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

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

**ДНІПРОПЕТРОВСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ**

**ДУ «ІНСТИТУТ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ АМН УКРАЇНИ»**

МИТРОХІНА ОЛЬГА СЕРГІЇВНА

**УДК: 616.12-008.315-002: 616-008-071-08:615.22-053.84/.89**

ЗАПАЛЕННЯ, ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ, ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ ТА ЛІКУВАННЯ ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ У ЛІТНІХ ХВОРИХ

**14.01.11 – кардіологія**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**дисертації на здобуття наукового ступеня**

**кандидата медичних наук**

**Дніпропетровськ – 2008**

##### Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Дніпропетровській державній медичній академії МОЗ України

**Науковий керівник:**

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

**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 **БАГРІЙ Андрій Едуардович,** Донецький національний медичний університет ім. М. Горького МОЗ України, кафедра внутрішніх хвороб загальної практики та сімейної медицини

Захист дисертації відбудеться «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2008 р. о \_\_\_\_\_\_\_\_ год.
на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 08.601.02 при Дніпропетровській державній медичній академії МОЗ України та ДУ «Інститут гастроентерології АМН України» (пр. Правди, 96, м. Дніпропетровськ, 49074).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Дніпропетровської державної медичної академії МОЗ України (вул. Дзержинського, 9, м. Дніпропетровськ, 49044).

Автореферат розісланий «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2008 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради,

доктор медичних наук, професор М.Б. Щербиніна

Митрохіна Ольга Сергіївна

Запалення, ендотеліальна дисфункція, інсулінорезистентність та лікування при хронічній серцевій недостатності у літніх хворих

(Автореферат)

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Серцева недостатність є найбільш поширеним та прогностично несприятливим ускладненням захворювань серцево-судинної системи (Г.В. Дзяк, 2000; Л.Г. Воронков, 2003). Згідно літературних даних, розповсюдження хронічної серцевої недостатності (ХСН) серед осіб старше 65 років сягає 6-17%
(M. Gheorghiade, R.O. Bonow, 1998) і залишається головним чинником смертності в цій віковій групі. На сьогодні приблизно 47% госпіталізованих хворих похилого віку мають збережену систолічну функцію, але при цьому спостерігається висока смертність в порівнянні із хворими без серцевої недостатності у популяції.

За останні десять років значно змінились погляди на структуру ХСН та проблему її лікування. Традиційно ХСН пов’язують з погіршенням скоротливої функції міокарду. За даними багатьох досліджень (Д.В. Преображенский та ін., 2001) у літніх пацієнтів структура серцевої недостатності зміщується в бік діастолічної дисфункції, і відсоток хворих на діастолічну ХСН становить від 30-40% серед пацієнтів старше 65 років, до 80% в групі 80-річних осіб (J.G. Cleland, M. Tendera, J. Adamus et al., 1999). Проте суттєвою особливістю ХСН у осіб похилого віку є те, що із збільшенням віку хворих значно підвищується поширеність ХСН з нормальною систолічною функцією ЛШ. За даними ехокардіографічного дослідження, у осіб з ХСН у віці 75-86 років у 50% усіх її випадків систолічна функція лівого шлуночку (ЛШ) була нормальною
(Р.Я. Абдуллаев та ін., 1998; J.G. Cleland, M. Tendera, J. Adamus et al., 2002).

Неадекватність серцевого викиду метаболічним потребам тканин ініціює специфічні для ХСН адаптивні зміни з боку системної нейрогуморальної регуляції (ренін-ангіотензінова та симпатоадреналова системи), самого серця, судин, нирок, скелетних м’язів, які, взаємодіючи між собою за принципом порочного кола, зумовлюють постійне прогресування ХСН (Л.Г. Воронков, 2003; Г.В. Дзяк
та ін., 1999). Слід зазначити, що на даний момент активно обговорюється вплив факторів запалення (фактор некрозу пухлини-ά, інтерлейкін-6, С-реактивний протеїн (СРП)) і роль маси тіла на формування та перебіг ХСН. Вважається, що у хворих з підвищеною масою тіла, які страждають на ХСН, рівень цитокінів та маркерів запалення нижче, ніж у хворих з нормальною масою. Має місце припущення, що й очікувана смертність у цих хворих може бути меншою, проте роль впливу цих показників у хворих з ХСН потребує подальшого вивчення.

Завдяки проведеним багатоцентровим дослідженням остаточно доведено ефективність β-блокаторів та інгібіторів ангіотензінперетворюючого ферменту (іАПФ) в лікуванні хворих на ХСН, але відкритим залишається ряд питань. По-перше, ефективність цих фармакологічних засобів є незаперечною для хворих з низькою фракцією викиду (ФВ) (<25-35%), у той час як серед хворих похилого та старечого віку переважна більшість саме зі збереженою систолічною функцією. Крім того, можливість β-блокаторів впливати на такі кінцеві точки як смертність та захворюваність доведена для досить високих цільових доз, досягнення яких, у більшості випадків в геронтології неможливо із-за значної кількості ускладнень. Дослідження SENIORS довело доцільність призначення β-блокаторів при ХСН у осіб похилого віку з різними показниками ФВ, включаючи помірно знижені та нормальні показники. Хворі у дослідженні SENIORS більш точно відповідають популяційним характеристикам осіб з ХСН, середній вік яких складає 76 років (В.З. Нетяженко, 2004). Статини на даний момент не розглядаються в якості базисного класу препаратів при лікуванні ХСН. Поки що немає даних значних рандомізованих досліджень, де на фоні прийому статинів частота ХСН аналізувалась би у якості одного з «первинних результатів» («первинних кінцевих точок»). Пацієнти з ішемічною хворобою серця (ІХС) становлять значну частину серед хворих на ХСН: так, за даними досліджень MERIT-HF, COPERNICUS, ELITE-II, CHARM, Val-HeFT, «ішемічна» етіологія прослідковувалась у 57-79% хворих на ХСН (А.И. Дядык, А.Э. Багрий, 2005). Таким чином доведена ефективність статинів у хворих з ХСН при ІХС, проте питання, наскільки вони ефективні взагалі в лікуванні ХСН незалежно від нозології, залишається відкритим.

 У зв’язку з недостатньою ефективністю та відсутністю єдиного протоколу лікування ХСН з ФВ>45% певну зацікавленість представляють нові мішені – ендотелій, маркери запалення, ліпідний профіль крові, інсулінорезистентність, – їх участь в прогресуванні та можливість корекції за допомогою базисних препаратів. Вважається, що комбінація іАПФ зі статинами зменшує ризик серцево-судинних випадків (за даними дослідження GREACE), однак це потребує подальшого вивчення.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідницької роботи кафедри госпітальної терапії №1 та профпатології Дніпропетровської державної медичної академії «Механізми розвитку серцевої недостатності у хворих на ІХС та артеріальну гіпертензію (АГ) (есенціальну і симптоматичну) та її лікування на підставі корекції гемодинамічних, гуморальних і метаболічних розладів» (№ держреєстрації 0104U005247). Дисертантом проведено вивчення маркерів запалення, ендотеліальної функції судин, кардіогемодинаміки, інсулінорезистентності, ліпідного профілю у хворих на хронічну серцеву недостатність зі збереженою систолічною функцією похилого і старечого віку.

**Мета дослідження:** підвищення ефективності медикаментозного лікування ХСН із збереженою систолічною функцією, обумовленою ІХС та АГ, у літніх хворих на підставі визначення маркерів запалення, ендотеліальної дисфункції, інсуліно­резистентності при прогресуванні захворювання та використання в комплексній терапії статинів.

