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

ХАРКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**УШКВАРОК ЛІЛІЯ БОРИСІВНА**

### УДК: 616.12-008.46-036.12-092-085

**ПАТОГЕНЕТИЧНІ ПІДХОДИ ДО ВИБОРУ РАЦІОНАЛЬНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ**

**ІЗ ЗБЕРЕЖЕНОЮ СИСТОЛІЧНОЮ ФУНКЦІЄЮ**

**ЛІВОГО ШЛУНОЧКА**

**14.01.11 – кардіологія**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**дисертації на здобуття наукового ступеня**

**доктора медичних наук**

ХАРКІВ − 2008

**Дисертацією є рукопис.**

Роботу виконано в ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України».

**Науковий консультант**:

доктор медичних наук, професор

**БАБАК ОЛЕГ ЯКОВИЧ**,

ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України», директор, м. Харків.

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор

**КРАВЧУН ПАВЛО ГРИГОРОВИЧ**,

Харківський державний медичний університет МОЗ України,

завідувач кафедри госпітальної терапії, клінічної імунології та алергології;

доктор медичних наук, професор

**КУРЯТА ОЛЕКСАНДР ВІКТОРОВИЧ**,

Дніпропетровська державна медична академія,

завідувач кафедри госпітальної терапії № 1 та профпатології;

доктор медичних наук, професор

**ЯБЛУЧАНСЬКИЙ МИКОЛА ІВАНОВИЧ**,

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна,

завідувач кафедри внутрішніх хвороб факультету

фундаментальної медицини.

Захист відбудеться “\_\_\_\_\_” \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2008 р. о \_\_\_\_\_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради № Д 64.600.04 при Харківському державному медичному університеті МОЗ України за адресою: 61022, м. Харків, пр. Леніна, 4

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Харківського державного медичного університету МОЗ України (61022, м. Харків, пр. Леніна, 4)

Автореферат розісланий “\_\_\_\_\_” \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2007 р.

Учений секретар

спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04,

д.мед.н., доц. Фролова Т.В.

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Хронічна серцева недостатність (ХСН) із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка характеризується широкою поширеністю, високим ризиком повторних госпіталізацій і смертністю, котрі зіставляються з такими для ХСН з систолічною дисфункцією ([Brutsaert D.L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_AbstractPlus&term=%22Brutsaert+DL%22%5BAuthor%5D)., 2006; Smith G.L. et al., 2003). При цьому рекомендації по медикаментозній терапії даної групи хворих носять гіпотетичний характер (рекомендації категорії IIа, рівень доказів С) (Амосова К.М. і спіавт.,2006;Жарінов О.Й.,2006;Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр), 2006; The Task Force for the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology, 2005).

Останніми роками відзначена тенденція до зниження смертності і підвищення виживаємості серед хворих, страждаючих на ХСН (Schaufelberger M. et al., 2004; Blackledge H.M. et al., 2003), що, ймовірно, пов'язано з впровадженням в клінічну практику препаратів з групи модуляторів нейрогуморальних систем (George J. et al., 2005; Roig E., 2004; **Anker S.D. et al., 2004)**. Слід зазначити, що виживаємість при ХСН підвищилася з якнайменшим поліпшенням виживаємості серед жінок і літних (Roger V.L. et al., 2004), тобто групи пацієнтів, найбільш часто страждаючих на ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка.

Показано, що смертність, частота повторних госпіталізацій та функціональний статус пацієнтів з ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка (фракція викиду (ФВ) >40%) аналогічні пацієнтам з ХСН з систолічною дисфункцією (ФВ≤40%). Ці дві групи пацієнтів з ХСН являються унікальними, статистично значимими, і мають клінічно важливі відмінності. Пацієнти з ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка мають тенденцію бути старше, більш частіше це жінки, частіше ці пацієнти мають гіпертензію і рідше – ішемічну хворобу серця (ІХС). Коефіцієнт смертності у цих пацієнтів значно нижче, ніж у пацієнтів з ХСН з систолічною дисфункцією, але і значно вище, ніж у співвідносних по віку осіб без ХСН. Таким чином, важливі відмінності в демографії та смертності обґрунтовують класифікацію пацієнтів з ХСН на дві вказані групи ([Brutsaert D.L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_AbstractPlus&term=%22Brutsaert+DL%22%5BAuthor%5D)., 2006; Yancy C.W. et al., 2006; Smith G.L. et al., 2003).

