Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

імені О. О. БОГОМОЛЬЦЯ

На правах рукопису

**Рамбурн Сiвусагур Махатікесвар**

УДК: 616–056.52+616.153.455–008.61+616.153.915/.922]–085.272.4:577.112.856

**зміни показників жирнокислотного спектру, артеріального тиску, функціонального стану серця у хворих з метаболічним синдромом та їх медикаментозна корекція**

**14.01.11 – кардіологія**

**Дисертація на здобуття**

**наукового ступеня**

**кандидата медичних наук**

**Науковий керівник**

**ЛИЗОГУБ Віктор Григорович**

**доктор медичних наук, професор**

# Київ–2009

ЗМІСТ

|  |  |
| --- | --- |
| Перелік умовних скорочень ..................................................... | 4 |
| ВСТУП........................................................................................................ | 6 |
| РОЗДІЛ 1 | огляд літератури........................................................... | 13 |
|  | 1.1. | Визначення метаболічного синдрому..................... | 13 |
|  | 1.2. | Розповсюдженість метаболічного синдрому.......... | 15 |
|  | 1.3. | Патогенез метаболічного синдрому. Роль жирних кислот в патогенезі метаболічного синдрому.......... | 19 |
| РОЗДІЛ 2 | КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ОСІБ. МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ................................................. | 39 |
|  | 2.1. | Характеристика хворих.............................................. | 39 |
|  | 2.2. | Методи дослідження.................................................. | 43 |
|  | 2.2.1. | Методика добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ)……………………………………… | 44 |
|  | 2.2.2. | Добове моніторування серцевого ритму.................. | 47 |
|  | 2.2.3. | Ультрасонографія серця............................................. | 49 |
|  | 2.2.4. | Методика визначення вмісту жирних кислот у ліпідах еритроцитів …………… | 51 |
|  | 2.3. | Методи аналізу і оцінки достовірності результатів дослідження................................................................. | 53 |
| РОЗДІЛ 3 | ЖИРНОКИСЛОТНИЙ СПЕКТР МЕМБРАН ЕРИТРОЦИТІВ У ХВОРИХ З МС.................................. | 55 |
|  | 3.1. | Показники жирнокислотного спектру до лікування …………................................................... | 55 |
|  | 3.2. | Показники жирнокислотного спектру після лікування. Обгрунтування обраної терапії ……… | 60 |
|  | 3.2.1. | Показники жирнокислотного спектру після лікування..................................................................... | 63 |
| РОЗДІЛ 4 | ДОБОВИЙ МОНІТОРИНГ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ТА СТАН ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ З МС.......... | 69 |
|  | 4.1. | Показники добового моніторингу артеріального тиску до лікування.................................................... | 69 |
|  | 4.2. | Динаміка показників добового моніторингу артеріального тиску після проведеного лікування.. | 76 |
| РОЗДІЛ 5 | Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих з МС  | 86 |
|  | 5.1. | Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих з МС..............................  | 86 |
|  | 5.2. | Динаміка показників систолічної та діастолічної функції серця під дією лікування | 91 |
| РОЗДІЛ 6 | РЕЗУЛЬТАТИ ДОБОВОГО МОНІТОРУВАННЯ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ХВОРИХ З МС ....................... | 100 |
|  | 6.1. | Результати добового моніторування серцевого ритму у хворих з МС до лікування.......................100 |  |
|  | 6.2. | Результати добового моніторування серцевого ритму у хворих з МС після проведеноголікування..................................................................... | 103 |
| Аналіз та узагальнення результатів дослідження ....... | 108 |
| ВИСНОВКИ ................................................................................................. | 121 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ................................................................. | 123 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.................................................... | 124 |

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АГ – артеріальна гіпертензія

АПФ – ангіотензинперетворюючий фермент

АТ – артеріальний тиск

ВАР – варіабельність артеріального тиску

ВЖК – вільні жирні кислоти

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ВТ – вентрикулярна тахікардія