**Задачі дослідження:**

1. Визначити рівень маркерів запалення та стан функції ендотелію судин при прогресуванні ХСН зі збереженою систолічною функцією у літніх хворих.
2. Визначити рівень інсуліну у сироватці крові та інсулінорезистентність при прогресуванні ХСН зі збереженою систолічною функцією у літніх хворих.
3. Оцінити стан ліпідного профілю та кардіогемодинаміки при прогресуванні ХСН зі збереженою систолічною функцією у літніх хворих.
4. Оцінити взаємозв’язок між маркерами запалення, функцією ендотелію судин, інсулінорезистентністю, ліпідним профілем, кардіогемодинамікою та масою тіла у літніх хворих.
5. Визначити вплив лікування на маркери запалення, функцію ендотелію судин, інсулінорезистентність, ліпідний профіль та кардіогемодинаміку у літніх хворих на ХСН.

*Об'єкт дослідження:* хворі на ХСН II-III функціонального класу (ФК) (NYHA) зі збереженою систолічною функцією (ФВ>45%) похилого і старечого віку (60-85 років), у яких ХСН виникла внаслідок ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії.

*Предмет дослідження:* ХСН в старших вікових групах 60-89 років, функція ендотелію судин, кардіогемодинаміка, маркери запалення, ліпідний спектр крові, інсулінорезистентність, індекс маси тіла.

*Методи дослідження:* загально-клінічне обстеження та проведення тесту з
6-ти хвилинною ходьбою; електрокардіографія; ехокардіографія; допплерографія судин; визначення за допомогою імуноферментного аналізу рівня СРП (напівкількісний метод), загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), інсуліну, формульний розрахунок показників холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) та інсулінорезистентності (показник НОМА).

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше у хворих на ХСН із збереженою систолічною функцією похилого і старечого віку виявлено діагностичну значимість рівня СРП, функції ендотелію, інсулінорезистентності та ліпідного профілю і доведено їх вплив на прогресування ХСН у даної категорії хворих.

На основі використання сучасних та адекватних методів дослідження підтверджено факт асоціації високого рівня СРП, дисфункції ендотелію, інсулінорезистентності та прогресування ХСН із збереженою систолічною функцією у хворих похилого і старечого віку.

Доведено прогностичну значимість високого рівня СРП, дисфункції ендотелію та інсулінорезистентності як додаткових маркерів несприятливого прогнозу при ХСН.

Знайшов подальший розвиток розгляд доцільності призначення низьких доз симвастатина для ранньої корекції запалення, ендотеліальної дисфункції та інсулінорезистентності у хворих на ХСН із збереженою систолічною функцією похилого і старечого віку. Переконливо показано, що призначення сучасної та адекватної комплексної медикаментозної терапії з використанням статинів надає сприятливий вплив при прогресуванні ХСН із збереженою систолічною функцією.

Вивчено додаткові ефекти симвастатина, що дають підставу говорити про його сприятливий вплив на маркери запалення (шляхом зниження рівня СРП), функцію ендотелію та інсулінорезистентність при застосуванні при ХСН із збереженою систолічною функцією у літніх хворих. Прогностичним критерієм ефективності терапії симвастатинами служить поліпшення ФК на тлі зниження рівня СРП та покращенні ендотеліальної функції.

**Практичне значення отриманих результатів.** Отримані в ході дослідження дані є обгрунтуванням до зарахування СРП, ендотеліальної дисфункції та інсуліно­резистентності до додаткових факторів ризику прогресування ХСН із збереженою систолічною функцією у літніх хворих. В практичному плані отримані дані свідчать про доцільність внесення до алгоритму обстеження хворих на ХСН із збереженою систолічною функцією визначення рівня СРП, ендотеліальної функції та інсуліно­резистентності, як додаткових мішеней для для моніторингу та лікування, що сприяє підвищенню ефективності діагностики ХСН з ціллю запобігання прогресування даного захворювання у пацієнтів похилого і старечого віку. У хворих похилого і старечого віку в умовах компенсації ХСН як лікування корекція маси тіла при індексі маси тіла (ІМТ) >30 не несе додаткового ефекту на тлі підвищення рівня СРП. Використання симвастатину (10-20 мг/добу) в поєднанні зі стандартною терапією як профілактики прогресування ХСН ефективне у хворих із збереженою систолічною функцією похилого та старечого віку.

**Впровадження в практику результатів дослідження.** Результати даної роботи впроваджені в практику терапевтичного відділення Обласного госпітіля ветеранів Великої Вітчизняної війни м. Дніпропетровська (акт впровадження від 01.08.06), кардіологічного відділення Обласної клінічної лікарні ім. І.І. Мечнікова (акт впровадження від 01.08.07) та міської клінічної лікарні екстреної та швидкої медичної допомоги м. Запоріжжя (акт впровадження від 03.09.07).

**Особистий внесок здобувача.** Здобувач проаналізував наукову літературу, разом з керівником сформульовано мету і задачі дослідження, розроблено програму досліджень. Автором особисто проведено патентний пошук, клінічне та інструментальне обстеження всіх пацієнтів, самостійно проводилися призначення статинів пацієнтам із ХСН і контроль в процесі динамічного спостереження. Лабораторні методи дослідження проведено за особистої участі автора. Самостійно проводилася статистична обробка результатів дослідження. Автором особисто сформульовані висновки, практичні рекомендації, відібрані дані, які стали основою для опублікованих статей, оформлена дисертаційна робота й автореферат.

**Апробація результатів дослідження.** Основні положення дисертаційної роботи доповідались на науково-практичній конференції «Сучасна медична наука обличчям до терапевтичної практики» (Харків, 2005), Міжнародному форумі «Кардіологія вчора, сьогодні, завтра» (Київ, 2006), VIII Національному Конгресі Кардіологів Украины (Київ, 2007), 76th European Atherosclerosis Society Congress (Helsinki, Finland, 2007), регіональній конференції лікарів південно-східної України «Диференціація підходів до лікування ішемічної хвороби серця» (Запоріжжя, 2007), 77th European Atherosclerosis Society Congress (Istanbul, Turkey, 2008).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 10 робіт, серед них 4 статті у виданнях, затверджених ВАК України, та 6 тез в матеріалах вітчизняних і міжнародних наукових конгресів і конференцій.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на
138 сторінках та включає вступ, огляд літератури, матеріали та методи дослідження,
5 розділів власних спостережень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації. Список літератури містить 150 джерел. Робота вміщує 33 таблиці і 50 рисунків.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали та методи дослідження.** У дослідження включено 50 хворих на ХСН ІІ-ІІІ ФК (згідно класифікації Нью-Йоркської асоціації кардіологів (NYHA)) зі збереженою систолічною функцією ЛШ (ФВ ЛШ більше 45%, середня – 59,08±2,73%) у віці від 60 до 89 років (середній вік 74,80±2,66 роки). Чоловіки склали 46% (23 особи), жінки – 54% (27 осіб). У всіх хворих діагностовано ІХС та АГ. У 30 (60%) – АГ ІІ стадії, у 20 (40%) – ІІІ стадії; 12 пацієнтів (24%) мали в анамнезі (більше півроку) інфаркт міокарду, 8(16%) – порушення мозкового кровообігу. Тривалість спостереження складала 12 тижнів. Групу порівняння склали 26 хворих з АГ та ІХС без ознак ХСН, зіставлених за статтю і віком. Контрольну групу становили 12 осіб без анамнестичних та клінічних ознак за моніфестні серцево-судинні захворювання зіставлених за статтю і віком.

Не залучались у дослідження хворі на гострий коронарний синдром, гострий інфаркт міокарду, гостре порушення мозкового кровообігу, з аритміями, які обумовлюють порушення гемодинаміки та потребують корекції антиаритмічними засобами (шлуночкові екстрасистолії, миготіння та тріпотіння передсердь, пароксизмальні тахікардії, синдром брадисистолії), на ендокринні порушення (цукровий діабет, гіпотиреоз).