У ряді досліджень, що включали оцінку смертності у хворих на ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка (ФВ>40%), відзначено, що потенційно важливим є виділення групи з «прикордонним» рівнем ФВ ЛШ (ФВ >40% і <50%). Так було показано, що п'ятирічна виживаємість після інфаркту міокарда складає 95% у пацієнтів з ФВ>50%, 83% – у пацієнтів з ФВ=41-50% і 65% – у пацієнтів з ФВ<40%. В дослідженні ЕСHOES п'ятирічна виживаємість хворих на ХСН значно підвищувалася із збільшенням ФВ (58% (ФВ≤40%) проти 74% (ФВ >40 і <50%) проти 90% (ФВ≥50%)) (Hobbs F.D.R. et al., 2007).

Пацієнти з ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка мають переважно (хоча і не ізольовано) аномалії в діастолічній функції лівого шлуночка (ЛШ), тоді як пацієнти з ХСН з систолічною дисфункцією мають переважно (хоча і не ізольовано) аномалії в систолічній функції ЛШ. Ці специфічні відмінності в функції ЛШ пов’язані з певними відмінностями кардіального і міокардіального ремоделювання у двох групах пацієнтів з ХСН. Ці відмінності в патофізіологічних механізмах, функції і ремоделюванні призводять до клінічно значимих відмінностей, відмінностей в демографії та смертності (Фомина И.Г. и соавт., 2006; [Satpathy C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Search&itool=pubmed_Abstract&term=%22Satpathy+C%22%5BAuthor%5D). et al., 2006; Zile M.R., 2003).

У той же час, данні дослідження Smith G.L. et al., 2003, показали, що пацієнти з ФВ між 40% і 50% по демографічним і клінічним характеристикам були схожі на пацієнтів з ФВ≤40%.

Визначення клінічних відмінностей між пацієнтами з ХСН з ФВ≥50% і <50%, які відповідали модифікованим Фрамінгемським критеріям ХСН, було проведене Varela-Roman А. et al., 2005 (табл. 1).

**Таблиця 1**

**Порівняння клінічних характеристик пацієнтів з ХСН з** **ФВ≥50% і ФВ<50%**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Показник** | **ФВ ЛШ** | **Р** |
| <50% (n = 754) | ≥50% (n = 498) |
| Вік (роки) | 67.4±12.2 | 72.3±10.2 | <0.0001 |
| Стать |  |  |  |
|     Чоловіки | 522 (69.2%) | 245 (49.2%) | <0.0001 |
|   Жінки | 232 (30.8%) | 253 (50.8%) |  |
| Тривалість госпіталізації (дні) | 15.0 (12.0) | 13.6 (12.3) | 0.047 |
| Чинники ризику |  |  |  |
|  Артеріальна гіпертензія | 389 (51.6%) | 304 (61.0%) | <0.001 |
|   Гіперліпідемія | 256 (34.0%) | 163 (32.7%) | 0.66 |
|  Цукровий діабет | 210 (27.9%) | 125 (25.1%) | 0.250 |
|  Куріння | 269 (35.7%) | 121 (24.3%) | <0.0001 |
| Кардіопатія |  |  | <0.0001 |
|  Ішемічна кардіопатія | 409 (54.2%) | 207 (41.6%) |  |
|  Захворювання клапанів | 95 (12.6%) | 165 (33.1%) |  |
|     Ділатаційна кардіоміопатія | 116 (15.4%) | 0 |  |
|   Інше | 134 (17.8%) | 126 (25.3%) |  |
| Клінічні симптоми |  |  |  |
|  NYHA клас IV | 332 (44.0%) | 190 (38.2%) | 0.017 |
|  Застій в яремній вені | 362 (48.0%) | 200 (40.2%) | 0.030 |
|  Третій серцевий тон | 149 (19.8%) | 16 (3.2%) | <0.0001 |
| Рентгенографічні симптоми |  |  |  |
|     Кардіомегалія | 613 (81.3%) | 381 (76.5%) | 0.005 |
|  Альвеолярний набряк | 118 (15.6%) | 34 (6.8%) | <0.0001 |
| ЕКГ симптоми |  |  |  |
|  Синусовий ритм | 445 (59.0%) | 230 (46.2%) | <0.0001 |
|  Фібриляція передсердя | 232 (30.8%) | 192 (38.6%) | 0.0049 |
|  Патологічний зубець Q | 191 (25.3%) | 69 (13.9%) | <0.0001 |
|  Блокада лівої ніжки пучка Гісу | 159 (21.1%) | 37 (7.4%) | <0.0001 |