ВТС – відносна товщина стінки

ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

ДІ – добовий індекс

ДМАТ – добове моніторування артеріального тиску

ЕКГ – електрокардіографія

ЖК – жирні кислоти

ЖТ – жирова тканина

ІАПФ – інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту

ІММЛШ – індекс маси міокарду лівого шлуночка

ІМТ – індекс маси тіла

ІР – інсулінорезистентність

ІХС – ішемічна хвороба серця

ІЧ – індекс часу гіпертензії

КДІ – кінцево-діастолічіний індекс

КСІ – кінцево-систолічний індекс

ЛП – ліве передсердя

ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності

ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності

ЛШ – лівий шлуночок

МА – миготлива аритмія

ММ – маса міокарду

МНЖК – мононенасичені жирні кислоти

МС – метаболічний синдром

МТ – маса тіла

НЖК – насичені жирні кислоти

ННЖК – ненасичені жирні кислоти

НШЕ – надшлуночкові екстрасистоли

ОТ – окружність талії

ОС – окружність стегон

ПШ – правий шлуночок

ПЕ – парні екстрасистоли

ПНЖК – поліненасичені жирні кислоти

ПОЛ – перекисне окислення ліпідів

ПТГ – порушення толерантності до глюкози

РААС – ренін–ангіотензин–альдостеронова система

САТ – систолічний артеріальний тиск

СВПТ –суправентрикулярні пароксизмальні тахікардії

ССЗ – серцево-судинні захворювання

ССС – серцево-судинна система

ТЗСЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночка

ТМШП – товщина міжшлуночкової перетинки

УЗД – ультразвукове дослідження

УІ – ударний індекс

ФВ – фракція викиду

ФР – фактори ризику

ХОК – хвилинний об'єм крові

ХС – холестерин

ЦД – цукровий діабет

ЧСС – частота серцевих скорочень

ШЕ – шлуночкові екстрасистоли, Г (групові), Р (ранні)

**ВСТУП**

**Актуальність теми.** Метаболічний синдром (МС) за теперішнього часу є досить поширеним серед населення. За даними E. S. Ford [273] 47 млн. американців мають МС, що становить близько 23,7% дорослого населення, незалежно від статевої приналежності. Найбільший відсоток хворих складають особи 60–69 річного віку (43,5%). Проте, серед підліткового віку також кожен десятий має ознаки МС [354]. Встановлено, що МС є незалежним фактором ризику розвитку кардіоваскулярних подій (стенокардії, інфаркту міокарду й інсульту) [235]. Збільшені маса тіла й окружність талії можуть вказувати на розвиток метаболічних порушень у людей з інсулінорезистентністю та переддіабетом [330].

Метаболічні порушення при МС характеризуються підвищенням рівнів тригліцеридів, зниженням рівнів ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) та підвищенням рівнів глюкози натще. Також мають місце не лише кількісні зміни в ліпідному обміні, а і якісні, що призводять до атерогенної модифікації ліпопротеїдів [159]. Така модифікація передбачає зміни жирнокислотного складу ліпопротеїнових часточок і мембран клітин. Але, за літературними данними, цій проблемі при МС приділяється мало уваги, що, відповідно, не дозволяє проводити ефективну корекцію зазначених порушень.

В останній час велику увагу приділяють препаратам метаболічної спрямованості. Незважаючи на те, що вони не чинять прямої дії на причинні фактори розвитку кардіальної патології, але суттєво зменшують метаболічні порушення, які пов’язані з патогенезом даної патології, а також виникають внаслідок її розвитку. До таких засобів відносяться триметазидин та мілдронат. Застосування цих препаратів в комплексній терапії хворих на ішемічну хворобу серця показало, що під дією триметазидину знижується рівень глікозольованого гемоглобіну, вираженність системного запалення, рівень холестерину ЛПДНЩ та ЛПНЩ має тенденцію до зниження, поліпшуються показники функціонального стану серця. Призначення мілдронату при ішемічній хворобі серця також сприяє зменшенню рівнів холестерину, ЛПНЩ і поліпшує функціональний стан серця та переносимість фізичного навантаження. Проте, в літературі відсутні дані щодо застосування даних засобів у хворих з МС. Враховуючи те, що у хворих з МС мають місце зміни у функціональних можливостях серця, нами було вирішено дослідити та порівняти вплив вищезгаданих засобів на функціональний стан серця з урахуванням впливу препаратів на порушення жирнокислотного складу ліпідів мембран еритроцитів у хворих на МС.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконувалася в межах наукової теми кафедри факультетської терапії № 2 (Внутрішньої медицини № 4) Національного медичного університету імені О. О. Богомольця МОЗ України: «Метаболічні та гемодинамічні особливості гіпертонічної хвороби у хворих з ожирінням» (номер державної реєстрації 0101U003192). Автор є співвиконавцем зазначеної теми, виконував її фрагмент.