При проведенні клініко-діагностичних та лікувальних заходів спиралися на Рекомендації Української асоціації кардіологів і Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування ХСН, ІХС та АГ.

ХСН визначали при наявності об’єктивних та суб’єктивних ознак, властивих цьому клінічному синдрому, проводили збір анамнестичних даних, фізікальне обстеження та лабораторно-інструментальні методи. Для визначення функціонального класу пацієнтів використовували загальновідомі клінічні критерії Нью-Йоркскої асоціації серця (NYHA, 1964), також застосовували тест з 6-ти хвилинною ходьбою. АГ визначали при підвищенні артеріального тиску вище 140/90 мм. рт. ст. Використовували традиційний, стандартний план діагностики ІХС: збір скарг за Роузе та реєстрація електрокардіограми (ЕКГ) у всіх пацієнтів (100%).

Хворі на ХСН отримували іАПФ (100%), β-адреноблокатори (78%), антагоністи кальцію (22%), при необхідності додатково призначались пероральні нітрати (4%), серцеві глікозиди (8%), діуретики (64%) та антиагреганти (84%). Для визначення впливу статинів та іАПФ на маркери запалення, дисфункцію ендотелію, інсулінорезистентність, стан кардіогемодинаміки та ліпідний спектр крові, обстежені пацієнти були розподілені на дві групи залежно від варіанту терапії: першу групу склали 20 хворих (40%), які отримували іАПФ в комбінації зі статинами, другу – 14 хворих (28%), які обов’язково отримували іАПФ. Таким чином досліджували вплив статинів, а саме додаткові ефекти, на даний варіант ХСН (зі збереженою систолічною функцією (ФВ>45%)), тому що статини рекомендують як обов’язкові засоби вторинної профілактики при ІХС та допоміжні засоби в лікуванні ХСН, проте у дослідженні більший відсоток хворих не отримував статини, що пов’язано лише з однією причиною – економічною.

Всім хворим за допомогою ехокардіографічного дослідження на апараті «VIVID 3», GE Medical Systems – USA у B, М, 2D, CFM, PW - режимі імпульсним датчиком 3S (3,5 МГц) за стандартною методикою визначали товщину задньої стінки ЛШ та міжшлуночкової перетинки в періоди діастоли (відповідно ЗСЛШ та МШП), кінцево-діастолічний та кінцево-систолічний розміри порожнини ЛШ (КДР та КСР), розмір лівого передсердя. Об’єми порожнини ЛШ розраховували за формулою L. Teichholtz, ударний і серцевий об’єми та індекси, ФВ, загальний периферичний опір судин, потовщення стінок ЛШ в систолу – за загальноприйнятими формулами. Масу міокарду ЛШ (ММЛШ) розраховували за формулою R.B. Devereux зі співав. (1977). Стан клапаного апарату серця оцінювали за стандартною методикою.

Фазовий аналіз серцевого циклу проводили в режимі імпульснохвильового та безперервнохвильового доплера з визначенням трансмітрального та транстрикуспідаль­ного потоків із чотирьохкамерної позиції при розміщенні контрольного об’єму на рівні стулок клапанів (мітрального та трикуспідального, відповідно). Реєстрували наступні показники: максимальну швидкість раннього шлуночкового наповнення лівого та правого шлуночків (Е), максимальну швидкість наповнення ЛШ у період систоли передсердя (А), час уповільнення швидкості раннього наповнення (DTE), період ізо­волю­метричного розслаблення ЛШ (IVRT), розраховували співвідношення швидкісних характеристик (Е/А). Діастолічну дисфункцію діагностували згідно з рекомендаціями робочої групи Європейського товариства кардіологів (1998). Оцінку трансмітрального діастолічного спектру проводили з врахуванням вікових нормативів.

Всім хворим за допомогою еходоплера у 2D, CFM-режимі імпульсним датчиком 12L (5-12 МГц) визначали функціональний стан ендотелію судин за результатами проби з реактивною гіперемією за методикою D. Celermajer (1997) та проводили нітро­гліцеринову пробу. Післяішемічний приріст діаметра судини (∆d1%) розцінювали як ендотелійзалежну вазодилятацію (ЕЗВД) судини, нормою вважалось приріст діаметру артерії на 10% і більше. Нітрогліцерин-індуковане зростання діаметру плечової артерії розглядалось як ендотелійнезалежна вазодилятація (ЕНЗВД) судини з приростом діаметру судини на 20% від початкового (∆d2%).

Всім хворим досліджували ліпідний профіль, СРП у сироватці крові. Вміст ЗХС та ТГ у сироватці крові визначали імуноферментативними методами за допомогою колориметричного тесту наборів фірми «HUMAN» (Німеччина) на біохімічному аналізаторі «Chemistry Analyzer RT-1904C». Рівень ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ розраховували за формулами А.Н. Клімова. ХС ЛПВЩ – імуноферментативним методом при додаванні до ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ з наступним центрифугуванням преципітуючого реактива на основі фосфорно-вольфрамової кислоти «Сholesterol liquicolor Test kit – HUMAN» (Німеччина). Рівень СРП в сироватці крові визначали шляхом напівкількісного визначення у нерозведеній сироватці методом аглютинації латексних часток за допомогою наборів HUMATEX фірми «HUMAN» (Німеччина) на півавтоматичному аналізаторі «Chemistry Analyzer RT-1904C». Для оцінки стану чутливості тканин до інсуліну розраховували показник НОМА, який являє собою маркер інсулінорезистентності за формулою Matthews та співав. Вміст глюкози в капілярній крові визначали глюкозооксидазним методом. Рівень інсуліну у плазмі крові визначали імуноферментним методом із застосуванням наборів Insulin ELISA фірми «DRG» на апараті «Stat fax Lab Line 002».

Усім пацієнтам вимірювали зріст та масу. Коло талії (КТ) визначалось за допомогою сантиметрової стрічки. За норму вважалось коло талії у чоловіків 102 см або нижче, у жінок – 88 см і нижче. Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою. При цьому згідно World Health Organisation (1997) нормальній масі тіла відповідав ІМТ 18,5-24,9 кг/м2, надмірній – 25-29,9 кг/м2, ожирінню – 30 і вище кг/м2.

 Толерантність до фізичного навантаження визначали за допомогою теста з
6-ти хвилинною ходьбою.

Одержані результати дослідження статистично оброблялися за допомогою методів варіаційної статистики з визначенням середніх арифметичних величин. Оцінку різниці сукупностей вибірки проводили, використовуючи t-критерій Student. Оцінка ступеня взаємозв’язку між парами незалежних ознак, виражених у кількісній шкалі, відбувалася за допомогою коефіцієнта рангової кореляції P.Spearman – r. Для порівняння середніх значень кількісного, нормальної розподіленої ознаки у групах, число яких більше двох, користувалися параметричним однофакторним аналізом варіацій (ANOVA). Всі статистичні процедури проводили з використанням пакетів прикладних програм «Microsoft® Excel 2000» (Microsoft®), «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc.).

**Результати дослідження та їх обговорення.** За нашими даними у хворих на АГ та ІХС, ускладнених ХСН рівень СРП коливався від 0 до 48 мг/л, при цьому у всіх пацієнтів були відсутні ознаки клінічного запалення. Середній рівень СРП складав 16,50±6,89 мг/л. У 20% пацієнтів з АГ та ІХС, ускладнених ХСН виявлено підвищення СРП (>6 мг/л) (середній рівень – 39,50±6,17 мг/л), у 40(80%) хворих рівень СРП відповідав нормі
(<6 мг/л). У 4(8%) спостерігалося його збільшення в 9 разів, у 3(6%) – в 6 разів, у 2(4%) – в 4 рази, у 1(2%) – в 2 рази. Середній рівень СРП у пацієнтів контрольної групи склав 1,13±0,45 мг/л. При цьому у 14(87,5%) хворих рівень СРП відповідав нормі (<6 мг/л), у 2(12,5%) – верхній межі норми (6 мг/л). Слід зазначити, що рівень СРП >6 мг/л не зареєстрований у жодного з пацієнтів контрольної групи. У хворих на АГ та ІХС без ХСН рівень СРП коливався від 0 до 12 мг/л, середній рівень – 3,46±0,47 мг/л, у контрольній групі середній рівень складав 1,13±0,24 мг/л, що відповідає літературним даним.