В дослідженні Яновського Г.В. і соавт., 2003, було показано, що виживаємість протягом 5 років у хворих з ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка при початковій величині ФВ від 41 до 49 % знижується більш значно, ніж у хворих з початковим значенням ФВ від 50 % і вище. В дослідженні Воронкова Л.Г. і соавт., 2003, показано, що пацієнти з ХСН з систолічною дисфункцією (ФВ≤40%) мають гіршу виживаємість, ніж хворі з ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка (ФВ>40%) як протягом 5 років (відповідно, 33 і 68%), так і протягом 10 років (відповідно, 0 і 28%). Автор припускає, що найбільше значення в патогенезі розладів при ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка і при ХСН з систолічною дисфункцією мають особливості змін нейрогуморальних механізмів регуляції гомеостазу організму; вони то і визначають відмінності в течії і прогнозі захворювання.

Велика частина лікарських препаратів, які використовуються для лікування систолічної серцевої недостатності, також застосовується в терапії ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка, хоча показання до їх застосування різні, що відображає відмінності в патофізіології (Ducharme A. et al., 2006; Chizzola P.R. et al., 2006; **Volpe M.** et al., 2006).

Сучасна патогенетична модель розвитку ХСН як причину ХСН розглядає тісну взаємодію цілого комплексу чинників - це гемодинамічні розлади, пов'язані із змінами міокарду, що відбуваються під впливом нейрогормонів, і що проявляються погіршенням діастолічних і систолічних властивостей (Беленков Ю.Н. и соавт., 2000). Патофізіологія ХСН виключно комплексна, при цьому мультисистемні розлади зачіпають не тільки серцево-судинну систему, але і скелетно-м'язову, ниркову, нейроендокринну і імунну системи (Hilfiker-Kleiner D. et al., 2006; Kasama S.et al., 2006; Ostergren J.B., 2006).

Слід відзначити, що термін ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка включає патофізіологічно гетерогенну групу станів, таких як «істинна» діастолічна дисфункція і легка систолічна дисфункція (Ramakrishnan S. et al., 2005). В дослідженні Petrie M.C. et al., 2002, пацієнти з ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка за даними традиційного ультразвукового дослідження мали ХСН, викликану швидше «ледве помітною» систолічною дисфункцією, ніж ізольованою діастолічною ХСН. У ряді досліджень (2001-2004 рр.) згадувалося, що пацієнти з діастолічною ХСН мають аномалії систолічної функції ЛШ, що виявляються, не дивлячись на наявність нормальної ФВ. Більш того, передбачалося, що аномалії систолічних властивостей ЛШ складають важливий патофізіологічний механізм виникнення ХСН у цих пацієнтів (Petrie M. et al., 2001; Nikitin N.P. et al., 2002; Yip G. et al., 2002; Banerjee P. et al., 2002; Steendijk P., 2004).

