інсуліндепонуючої властивості еритроцитів.

У висновку необхідно відзначити, що додавання до базисної терапії мілдронату підвищує антиангінальну ефективність базисної терапії, приводить до більш значного зниження постнавантажувальних характеристик, збільшення ТФН і зниження витрати енергії на її виконання, поліпшує морфометричні показники еритроцитів і більш значно змінює їх катехоламін- і інсуліндепонуючу здатність.

Результатами дослідження показано, що ефективність комбінованої терапії з мілдронатом істотно не залежить від статі, віку і тривалості анамнезу ІХС і, виходячи з цього, може бути рекомендована хворим на стабільну стенокардію напруги різних вікових груп та з різною тривалістю захворювання.

ВИСНОВКИ

1. Дисертація присвячена одному з актуальних питань кардіології: встановленню ролі симпато-адреналової системи, морфометричних властивостей еритроцитів і їх здатності депонувати інсулін у хворих на стабільну стенокардію III ФК та їх змінам під впливом мілдронату на фоні базисної терапії.

2. Для хворих на стабільну стенокардію III ФК характерна депресія насосної функції лівого шлуночка, що проявляється достовірним зменшенням ударного об'єму на 23%, ударного індексу на 22%, хвилинного об'єму кровообігу на 20%, серцевого індексу на 23%, потужності лівого шлуночка на 21,6% та супроводжується достовірним підвищенням витрати енергії на одне скорочення на 10% і загального периферичного опору судин на 41%, у тому числі достовірне зменшення порогової потужності на 57%, подвійного добутку на 35%, часу роботи на велоергометрі на 33% і зростання енергетичного рівня порогового навантаження на 34,3%.

3. Напруження регуляторних механізмів ритму серця у хворих на стабільну стенокардію III ФК супроводжується переважанням центральної симпатичної регуляції серцевого ритму зі зниженням вагусної і гуморальної регуляції і проявляється достовірним збільшенням амплітуди моди на 37% і індексу вегетативного напруження Баєвського на 82%.

4. Формування стабільної стенокардії III ФК характеризується збільшенням процентного вмісту деструктивних форм еритроцитів і зниженням вмісту в них гемоглобіну. Під впливом

комбінованої терапії з мілдронатом виявляється вірогідне зменшення площі еритроцитів і фактора їхньої сферичності в порівнянні з застосуванням базисної терапії.

5. У хворих на стабільну стенокардію III ФК були зареєстровані протилежні зміни вмісту депонованих катехоламінів й інсуліну в еритроцитах, вірогідно нижчим, в порівнянні з контрольною групою, був вміст депонованих катехоламінів на 19% і підвищення вмісту інсуліну на 6%. Лікування мілдронатом має істотну перевагу перед базисною терапією в здатності поліпшувати депонуючі властивості еритроцитів, що проявляється в збільшенні інтенсивності депонування ендогенних катехоламінів і зниженні рівня депонованого інсуліну.

6. Комбінація базисної терапії з мілдронатом у хворих на стабільну стенокардію III ФК вірогідно підсилює антиангінальну ефективність базисного лікування, приводить до росту толерантності до фізичних навантажень і покращує якість життя пацієнтів.

7. Базисна терапія та сполучення її з мілдронатом достовірно поліпшують скорочувальну здатність міокарда лівого шлуночка та знижують активність центральної ланки симпато-адреналової системи, одночасно витрата енергії на одне скорочення і постнавантажувальні характеристики зменшуються вірогідно більше у хворих на стабільну стенокардію III ФК під впливом комбінованої терапії.

8. Збільшення порогової потужності і часу виконання фізичних навантажень після лікування мілдронатом у групі хворих на стабільну стенокардію III ФК були достовірно вище, а зниження енергетичних витрат на виконання порогового навантаження більш суттєвим, ніж після застосування традиційного лікування.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Аналіз показників варіабельності серцевого ритму може бути використаний у хворих на стабільну стенокардію для оцінки ступеня підвищення активності симпато-адреналової системи.

2. Зміни морфометричних властивостей еритроцитів можуть розглядатися в якості маркерів, що характеризують ступінь метаболічних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця.

3. Ступінь депонування ендогенних катехоламінів в еритроцитах у певній мірі відображає адренорецепторну функцію міокарда і структурні зміни клітинних мембран у хворих на стабільну стенокардію III ФК, що повинно враховуватися при виборі стратегії лікування.