У результаті обстеження у хворих на АГ та ІХС, ускладнених ХСН виявлено достовірне збільшення рівня СРП як в II (на 94,46%; р<0,05), так і в III (на 95,71%; р<0,05) функціональних класах у порівнянні з контрольною групою, та на 83,03% (р<0,05) і 86,89% (р<0,05) відповідно – з хворими на АГ та ІХС без ХСН.

СРП у залежності від рівня розподілений на тертілі: 1-ий тертіль – рівень СРП
<6 мг/л, 2-ий тертіль – від 6 до 24 мг/л та 3-ій тертіль – >24 мг/л (від 24,1 до 54 мг/л).
У пацієнтів 2-го тертіля у порівнянні з хворими на АГ та ІХС без ХСН спостерігається достовірне підвищення КДО, КСО, ЛП (на 17,9%; р<0,05, 9,23%; р<0,05, 13,92%; р<0,05 відповідно). Виявлено, що збільшені показники ЗСЛШ і МШП у пацієнтів 3-го тертіля достовірно зростають на 14,75% (р<0,05) і 30% (р<0,05) в порівнянні з 1-им тертілем та контрольною групою (на 50%; р<0,05 і 46,30%; р<0,05 відповідно). У результаті нашого дослідження виявлено, що підвищення рівня СРП асоціюється із збільшенням показників IVRT і DTE, що відповідає порушенню діастолічної функції ЛШ (у 1-ому тертілі збільшуються на 13,86% (р<0,05) і 20,6% (р<0,05), 2-ому – на 17,09% (р<0,05) і 27,5% (р<0,05), 3-ому – на 12,89% (р<0,05) і 30,43% (р<0,05) відповідно) в порівнянні з хворими на АГ та ІХС без ХСН. Виявлено достовірне збільшення рівня СРП в 2-ому тертілі (на 50%; р<0,001) і в 3-ому (на 25%; р<0,001) у пацієнтів III ФК в порівнянні з II ФК. Між толерантністю до фізичного навантаження і рівнем СРП спостерігався негативний кореляційний зв'язок з тенденцією до її збільшення від II до III ФК (r= -0,25; р<0,05; r= -0,36; р<0,05). Вивчаючи рівень СРП у віковому аспекті виявлено достовірне підвищення СРП у хворих 75-89 років як у 2-му, так і у 3-му тертілях у порівнянні з пацієнтами 60-74 років (на 10,15%; р<0,05 і 21,45%; р<0,05 відповідно).

У всіх пацієнтів, що брали участь у дослідженні, виявлено підвищення поширеності ендотеліальної дисфункції, як серед хворих на АГ та ІХС, ускладнених ХСН, так і серед хворих на АГ та ІХС без ХСН. При цьому показники ЕЗВД та ЕНЗВД були достовірно знижені як у II (на 55,1% та 28,86% відповідно; p<0,05), так і у III ФК (на 59,33% та 40,39% відповідно; p<0,05) у порівнянні з хворими на АГ та ІХС без ХСН. Вивчаючи функцію ендотелію у віковому аспекті, ми виявили достовірне зниження ЕЗВД у віці 75-89 років (на 60,34%; p<0,05) та ЕНЗВД в обох вікових групах (у віці 60-74 роки – на 62,9%; p<0,05 та у віці 75-89 років – 68,2%; p<0,05 відповідно) у порівнянні з хворими на АГ та ІХС без ХСН. У 10% хворих на АГ та ІХС, ускладнених ХСН, при проведенні проби з реактивною гіперемією виявлялась парадоксальна вазоконстрікторна реакція, яка свідчить про більш виражену дисфункцію ендотелію. При цьому спостерігався зворотній кореляційний зв'язок між ФК та ендотелійзалежною вазодилятацією (r= -0,37; p= 0,007). При проведенні многофакторного кореляційного аналізу між віком, ФК та ендотеліальною дисфункцією виявлено позитивний кореляційний зв'язок між віком та ФК (r= 0,34; p<0,01) та негативний – між віком та ендотеліальною дисфункцією (r= -0,52; p<0,05). Виявлено також позитивний кореляційний зв'язок між толерантністю до фізичного наванта­ження (тест з 6-ти хвилинною ходьбою) та дисфункцією ендотелія (r= 0,37; p<0,05).

За нашими даними, середній рівень інсуліну у хворих на АГ та ІХС, ускладнених ХСН, склав 11,19±2,79 мкОд/мл, глюкози крові натщесерце – 3,95±0,97 ммоль/л. При цьому у контрольній групі середні рівні цих показників практично не відрізнялися від досліджуваної групи (10,90±2,21 мкОд/мл та 3,86±0,85 ммоль/л). Спостерігалося достовірне збільшення показника НОМА на 52% (р<0,05) у пацієнтів з АГ та ІХС, ускладнених ХСН у порівнянні з хворими на АГ та ІХС без ХСН. Виявилося, що при збільшенні ФК показник НОМА був достовірно збільшений у порівнянні з хворими на АГ та ІХС без ХСН як в II, так і в III ФК (на 47,8%; р<0,05 і 53,3%; р<0,05 відповідно). Вивчаючи рівень інсуліну у віковому аспекті, ми виявили достовірне зниження рівня інсуліна у хворих на АГ та ІХС, ускладнених ХСН у віці 75-89 років (на 34,27; р<0,05). При порівнянні з хворими на АГ та ІХС без ХСН зареєстровано достовірне збільшення рівня інсуліну у віці 60-74 роки (на 18,77%, р<0,05). Інсулін у залежності від рівня розподілено на підгрупи: 1-а – рівень інсуліну від 2 до 25 мкОд/мл, 2-а – >25 (від 25,1 до 39 мкОд/мл). За нашими даними, збільшення рівня інсуліну супроводжується зміною насамперед геометрії ЛШ. В порівнянні з 1-ою підгрупою у 2-ій КДО достовірно збільшений на 13,9% (р<0,05). Виявлено, що збільшені показники ЗСЛШ та МШП у пацієнтів 2-ої підгрупи достовірно зростають на 6,25% (р<0,05) і 11,29% (р<0,05) у порівнянні з 1-ою підгрупою. В результаті нашого дослідження відмічено, що збільшення рівня інсуліну асоціюється зі збільшенням показників IVRT та DTE (у 1-ій підгрупі збільшуються на 12,9% (р<0,05) та 25,5% (р<0,05), 2-ій - на 28,5% (р<0,05) та 20,07% (р<0,05) відповідно) у порівнянні з хворими на АГ та ІХС без ХСН.