Амосова К.М., 2005, відзначає, що у хворих з ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка може бути початкова систолічна дисфункція, яка не реєструється звичайними методами обстеження фракції викиду в стані спокою. Тому дуже цікаво отримати доказову базу відносно даної категорії хворих, а саме – визначити, які препарати здатні покращувати клінічну течію у таких пацієнтів.

Таким чином, розробка диференційованих підходів до терапії ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка з урахуванням патофізіологічних особливостей розвитку ХСН у даної групи хворих, а також в залежності від ступеню збереження систолічної функції ЛШ є вельми актуальною.

 **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана в межах науково-дослідних робіт ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України», що проводилися у відділі клінічної фармакології та фармакотерапії: «Вивчити фармакодинамічні та фармакокінетичні аспекти використання нових вазоактивних препаратів в лікуванні хворих хронічною недостатністю кровообігу з урахуванням їх впливу на механізми нейрогуморальної регуляції» (1998-2000 рр., № державної реєстрації 0198U002454), «Розробити методи диференційованого застосування сучасних антиангінальних засобів в фармакотерапії стенокардії напруження з урахуванням їх впливу на механізми нейрогуморальної регуляції та гомеостаз судинної стінки» (1998-2000 рр., № державної реєстрації 0198U002453), «Взаємодія запальних, імунологічних та інфекційних факторів з процесами апоптозу при основних захворюваннях внутрішніх органів і розробка на цій основі патогенетичної фармакотерапії» (2000-2002 рр., № державної реєстрації 0101U000145), «Удосконалення фармакотерапії ХСН на основі вивчення особливостей механізмів нейрогуморальної регуляції судинного тонусу» (2001-2003 рр., № державної реєстрації 0101U000149), «Взаємозв’язок маркерів апоптозу з трофологічним статусом хворих на ХСН і розробка диференційованої фармакотерапії захворювання» (2003-2005 рр., № державної реєстрації 0103U001597), «Дослідження клінічних, гемодинамічних і нейрогуморальних ефектів лозартану і розробка диференційованих підходів до його застосування у комплексній терапії хворих на ХСН» (2004-2006 рр., № державної реєстрації 0104U002455). Автор проводила розробку і заповнення формалізованих карт історій хвороби; добір, обстеження та лікування хворих; приймала участь у виконанні додаткових методів дослідження; виконувала аналіз отриманих результатів, їх зіставлення з даними літератури; проводила розробку висновків і практичних рекомендацій, підготовку наукових даних до публікації. Ушкварок Л. Б. була відповідальнім виконавцем теми: «Удосконалення фармакотерапії ХСН на основі вивчення особливостей механізмів нейрогуморальної регуляції судинного тонусу». Дана науково-дослідна робота нагороджена дипломом Президії АМН України як найкраща, що виконувалася у 2003 р., постанова Президії АМН України № 6/3 від 30 серпня 2004р.

**Мета дослідження:** розробити терапевтичні режими і систему індивідуального прогнозування їх ефективності у хворих на хронічну серцеву недостатність із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка на основі визначення особливостей активації ренін-ангіотензин-альдостеронової і симпато-адреналової систем, імунного запалення та процесу апоптозу, порушень ендотеліальної функції в залежності від ступеню збереження систолічної функції лівого шлуночка.