**Мета та задачі дослідження.** Вивчити зміни жирнокислотного складу ліпідів мембран еритроцитів, показники артеріального тиску та функціонального стану серця у хворих з метаболічним синдромом та оцінити вплив комбінованої медикаментозної терапії з включенням препаратів метаболічної дії на вищезгадані порушення.

Завдання дослідження.

1. Встановити зміни жирнокислотного складу ліпідів мембран еритроцитів у хворих з метаболічним синдромом.
2. Виявити зміни функціонального стану та ритму серця у хворих з метаболічним синдромом.
3. З’ясувати вплив триметазидину, мілдронату та їх комбінації на жирнокислотний склад ліпідів мембран еритроцитів у хворих з метаболічним синдромом.
4. Порівняти ефективність впливу триметазидину, мілдронату, а також їх комбінації на показники функціонального стану серця, порушення серцевого ритму та величину артеріального тиску у хворих з метаболічним синдромом.

5. Розробити новий спосіб корекції порушень обміну ліпідів при МС з використанням препаратів метаболічної дії.

Об’єкт дослідження: метаболічний синдром, артеріальна гіпертензія.

Предмет дослідження: добовий профіль артеріального тиску, функціональний стан серця та його ритмічна стабільність, жирнокислотний спектр ліпідів мембран еритроцитів, їх зміни під впливом комбінованої терапії з включенням препартів метаболічної дії.

**Методи дослідження**:

1. Морфометричні – вага, зріст, індекс маси тіла, окружність талії та стегон.

2. Клінічні – об’єктивний стан людини, аналіз суб'єктивних та об'єктивних анамнестичних свідчень, медичної документації (історії хвороби, в тому числі архівні, амбулаторні карти), огляд спеціалістами (окуліст, ендокринолог, та ін.).

3. Інструментальні – електрокардіографія, рентгенографія за показаннями, ехокардіографія, добове моніторування серцевого ритму та артеріального тиску.

4. Лабораторні – клінічний аналіз крові, клінічний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, газохроматографічне визначення спектру жирних кислот в еритроцитах крові.

5. Статистичні – оцінка достовірності та визначення кореляційних зв'язків між отриманими результатами досліджень.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше показано, що у хворих на МС підвищується рівень насичених і водночас знижуються рівні ненасичених і поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) у складі ліпідів мембран еритроцитів.

Вперше виявлено, що всі хворі з МС мають порушення систолічної та діастолічної функції серця, незважаючи на відсутність ішемічної хвороби серця. Виявлені зміни більш виражені порівняно з такими у хворих на АГ без ознак МС.

Встановлено, що залучення до антигіпертензивної медикаментозної терапії хворих на МС препаратів метаболічної дії – триметазидину та мілдронату, сприяють підвищенню антигіпертензивного ефекту та поліпшенню ліпідного профілю крові.

Вперше встановлено, що комбіноване застосування триметазидину та мілдронату нормалізує не лише співвідношення насичених та ненасичених жирних кислот, а й склад поліненасичених жирних кислот у структурі ліпідів мембран еритроцитів хворих з МС.

**Практичне значення отриманих результатів.** В результаті проведеного дослідження показано, що для оцінки стану ліпідного обміну у хворих з МС необхідно застосовувати показники жирнокислотного спектру ліпідів мембран еритроцитів: рівні насиченості та ненасиченості, поліненасичених жирних кислот, особливо у випадках, коли рівень загального холестерину знаходиться у межах нормальних значень.