У результаті нашого дослідження серед хворих на АГ та ІХС, ускладнених ХСН згідно NCEP ATP III (США, 2001), виявлено збільшення показників ЗХС, ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ у 54%, 38%, 34%, 70% пацієнтів відповідно; у групі хворих на АГ та ІХС без ХСН – у 69,22%, 76,91%, 38,46%, 80,76% відповідно. У контрольній же групі у 33,3% пацієнтів були підвищені лише показники ЗХС. При порівняльному дослідженні показників ліпідного обміну залежно від важкості ХСН у хворих III ФК відмічено достовірне підвищення ХС ЛПНЩ (на 52,3%; p<0,05) і зменшення ХС ЛПВЩ на 31,91% (p<0,05) у порівнянні з II ФК. При аналізі з контрольною групою ми виявили достовірне збільшення у ІІ ФК ХС ЛПВЩ (на 16,31%; р<0,05), а у ІІІ ФК – ЗХС (на 16,51%; р<0,05) та ХС ЛПНЩ (на 35,98%; р<0,05). В порівнянні з хворими на АГ та ІХС без ХСН у ІІ ФК спостерігалося достовірне зниження рівнів ЗХС (на 41,77%; р<0,05) та ХС ЛПНЩ (на 48,15%; р<0,05) і збільшення ХС ЛПВЩ (на 43,87%; р<0,05); у ІІІ ФК – достовірне зниження ЗХС (на 21,52%; р<0,05), ТГ (на 44,2%; р<0,05) та ХС ЛПНЩ (на 26,64%; р<0,05).

Проаналізувавши зв’язок між масою тіла, ІМТ та рівнем СРП, ми виявили, що як зниження маси тіла, так і зниженні ІМТ асоціюється із збільшенням показників СРП (рис. 1).

 

А

Б

Рис. 1. Взаємозв’язок між масою тіла (А), ІМТ (Б) та рівнем СРП

При проведенні кореляційного аналізу між рівнем СРП і ІМТ в II і III ФК виявлено позитивний кореляційний зв'язок з тенденцією збільшення до III ФК (у II ФК r= 0,35, р<0,03; у III – r= 0,40, р<0,05 відповідно). Слід зазначити, що коло талії (КТ) також має негативний вплив на рівень СРП. При розмірі талії близько 120 см спостерігається підвищений рівень СРП (від 10 до 15 мг/л), проте при зниженні КТ зареєстровано подальше зростання рівня СРП, майже до 50 мг/л (рис. 2).



Рис. 2. Взаємозв’язок між КТ та рівнем СРП

Визначено, що у хворих на АГ та ІХС, ускладнених ХСН з надмірною масою тіла та ожирінням достовірно знижена ЕЗВД (на 26,5% та 79,7%; р<0,05 відповідно) у порівнянні з хворими на АГ та ІХС без ХСН. При цьому ЕНЗВД достовірно знижена у пацієнтів з ожирінням (на 59,3%; р<0,05). Проте, проаналізувавши вплив маси тіла на функ­­­цію ендотелія, ми виявили, що її погіршення асоціюється зі зниженням маси тіла (рис. 3).



Рис. 3. Взаємозв’язок між масою тіла та функцією ендотелія

Вивчаючи взаємозв’язок між ІМТ та функцією ендотелію у віковому аспекті, ми виявили, що у хворих з ожирінням у віці 75-89 років спостерігалося достовірне зниження

ЕЗВД та ЕНЗВД (на 72,96%, р<0,05; 33,36%, р<0,05 відповідно) у порівнянні з пацієнтами у віці 60-74 роки. Виявлено несуттєвий кореляційний зв'язок між ІМТ та ЕЗВД (r= 0,19; p<0,05) і зворотній – з ЕНЗВД (r= -0,23; p<0,05). При аналізі впливу ІМТ на рівень інсуліну у крові виявлено, що у пацієнтів з АГ та ІХС, ускладнених ХСН з надмірною масою тіла та ожирінням достовірно збільшений рівень інсуліну в порівнянні з хворими на АГ та ІХС без ХСН (на 19,2%, р<0,05 та 15,17%, р<0,05). При цьому показники інсуліну, глюкози та показника НОМА у пацієнтів з ХСН з нормальною масою тіла достовірно менші у порівнянні з пацієнтами з ожирінням (на 67,92%; р<0,05; 27,7%; р<0,05 та 70,2%; р<0,05 відповідно). В результаті дослідження відмічена асоціація між рівнем інсуліну та колом талії. При цьому у пацієнтів 2-ої підгрупи коло талії достовірно збільшене на 17,16%; р<0,05. При проведенні кореляційного аналізу між рівнем інсуліну та ІМТ і талією у пацієнтів з ХСН виявлено позитивний кореляційний зв'язок (r= 0,36; р<0,05 і r= 0,38; р<0,01). При дослідженні впливу ІМТ на ліпідний профіль відмічено, що у хворих на ХСН з ожирінням достовірно підвищені показники ЗХС та ХС ЛПНЩ (на 42,2%; р<0,05 та 42,4%; р<0,05 відповідно). При порівнянні з пацієнтами, у яких АГ та ІХС без ХСН, у хворих на ХСН з ожирінням спостерігається достовірне підвищення рівня ТГ (на 48,7%; р<0,05) та зниження ХС ЛПНЩ (на 52,5%; р<0,05). При проведенні ехокардіографії у пацієнтів з ожирінням у порівнянні з нормальною масою тіла достовірно збільшені показники КДО та КСО (на 22,43%, p<0,05 та 66,12%, p <0,05 відповідно). Було зареєстровано, що при збільшенні ІМТ у хворих на ХСН має місце достовірне зниження показників ФВ ЛШ (на 20,43%, p<0,05) у пацієнтів з ожирінням у порівнянні з нормальною масою тіла. В результаті нашого дослідження було виявлено, що збільшення маси тіла впливає також на показники діастолічної функції ЛШ. При цьому при ожирінні достовірно збільшуються показники IVRT та DTE (на 54,95%; р<0,05 та 9,74%; р<0,05 відповідно) у порівнянні з нормальною масою тіла. Беручи до уваги, що однією з основних клінічних складових прогнозу у хворих на ХСН є ФК за класифікацією NYHA та вік пацієнтів, виявилося, що при збільшенні ФК достовірно зростає частота реєстрації пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням (на 25%, р<0,05 та 51,5%, р<0,05 відповідно).

Для оцінки додаткового впливу статинів при лікуванні ХСН із збереженою систолічною функцією у хворих похилого та старечого віку була проаналізована динаміка показників рівня СРП, ендотеліальної функції та інсулінорезистентності протягом 12 тижнів терапії.

Наприкінці нашого спостереження через 12 тижнів лікування при аналізі динаміки ФК ХСН у групах хворих нами виявлено достовірне збільшення кількості пацієнтів І ФК (на 35,07%; p<0,05) та зменшення ІІІ ФК (на 29,9%; p<0,05) у досліджуваній групі. При цьому у досліджуваній групі з ІІІ ФК у ІІ перейшло 25% хворих, а з ІІ ФК у І – 55%, що на 10,72% та 19,29%, відповідно, більше, ніж у групі порівняння. Аналізуючи вплив лікування на толерантність до фізичного навантаження, ми виявили достовірне збільшення показників тесту з 6-ти хвилинною ходьбою у хворих досліджуваної групи (на 19,19%; p<0,05), проте як у групі порівняння відмічалася лише тенденція до збільшення показників (на 4,77%). Слід зазначити, що серед хворих, які приймали симвастатин 60% фіксували покращення суб’єктивного стану у вигляді зменшення почуття слабкості та стомлюваності, у 55% – зменшилася задишка, проте у групі порівняння це спостерігалось у 50% та 42,8% хворих відповідно.

Через 12 тижнів спостереження рівень СРП у досліджуваній групі досяг нормальних величин у 5(25%) при початково збільшеному його рівні і середній показник знизився на 64,19%; p<0,05, що на 26,52% більше, ніж у хворих групи порівняння (рис. 4).