4. Додавання мілдронату до базисної терапії приводить до більш вираженого зниження частоти ангінозних приступів на добу і добової потреби у нітрогліцерині, зменшення постнавантажувальних характеристик, розширення функціональних можливостей хворих на стабільну стенокардію III ФК.

5. Ефективність комбінованої терапії з мілдронатом не залежить від статі, віку і тривалості захворювання хворих на стабільну стенокардію, що дає можливість з однаковою ефективністю проводити лікування у осіб різних вікових груп, незалежно від тривалості анамнезу захворювання.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Колбина И.В. Влияние милдроната на показатели гемодинамики, кардиоинтервалометрии и функциональные свойства эритроцитов крови у больных со стабильной стенокардией // Запорож. мед. журн.- 2003.- №1.- С. 32-34.

2. Визир А.Д., Колесник Ю.М., Колбина И.В. Функциональные свойства эритроцитов крови у больных ИБС со стабильной стенокардией // Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики.- Запоріжжя, 2000.- Вип. IV.- С. 165-169. (особисто здійснювала підбір літератури та її узагальнення, проводила обстеження здорових осіб і хворих, статистично обробила та описала отримані результати, підготувала статтю до друку).

3. Вплив базисної терапії на показники гемодинаміки, кардіоінтервалометрії і функціональні властивості еритроцитів крові у хворих зі стабільною стенокардією // Візир А.Д., Колесник Ю.М., Колбіна І.В., Авраменко Н.Ф. // Проблеми військової охорони здоров'я: Зб. наук. праць Укр. військово-мед. академії. - Київ, 2004. - №14. - С. 267-271 (особисто здійснювала підбір літератури та її узагальнення, обстежила хворих, провела статистичну обробку результатів, підготувала статтю до друку).

4. Визир А.Д., Колесник Ю.М., Колбина И.В. Морфометрические характеристики эритроцитов крови и их катехоламинсвязывающие свойства у больных ИБС со стабильной стенокардией // Мікроциркуляція та її вікові зміни: Тези конф.- К., 2002.- С. 48-49 (особисто провела обстеження здорових осіб і хворих, статистично обробила результати та підготувала тези до друку).

5. Колбіна І.В. Вплив мілдронату на показники гемодинаміки, варіабельності серцевого ритму та функціональні властивості еритроцитів крові у хворих на стабільну стенокардію // Вчені майбутнього: Тези конф. - Одеса, 2002.- С. 55.

6. Визир В.А., Колбина И.В. Показатели вариабельности сердечного ритма и содержание катехоламинов в эритроцитах у больных со стабильной стенокардией // Актуальні питання кардіології і ревматології: Тези конф.- К., 2003.-С. 31 (особисто обґрунтувала робочу гіпотезу стосовно зв'язку показників варіабельності серцевого ритму з ендogenous вмістом катехоламінів в еритроцитах, обстежила хворих і підготувала тези до друку).

АНОТАЦІЯ

Колбіна І.В. “Морфометричні властивості еритроцитів, показники гемодинаміки і

варіабельності серцевого ритму у хворих на стабільну стенокардію напруги та їх зміни під впливом метаболічної терапії“.- Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 - кардіологія. - Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, 2004.

Дисертація присвячена вивченню клінічних особливостей, параметрів центральної і периферичної гемодинаміки, варіабельності серцевого ритму та морфофункціональних властивостей еритроцитів у хворих на стабільну стенокардію III функціонального класу та їх динаміки у ході базисної терапії і комбінації її з мілдронатом.

В роботі демонструється висока антиангінальна, гемодинамічна активність базисної терапії ІХС. Обґрунтована комбінація базисної терапії з мілдронатом, який потенціює антиангінальний ефект, покращує постнавантажувальні характеристики, толерантність до фізичних навантажень та функціональні властивості еритроцитів. Встановлений тісний кореляційний зв'язок між показниками гемодинаміки, варіабельності серцевого ритму і внутрішньоклітинним вмістом катехоламінів в еритроцитах.

Ключові слова: стабільна стенокардія напруги, еритроцити, гемодинаміка, варіабельність серцевого ритму, мілдронат.

ANNOTATION

Kolbina I.V. Morfometrical properties of erythrocytes, hemodynamic parameters and variability of heart rhythm and their changes under the influence of metabolic therapy in patients with stable angina pectoris.

Thesis for a candidate's degree presented of in medical science in speciality 14.01.11 – cardiology.- Zaporozhye State Medical University, Zaporozhye, 2004.