З метою корекції ліпідного обміну і поліпшення функціональних показників серцевої діяльності у хворих з МС доцільно залучати до комплексного лікування засоби метаболічної дії: триметазидин та мілдронат.

Для досягнення позитивного ефекту лікування хворих з МС протягом одного місяця доцільно використовувати комбінацію триметазидіну та мілдронату з антигіпертензивними засобами.

**Впровадження результатів дослідження.** Матеріали дисертації впроваджені в клінічну практику закладів охорони здоров’я, що належать до клінічної бази кафедри, зокрема, відділення кардіології та терапії клінічної лікарні № 12 м. Києва, що підтверджено актами про впровадження. Цих даних також використовуються в навчальному процесі кафедри внутрішньої медицини № 4 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця МОЗ України.

Результати роботи можуть застосовуватись практичними лікарями при лікуванні та диспансерному нагляді за хворими на МС.

**Особистий внесок дисертанта.** Автором самостійно проведено аналіз наукової літератури за обраною тематикою, виконаний патентний пошук, що дозволило визначити напрямок наукового дослідження, мету та завдання роботи. Дослідження проводились на базі кафедри факультетської терапії № 2 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця МОЗ України. Біохімічні дослідження проведені разом із співробітниками науково–дослідного лабораторного центру Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (к. т. н. Брюзгіна Т. С.).

В процесі наукової роботи автор самостійно проводив клінічні й інструментальні дослідження, брав участь у підготовці крові для подальшого дослідження, самостійно проводив призначення лікування, оцінку його ефективності. Також самостійно проводив створення бази даних, статистичну обробку матеріалу та аналіз отриманих результатів, а також оформлення роботи. Написання висновків і практичних рекомендацій проводилось разом з науковим керівником.

**Апробація результатів дослідження.** Основні положення дисертаційної роботи викладені на засіданнях кафедри внутрішньої медицини №4 НМУ імені О.О. Богомольця 03 червня 2009 р.

Апробація дисертації відбулася 09 червня 2009 року на засіданні апробаційної ради Національного медичного університету імені О.О.Богомольця “Загальні питання терапії”.

**Публікації.** Матеріали дисертаційної роботи опубліковані в 4 друкованих роботах, з яких 4 – у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, 1 – деклараційний патент на винахід. 1 стаття підготовлена до друку. Основні положення дисертації знайшли своє відображення в публікаціях:

1. Порушення жирнокислотного спектру ліпідів мембран еритроцитів крові та їх медикаментозна корекція у хворих на метаболічний синдром / В. Г. Лизогуб, О. О. Артемчук, Т. С. Брюзгіна, С. М. Рамбурн, О. М. Бондарчук // Український науково–медичний молодіжний журнал. – 2009. – № 1. – С. 39 – 44. (Автор здійснив аналіз літературних джерел, прийняв участь у аналізі отриманих результатів та написанні статті).

2. Вплив триметазидину та мілдронату на показники добового моні торування артеріального тиску у хворих на метаболічний синдром /
В. Г. Лизогуб, С. М. Рамбурн, О. М. Бондарчук, О. В. Долинна, Н. В. Алтуніна // Науковий вісник Національний медичний університет імені О. О. Богомольця. – 2009 (24). – № 3. – С. 101–107. (Автор особисто здійснив аналіз літературних джерел, обстеження хворих, узагальнення отриманих даних, підготував статтю до друку).

3. Particular features of systolic and diastolic functions in patients with metabolic syndrome / V. G. Lizogub, S. M. Rаmburn, O. O. Voloshyna, O. M. Bondarchuk // Лікарська справа. – 2009. – № 3–4. – С. 4 – 8. (Автор особисто здійснив аналіз літературних джерел, обстеження хворих, узагальнення отриманих даних, підготував статтю до друку)

4. Рамбурн С. М. Вивчення змін жирнокислотного складу ліпідів еритроцитів крові хворих з метаболічним синдромом / С. М. Рамбурн // Науковий вісник Національний медичний університет імені О. О. Богомольця. – 2009 (22). – № 1. – С. 84 – 86. (Автор особисто здійснив аналіз літературних джерел, обстеження хворих, узагальнення отриманих даних, підготував статтю до друку).