\*

Рис. 4. Динаміка рівня СРП протягом 12 тижнів лікування:

\* – достовірність відмінностей показників через 12 тижнів лікування, p<0,05

У динаміці спостереження відмічена нормалізація ендотеліальної функції у 50% хворих. Слід зазначити, що при розподілі на групи у досліджувану увійшли 3 хворих (15%) з парадоксальною вазоконстрикторною реакцією, яка під впливом симвастатину була купована. При цьому зафіксовано покращення ЕЗВД (на 44,09%; p<0,05) та ЕНЗВД (на 35,23%; p<0,05), що на 31,5% (p<0,05) та 27,43% (p<0,05), відповідно, вище, ніж у групі порівняння (рис. 5).

\*

\*

– Досліджувана група

– Група порівняння

ЕНЗВД

ЕЗВД

#

#

Рисунок 5. Динаміка зміни ЕЗВД та ЕНЗВД після лікування симвастатином:

\* – достовірність відмінностей показників у порівнянні з початком лікування; p<0,05

# – достовірність відмінностей показників у порівнянні з досліджуваною групою; p<0,05

При проведенні кореляційного аналізу між ЕЗВД та ФК ХСН виявлений негативний кореляційний зв'язок (r= -0,45; р<0,05), тобто з покращенням стану ЕЗВД зменшується ФК.

За нашими даними, у вихідному стані в обох групах не спостерігалося достовірної різниці між показниками вуглеводного обміну. Через 12 тижнів лікування рівень інсуліну в плазмі крові у хворих досліджуваної групи достовірно знизився на 24,47% (р<0,01), в той час, як у групі порівняння знизився лише на 9,47% (р<0,01). При цьому спостерігали достовірне зменшення інсулінорезистентності на 28,78% (р<0,01), проте у групі порівняння виявлено підвищення інсулінорезистентності на 9,76% (рис. 6).

– Досліджувана група

– Група порівняння

\*

\*

Рис. 6. Динаміка рівня інсуліну та інсулінорезистентності на фоні застосування симвастатину у хворих на ХСН:

\* – достовірність відмінностей у порівнянні з групою порівняння, p<0,01

Через 12 тижнів лікування симвастатином спостерігалась значна позитивна динаміка з боку ліпідного профілю. 15 хворих (75%) досягли рекомендованого цільового рівня ЗХС <4,5 ммоль/л, 14(70%) – рекомендованого цільового рівня ХС ЛПВЩ
(для жінок – >1,3 ммоль/л і чоловіків – >1 ммоль/л) та 15(75%) – рекомендованого цільового рівня ХС ЛПНЩ <2,6 ммоль/л. Слід зазначити, що на фоні лікування ефективність прийому 10-20 мг симвастатину проявлялася у достовірному зниженні рівня всіх ліпідних фракцій наприкінці 8 тижня, окрім ХС ЛПДНЩ, які достовірно змінились лише з 12 тижня. За нашою думкою, дане зниження показників ліпідного профілю наприкінці 8 тижня може бути критерієм ранньої ефективності препарату за період спостереження.

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

\*

Наприкінці спостереження у хворих досліджуваної групи виявлено достовірне зниження показників КДР, КДО та КСО на 13,42%; p<0,05; 10,5%; p<0,05 та 12,38%; p<0,05, відповідно. У хворих досліджуваної групи зареєстровано достовірне збільшення показників співвідношення Е/А (на 11,9%; p<0,05) та зниження IVRT (на 7,5%; p<0,05) і DTE (на 8,01%; p<0,05), що відповідає покращенню діастолічної функції. Слід зазначити, що при порівнянні груп між собою після лікування, у хворих, які приймали симвастатин, виявлено достовірне зниження КДР та КДО на 13,12%; p<0,05 та 8,01%; p<0,05 відповідно, і збільшення співвідношення Е/А (на 17,02%; p<0,05).

У результаті застосування препарату у жодного з 20 пацієнтів не було виявлено побічних явищ, а саме міалгії та міопатії. При цьому за весь період спостереження не зареєстровано збільшення рівня показників АЛТ та АСТ.

Таким чином, результати нашої роботи показали, що зміни рівня СРП, функції ендотелію судин, рівня інсуліну та інсулінорезистентності, ліпідного профілю грають значну роль при прогресуванні ХСН зі збереженою систолічною функцією у літніх хворих і мають діагностичну значимість при даному захворюванні. Статини продемонстрували високу ефективність серед літніх хворих на ХСН зі збереженою систолічною функцією. Включення препаратів групи статинів в алгоритм лікування літніх хворих на ХСН зі збереженою систолічною функцією сприяє корекції рівней С-реактивного протеїну та інсуліну, інсулінорезистентності, ліпідного профілю, покращенню функції ендотелію судин, що є важливою плейотропною властивістю препаратів групи статинів.

**ВИСНОВКИ**

У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення та нове рішення актуального питання кардіології – визначення факторів прогресування ХСН із збереженою систолічною функцією, обумовленою ІХС та АГ, у хворих похилого і старечого віку та підвищення ефективності лікування шляхом використання симвастатина.

1. У 20% літніх хворих на ХСН при ФВ >45% виявлено достовірне збільшення рівня СРП в залежності як від ФК, так і віку хворих (особливо в більш старших вікових групах). Між толерантністю до фізичного навантаження (тест з 6-ти хвилинною ходьбою) і рівнем СРП зареєстрований негативний кореляційний зв'язок з тенденцією до його збільшення від II до III ФК (r= -0,25; р<0,05; r= -0,36; р<0,05).
2. Ендотеліальну дисфункцію визначено у 74% пацієнтів на ХСН похилого і старечого віку. Виявлено негативний кореляційний зв'язок між віком та ендотеліальною дисфункцією (r= -0,51; p<0,05), ФК та ЕЗВД (r= -0,24; p=0,007) при позитивній кореляційній залежності між толерантністю до фізичного навантаження (тест з 6-ти хвилинною ходьбою) та дисфункцією ендотелія (r= 0,37; p<0,05).
3. Гіперінсулінемія зареєстрована у 40% хворих на АГ та ІХС, ускладнених ХСН незалежно від віку. У порівнянні з хворими на АГ та ІХС, не ускладнених ХСН, визначено достовірне збільшення інсулінорезистентності (показника НОМА) на 52% (р<0,05). Пріоритетність змін з боку показника НОМА виявлено в III ФК (достовірно збільшений на 53,3%; р<0,05), ніж в II – (на 47,8%; р<0,05).
4. У літніх хворих на АГ та ІХС, ускладнених ХСН порушення ліпідного профілю визначено переважно за рахунок збільшення ЗХС у 54% пацієнтів та ХС ЛПНЩ – у 70%. Погіршення показників ліпідного профілю у хворих на ХСН зареєстровано переважно у віці 60-74 роки. У всіх досліджених хворих визначено концентричний тип ремоделювання ЛШ. Частота поширеності діастолічної дисфункції у хворих на ХСН складала 88%. Виявлено позитивний кореляційний зв'язок між ФК, віком і DTE (r= 0,26; р<0,05, r= 0,38; р<0,01 відповідно).
5. У літніх хворих на ХСН як при зниженні маси тіла, так і при її підвищенні виявлено збільшення показника СРП. Визначено погіршення ендотеліальної функції зі збільшенням маси тіла. При проведенні кореляційного аналізу між рівнем інсуліну та ІМТ і талією у пацієнтів з ХСН відмічено позитивний кореляційний зв'язок (r= 0,36; р<0,05 і r= 0,38; р<0,01). Збільшення кола талії асоційовано з підвищенням показників ЗХС і ХС ЛПНЩ. Виявлено погіршення показників тесту з 6-ти хвилинною ходьбою зі зниженням як маси тіла, так і ІМТ.
6. Симвастатин у хворих на ХСН (ФВ>45%) через 3 місяці лікування обумовлює достовірного зростання кількісті пацієнтів І ФК та зменшення – ІІІ ФК, збільшення показників тесту з 6-ти хвилинною ходьбою та покращення суб’єктивного стану. У 25% хворих досягнуто нормальних величин рівня СРП, у 50% – нормалізовано ендотеліальну функцію, у 15% – куповано парадоксальну вазоконстрикторну реакцію на тлі зниження рівня інсуліну (на 24,47%; p<0,01) та інсулінорезистентності (на 28,78%; p<0,01). Використання симвастатину сприяє зниженню рівнів ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ в порівнянні з початковими рівнями.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Рекомендовано для оцінки прогнозу перебігу ХСН та попередження її прогресування у пацієнтів похилого і старечого віку включати до алгоритму обстеження визначення ІМТ, рівня СРП, функціонального стану ендотелію судин, рівня інсуліну.
2. Для контролю за співвідношенням жирова/м’язова тканина у хворих похилого та старечого віку поруч з ІМТ рекомендовано застосовувати вимірювання кола талії. В умовах компенсації ХСН із збереженою систолічною функцією (віковий діапазон
60-89 років) за умов підвищеного рівня СРП при ІМТ >30 корекція маси тіла не несе додаткового ефекту щодо ефективності лікування.
3. Використання симвастатину в дозі 10-20 мг/добу у хворих на ХСН (ФВ>45%) похилого віку обумовлює позитивні ефекти щодо корекції додаткових маркерів прогресування ХСН: дисфункції ендотелію, інсулінорезистентності, рівня запалення.

**СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Курята О.В., Митрохіна О.С. Стан кардіогемодинаміи, функції ендотелія у хворих похилого та старечого віку із хронічною серцевою недостатністю зі збереженою систолічною функцією //Медичні перспективи. – 2006. – Т. ХІ, №2. – С. 75-82. *Дисертантом проведено клініко-інструментальне обстеження хворих, розподіл на групи, статистична обробка даних, їх аналіз і написання роботи.*
2. Митрохина О.С. Взаимосвязь между индексом массы тела, состоянием кардиогемодинамики и функцией эндотелия сосудов у больных с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной сисолической функцией //Укр. кардіол. журн. – Спец. вип. матеріали між нар. форуму «Кардіологія вчора, сьогодні, завтра». – 2006. – С.216-219. *Дисертантом здійснено дослідження кардіогемодинаміки, функції ендотелію судин, розрахунок індексу ваги тіла, проведено статистичну обробку даних і написання роботи.*
3. Курята А.В., Митрохина О.С. Роль С-реактивного протеина и индекса массы тела в прогрессировании хронической сердечной недостаточности с сохраненной сисолической функцией у больных пожилого и старческого возраста //Укр. мед. альманах. – 2007. – Т. 10, №3. – С.58-62. *Дисертантом проведено клініко-інструментальне обстеження хворих, визначення рівня ліпідного профілю та С-реактивного протеїну, розподіл на групи, статистична обробка даних, їх аналіз і написання роботи.*
4. Курята О.В., Митрохіна О.С. Вплив лікування із застосуванням симвастатина у літніх хворих на хронічну серцеву недостатність зі збереженою систолічною функцією //Актуальні питання медичної науки та практики. – 2007. – Т. 2, №71. –
С.175-183. *Дисертаном особисто проведений підбір тематичних хворих, їх клінічне обстеження, лікування, статистична обробка отриманих наукових даних, написання роботи.*
5. Курята О.В., Митрохіна О.С. Вікові особливості внутрисерцевої гемодинаміки у хворих на хронічну серцеву недостатність //Матеріали наук.-практ. конф. «Сучасна медична наука обличчям до терапевтичної практики». – Харків, 2005. – С. 98. *Дисертанту належить ідея статті, ним особисто проведений підбір тематичних хворих,їх клінічне обстеження, статистична обробка отриманих наукових даних.*
6. Kuryata O.V., Mitrohina O.S. The body mass index as predictor of poor outcomes in chronic heart failure patients and preserved left ventricular systolic function //Atherosclerosis, Supplements. – Helsinki, 2007. – Vol. 8, №1. – P. 175-176. *Дисертантом здійснено дослідження кардіогемодинаміки, розрахунок індексу ваги*

 *тіла, проведено статистичну обробку даних і написання роботи.*

1. Митрохина О.С., Деменко Л.В., Задунаев С.И., Васильева Н.А., Никоненко В.А. Особенности показателей липидного обмена у больных пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной систолической функцией //Укр. кардіол. журн. матеріали VIII Нац. конгресу кардіологів України. – Київ, 2007. – С. 145. *Дисертант є автором ідеї тез, виконавцем проведення клініко-інструментального обстеження хворих, визначення рівня ліпідного профілю, розподіл на групи, статистичної обробки даних, їх аналізу і написання роботи.*
2. Митрохина О.С., Савченко Н.А., Погорелая О.А. Влияние инсулинорезистентности на прогрессирование хронической сердечной недостаточности у больных пожилого и старческого возраста с сохраненной систолической функцией //Укр. кардіол. журн. матеріали VIII Нац. конгресу кардіологів України. – Київ, 2007. –
С. 146. *Дисертант є автором ідеї тез, виконавцем клінічного обстеження пацієнтів, визначення інсулінорезистентності і статистичної обробки отриманих наукових даних, написання роботи.*
3. Курята А.В., Митрохина О.С. Влияние симвастатина на уровень инсулинорезистентности у больных пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной систолической функцией //Матеріали регіональної конф. лікарів південно-східної України «Диференціація підходів до лікування ішемічної хвороби серця». – Запоріжжя, 2007. – С. 125-126. *Дисертанту належить ідея тез, особисто проведений підбор тематичних хворих, їх клінічне обстеження, лікування, статистична обробка отриманих наукових даних, написання роботи.*
4. Mitrohina O.S., Kuryata O.V. Effects of simvastatin on insulin resistance in the elderly patients with chronic heart failure and preserved systolic function //Atherosclerosis, Supplements. – Istanbul, 2008. – Vol. 9/1. – P. 203. *Дисертаном особисто проведений підбір тематичних хворих, їх клінічне обстеження, лікування, статистична обробка отриманих наукових даних, написання роботи.*

**АНОТАЦІЯ**

Митрохіна О.С. Запалення, ендотеліальна дисфункція, інсулінорезистентність та лікування при хронічній серцевій недостатності у літніх хворих. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.11 – кардіологія. – Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України,
ДУ «Інститут гастроентерології АМН України», Дніпропетровськ, 2008.

Дисертація присвячена питанням визначення факторів прогресування хронічної серцевої недостатності (ХСН) із збереженою систолічною функцією у хворих похилого і старечого віку та підвищення ефективності лікування шляхом використання симвастатина.

На прикладі 50 хворих на ХСН із збереженою систолічною функцією похилого і старечого віку вивчені вираженість факторів атерогенезу, порушення функції ендотелію судин і ліпідного профілю та їх взаємозв’язок з масою тіла. Виявлено, що при прогресу­ванні ХСН зі збереженою систолічною функцією у хворих похилого і старечого віку збільшується рівень С-реактивного протеїну (СРП) та інсулінорезистентності, погіршується ендотеліальна функція судин. Визначено, що у літніх хворих на ХСН як при зниженні маси тіла, так і при її підвищенні збільшується рівень СРП. Встановлено, що збільшення кола талії асоціюється з підвищенням показників загального холестерину (ЗХС) і холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ).

Лікування симвастатином позитивно впливає на рівень СРП (у 25% хворих досліджуваної групи досягнуто нормальних величин рівня СРП), інсулінорезистентність (зниження рівня інсуліну на 24,47% (p<0,01) та інсулінорезистентності – на 28,78% (p<0,01)) та ліпідний профіль (рівні ЗХС, тригліцеридів (ТГ), ХС ЛПНЩ, холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) в порівнянні з початковими рівнями знижувались на 20,14%; p<0,01, 28,24%; p<0,01, 48,49%; p<0,01, 20,96%; p<0,01 та підвищувалися холестерин ліпопротеїди високої щільності (ХС ЛПВЩ) (на 39,79%; p<0,01)), сприяє покращенню ендотеліальної функції (у 50% – нормалізовалась ендотеліаль­­на функція, у 15% – купована парадоксальна вазоконстрикторна реакція).