Dissertation is dedicated to studying clinical peculiarities ,parameters of central and peripheral hemodynamics, variability of heart rhythm and morfometric properties of erythrocytes and their changes under the influence of metabolic therapy and in its combination with Mildronat.

High antianginal and hemodynamic activity of basic therapy of CHD are demonstrated in this work. Combination of basic therapy with Mildronat, which patents antianginal effect, eevated afterload characteristics, tolerance to physical load and functional properties of erythrocytes is grounded in this dissertation. Close corelational connection between indices of hemodynamics, heart rate variability and intracellular content of catecholamines is determined.

Key words: stable angina pectoris, erythrocytes, hemodynamics, variability of heart rhythm, Mildronat.

АННОТАЦИЯ

Колбина И.В. Морфометрические свойства эритроцитов, показатели гемодинамики и variability сердечного ритма у больных стабильной стенокардией напряжения и их изменения под влиянием метаболической терапии.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – кардиология. – Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, 2004.

Диссертация посвящена изучению клинических особенностей, параметров центральной и периферической гемодинамики, variability сердечного ритма и морфофункциональных особенностей эритроцитов у больных стабильной стенокардией напряжения и их динамике под влиянием базисной терапии и комбинации её с милдронатом.

Исследованы параметры гемодинамики, variability сердечного ритма, морфометрические показатели эритроцитов, их катехоламинсвязывающая и инсулиндепонирующая способности у больных стабильной стенокардией напряжения III функционального класса в зависимости от пола, возраста и длительности анамнеза ишемической болезни сердца (ИБС).

У больных ИБС наблюдается снижение сократительной функции миокарда и увеличение на 41% общего периферического сосудистого сопротивления. У лиц мужского пола, а также с возрастом и увеличением продолжительности анамнеза ИБС наблюдается снижение насосной функции сердца и рост постнагрузочных характеристик.

При оценке показателей велоэргометрического теста у больных ИБС отмечалось снижение толерантности к физическим нагрузкам и увеличение времени выполнения нагрузки по сравнению со здоровыми лицами. У женщин, по мере увеличения возраста и продолжительности заболевания ИБС, наблюдается снижение пороговой нагрузки.

Анализ variability сердечного ритма свидетельствует о симпатикотонии у больных ИБС. При исследовании показателей вариационной кардиоинтервалометрии выявлено, что у мужчин, с увеличением возраста и анамнеза ИБС, нарастает активность симпато-адреналовой системы.

Изучение морфометрических показателей эритроцитов показало, что они практически не изменялись по сравнению со здоровыми лицами.

Результатами исследования установлено, что у больных ИБС наблюдается снижение содержания и концентрации катехоламинов в эритроцитах, которые более выражены у мужчин, у пациентов в возрасте более 70 лет и с продолжительностью анамнеза болезни более 10 лет. Анализ инсулиндепонирующей способности эритроцитов показал повышение содержания в них инсулина.

В работе демонстрируется высокая антиангинальная и гемодинамическая эффективность базисной терапии ИБС. Обоснована комбинация базисной терапии с милдронатом, который потенцирует антиангинальный эффект, улучшает постнагрузочные характеристики, толерантность к физическим нагрузкам и функциональные свойства эритроцитов. Установлена тесная корреляционная связь между показателями гемодинамики, вариабельностью сердечного ритма и внутриклеточным содержанием катехоламинов в эритроцитах. Результаты исследования показано, что эффективность комбинированной терапии с милдронатом существенно не зависит от пола, возраста, продолжительности болезни и, исходя из этого, может быть рекомендована пациентам со стабильной стенокардией разных возрастных групп и с различной продолжительностью анамнеза ИБС.

Ключевые слова: стабильная стенокардия напряжения, эритроциты, гемодинамика, вариабельность сердечного ритма, милдронат.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АМо	- амплітуда моди
ЗПОС	- загальний периферичний опір судин
ІН	- індекс напруження Баєвського
ІХС	- ішемічна хвороба серця
Мо	- мода
ОШВ	- об'ємна швидкість викиду крові
ПП	- порогова потужність
RRсер.	- середнє значення RR інтервалу
САС	- симпато-адреналова система
СІ	- серцевий індекс
ТФН	- толерантність до фізичних навантажень
УІ	- ударний індекс
УО	- ударний об'єм кровообігу
ФК	- функціональний клас
ХОК	- хвилинний об'єм кровообігу
ContCa	-вміст катехоламінів в еритроцитах
GreyCa	- концентрація катехоламінів в еритроцитах