5. Пат. 39572 Україна, МПК 11 G 01 N 33/48. Спосіб оцінки ефективності лікування хворих з метаболічним синдромом / В. Г. Лизогуб, Т. С. Брюзгіна, О. А. Волошина; заявник Національний медичний університет імені О. О. Богомольця. – Заявл. 29.12.2008; опубл. 25.02.2009, Бюл. «Промислова власність». – 2009. – № 4 кн. № 1. – с. 5.150. (Автор самостійно оформляв заявку на винахід).

**Об’єм і структура дисертації**. Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, характеристики осіб, що досліджувалися та методів обстеження, результатів власних досліджень (4 глав), заключення та висновків; перераховані розділи займають 123 сторінки. Інші сторінки – список літератури 379 (вітчизняних та закордонних джерел). Дисертація містить 15 таблиць та 14 рисунків

**ВИСНОВКИ**

У дисертації наведене теоретичне узагальнення та нове вирішення наукової задачі сучасної кардіології – на підставі комплексного вивчення показників жирнокислотного спектру ліпідів мембран еритроцитів у взаємозв’язку з показниками добового профілю артеріального тиску, порушень серцевого ритму та внутрішньосерцевої гемодинаміки оптимізувати лікування хворих з метаболічним синдромом при використанні препаратів метаболічної дії.

1. У хворих з МС виявлено зростання вмісту насичених жирних кислот за рахунок пальмітинової кислоти та зниження вмісту ненасичених жирних кислот. Встановлений прямий кореляційний зв’язок між суправентрикулярними порушеннями серцевого ритму та пальмітиновою кислотою (r=0,64, Р<0,05), а також зворотній між шлуночковими аритміями та арахідоновою (r= -0,51, Р<0,05) і ленолевою кислотами (r= –0,67, Р<0,05) у складі ліпідів мембран еритроцитів.
2. У 70,4 % хворих з МС виявлені порушення добового ритму: у 54,6 % – недостатнє нічне зниження рівня АТ, у 4,3 % – надлишкове зниження рівня АТ вночі, у 11,5 % хворих – більш високий рівень АТ вночі порівняно з денним періодом. У хворих з порушеним добовим ритмом АТ спостерігаються прогностично небезпечні зміни добового профілю АТ: підвищені значення середніх та максимальних величин АТ, ІЧ гіпертензії та варіабельності АТ.
3. У хворих з МС мають місце порушення систолічної функції, які проявляються зменшенням VCF та FS, а також діастолічної функції серця, яка проявляється збільшенням частоти реєстрації псевдонормального (до 20,2 %) та рестриктивного (до 11,6 %) типу дисфункції.
4. У хворих з МС зареєстровані часті порушення серцевого ритму, переважно шлуночкового походження (до 22,5 ± 3,7 екстрасистол за годину). У 67 % хворих реєструвались парні шлуночкові екстрасистоли та поодинокі пароксизмальні порушення серцевого ритму надшлуночкового та шлуночкового походження..
5. Лікування хворих з МС протягом 4 тижнів з комплексним використанням антигіпертензивної медикаментозної терапії у поєднанні з триметазидином зумовили позитивні зміни таких показників, як жирнокислотний склад ліпідів мембран еритроцитів, порушення ритму шлуночкового походження (зменшились на 28,5 %).
6. Застосування мілдронату в терапії МС дає змогу підсилювати антигіпертензивну дію гіпотензивних засобів, зменшує інтенсивність порушень серцевого ритму, як шлуночкових (на 25 %), так і нічних надшлуночкових епізодів (на 43,8 %), поліпшує внутрішньосерцеву гемодинаміку.
7. Новий метод корекції порушень обміну ліпідів при МС, що складаеться з комбінації триметазидину та мілдронату протягом місяця, відновлює жирнокислотний спектр ліпідів мембран еритроцитів до рівня практично здорових осіб, що покращує показники внутрішньосерцевої гемодинаміки та зменшує пароксизми миготливої аритмії на 72,1 % та суправентрикулярної тахікардії на 61,4 %.

  Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>