 Ключові слова: хронічна серцева недостатність, вік, С-реактивний протеїн, ендотеліальна функція, інсулінорезистентність, ліпідний профіль, статини.

**АННОТАЦИЯ**

Митрохина О.С. Воспаление, эндотелиальная дисфункция, инсулинорезистентность и лечение при хронической сердечной недостаточности у пожилых больных. – Рукопись.

Диссертация на получение научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – кардиология. – Днепропетровская государственная медицинская академия МЗ Украины, ГУ «Институт гастроэнтерологии АМН Украины», Днепропетровск, 2008.

Диссертация посвящена вопросам определения факторов прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохраненной систолической функцией у больных пожилого и старческого возраста и повышения эффективности лечения путем использования симвастатина.

50 больных с ХСН с сохраненной систолической функцией ІІ-ІІІ функционального класса (ФК) (фракция выброса (ФВ) левого желудочка более 45%, средняя – 59,08±2,73%) в возрасте от 60 до 89 лет (средний возраст – 74,80±2,66 года) разделены на две группы в зависимости от варианта терапии: первую группу составили 20 больных (40%), которые получали ингибиторы АПФ (иАПФ) в комбинации со статинами, вторую – 14 больных (28%), которые обязательно получали иАПФ. Исследовали уровень
С-реактивного протеина (СРП), липидный профиль, включая общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеиды высокой плотности (ХС-ЛПВП), холестерин липопротеиды низкой плотности (ХС-ЛПНП) и холестерин липопротеиды очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП). Для оценки состояния чувствительности тканей к инсулину расчитывали показатель НОМА, который представляет собой маркер инсулинорезистентности по формуле, при этом в крови определяли уровень инсулина и глюкозы. Всем больным также определяли с помощью эходопплера функцию эндотелия сосудов путем измерения эндотелийзависимой вазодилятации по результатам пробы с реактивной гиперемией. Данные показатели эхокардиографии изучали в исходном состоянии и через 12 недель лечения.

Через 12 недель лечения ХСН (ФВ>45%) с использованием симвастатина выявлено достоверное увеличение количества пациентов І ФК (на 35,07%; p<0,05) и уменьшения ІІІ ФК (на 29,9%; p<0,05) в исследуемой группе. При этом из ІІІ ФК во ІІ перешло 25% больных, а из ІІ ФК в І – 55%, что на 10,72% та 19,29%, соответственно, больше, чем в группе сравнения. Виявлено достоверное увеличение показателей теста с 6-ти минутной ходьбой (на 19,19%; p<0,05). У 25% больных исследуемой группы достигнуты нормальные величины уровня СРП, у 50% – нормализовалась эндотелиальная функция,
у 15% – купирована парадоксальная вазоконстрикторная реакция на фоне снижения уровня инсулина (на 24,47%; p<0,01) и инсулинорезистентности (на 28,78%; p<0,01). При использовании симвастатина снижались уровни ОХС, ТГ, ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП по сравнению с исходными уровнями на 20,14%; p<0,01, 28,24%; p<0,01, 48,49%; p<0,01, 20,96%; p<0,01 и повышался ХС ЛПВП (на 39,79%; p<0,01). В конце наблюдения у больных исследуемой группы выявлено достоверное снижение показателей КДР, КДО и КСО на 13,42%; p<0,05; 10,5%; p<0,05 и 12,38%; p<0,05, соответственно. Зарегистрировано достоверное увеличение показателей соотношения Е/А (на 11,9%; p<0,05) и снижение IVRT (на 7,5%; p<0,05) и DTE (на 8,01%; p<0,05), что указывает на улучшение диастолической функции.

Таким образом, симвастатин обладает хорошей эффективностью и безопасностью, оказывая благоприятные эффекты на уровень СРП, инсулинорезистентность, эндотелий сосудов и липидный профиль и кардиогемодинамику у больных с ХСН с сохраненной систолической функцией пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, возраст, С-реактивный протеин, эндотелиальная функция, инсулинорезистентность, липидный профиль, статины.

SUMMARY

Mitrohina O.S. Inflammation, endothelial dysfunction, insulin resistance and its correction in the elderly patients with chronic heart failure. – The manuscript.

Thesis for a degree of a candidate of Medical Sciences on the speciality 14.01.11 – Cardiology. – Dnepropetrovsk state medical academy Ministry of Health of Ukraine, SI «Institute of Gastroenterology of AMS of Ukraine», Dnipropetrovsk, 2008.

The thesis is devoted to the questions of determinant risk factors for the progression of chronic heart failure (CHF) with preserved systolic function in the elderly patients and the improvement of its treatment with simvastatin. In 50 CHF old patients with preserved systolic function we assessed atherosclerosis risk factors, endothelial function damage, the lipid profile and its relationship with the body mass index. We matched that higher  progressive CHF with preserved systolic function in the elderly patients has been associated to higher C-reactive protein (CRP) and insulin resistance  levels, and impaired endothelial function. In the elderly patients with CHF, CRP level was high in patients with low body mass index as well as in those with high body mass index. However, high body mass index tends to enhance the endothelial dysfunction, lipid profile damage and insulin resistance. High abdominal volume index associated to high total cholesterol (TC) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels. The treatment with simvastatin has positive effects on CRP level (in 25% of cases a normal CRP level has been reached), insulin resistance (insulin level decreased by 24,47% (p<0,01) and insulin resistance – by 28,78% (p,0,01)) and lipid profile (total cholesterol (TC), triglicerid (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and very low-density lipoprotein cholesterol (VLDL-C) levels decreased by 20,14%; p<0,01, 28,24%; p<0,01, 48,49%; p<0,01, 20,96%; p<0,01 respectively and
high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) level increased by 39,79%; p<0,01) in comparison with its baseline levels), and endothelial function (in 50% of cases it was normalized, and in 15% it was stopped).

Key words: chronic heart failure, age, С-reactive protein, endothelial function, insulin resistance, lipid profile, statins.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

|  |  |
| --- | --- |
| АГ | артеріальна гіпертензія |
| ЕЗВД | ендотелійзалежна вазодилятація |
| ЕНЗВД | ендотелійнезалежна вазодилятація |
| ЗСЛШ | задня стінка лівого шлуночка |
| ЗХС  | загальний холестерин |
| ІМТ | індекс маси тіла |
| ІХС | ішемічна хвороба серця |
| КДО | кінцево-діастолічний об’єм  |
| КДР | кінцево-діастолічний розмір |
| КСО | кінцево-систолічний об’єм  |
| КСР | кінцево- систолічний розмір |
| ЛШ | лівий шлуночок |
| МШП | міжшлуночкова перетинка |
| СРП | С-реактивний протеїн |
| ТГ | тригліцериди |
| ФВ | фракція викиду |
| ФК | функціональний клас |
| ХС ЛПВЩ  | холестерин ліпопротеїди високої щільності |
| ХС ЛПДНЩ  | холестерин ліпопротеїди дуже низької щільності |
| ХС ЛПНЩ  | холестерин ліпопротеїди низької щільності |
| ХСН | хронічна серцева недостатність |
| DTE | час уповільнення швидкості раннього наповнення |
| Е/А  | співвідношення швидкісних характеристик |
| НОМА | маркер інсулінорезистентності |
| IVRT | період ізоволюметричного розслаблення лівого шлуночка |

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