Для досягнення мети поставлено наступні **задачі дослідження**:

1. Вивчити морфо-функціональні особливості серцевого м’язу при ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка в порівнянні з ХСН з систолічною дисфункцією.
2. Визначити роль ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) і симпато-адреналової системи (САС), ендотеліальної дисфункції, системи протеїназ і їх інгібіторів, цитокінів, чинників активації апоптозу в патогенетичних механізмах розвитку і прогресування ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка залежно від ФВ ЛШ в підгрупах хворих з ФВ≥50% і ФВ=41-49%. На цій основі розробити патогенетично обгрунтовані підходи до терапії хворих на ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка залежно від ФВ ЛШ в підгрупах хворих з ФВ≥50% і ФВ=41-49%.
3. Провести порівняльний аналіз клініко-гемодинамічних ефектів антагоністів рецепторів ангіотензину II (АРА) і їх комбінації з бета-блокаторами (ББ), інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) в комбінації з ББ у хворих на ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка.
4. Вивчити вплив АРА на РААС і САС, ендотеліальну дисфункцію, систему протеїназ і їх інгібіторів, цитокіни, чинники активації апоптозу залежно від ФВ ЛШ в підгрупах хворих з ФВ≥50% і ФВ=41-49%.
5. Вивчити вплив АРА в комбінації з ББ на РААС і САС, ендотеліальну функцію, систему протеїназ і їх інгібіторів, цитокіни, чинники активації апоптозу залежно від ФВ ЛШ в підгрупах хворих з ФВ≥50% і ФВ=41-49%.
6. Вивчити вплив ІАПФ в комбінації з ББ на РААС і САС, ендотеліальну функцію, систему протеїназ і їх інгібіторів, цитокіни, чинники активації апоптозу залежно від ФВ ЛШ в підгрупах хворих з ФВ≥50% і ФВ=41-49%.
7. Провести порівняльний аналіз нейро-гуморальних ефектів АРА і їх комбінації з ББ, ІАПФ в комбінації з ББ залежно від ФВ ЛШ в підгрупах хворих з ФВ≥50% і ФВ=41-49%.
8. Створити систему індивідуального прогнозування ефективності різних терапевтичних режимів із застосуванням ІАПФ, АРА і ББ у хворих на ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка в залежності від ступеню збереження систолічної функції лівого шлуночка.

 *Об’єкт дослідження:* ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка.

 *Предмет дослідження:* показники РААС, САС, фактори імунного запалення, показники активації процесу апоптозу та порушень ендотеліальної функції; патогенетичні схеми розвитку та прогресування ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка; морфо-функціональні особливості серцевого м’язу при ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка та ХСН з систолічною дисфункцією; предиктори розвитку та прогресування ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка; вплив інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, антагоністів рецепторів ангіотензину II та їх комбінації з бета-адреноблокаторами на гомеостатичні показники, що досліджувалися.

  *Методи дослідження:* клінічні (опитування, фізикальне обстеження), біохімічні (твердофазний імуноферментний метод, флюорометричний метод, високочутливі ферментні методи), інструментальні (ехокардіоскопія, доплерехокардіоскопія, проба с реактивною гіперемією), морфо-функціональні (морфологічні методи дослідження, імуноморфологічні та імуногістохімічні дослідження), статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше показані відмінності в активації таких нейрогуморальних систем, як САС (норадреналін, адреналін), РААС (ангіотензин II, альдостерон), системи протеиназ і їх інгібіторів, в порушенні ендотеліальної функції (ендотелін-1, тромбоксан В2, цГМФ, 6-кето ПГФ 1α), активації цитокінів (ФНП-α, ІЛ-1β, ІЛ-4, ІЛ-6) та чинників апоптозу (р53, sCD95) у хворих на ХСН залежно від ступеня збереження систолічної функції ЛШ в групах хворих з ФВ=41-49% і з ФВ≥50%.

 Розроблені предиктори розвитку і прогресування ХСН. Запропонований диференційований підхід до терапії ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка з урахуванням особливостей зміни активності гомеостатичних систем організму хворих на етапах розвитку і прогресування захворювання.

Уперше відзначено, що предикторами розвитку ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка є такі нейрогуморальні показники як норадреналін, ендотелін-1, ІЛ-1β, ІЛ-4, ІЛ-6, тонін, кальпаїни, інгібітори протеїназ (α-1-ИП, α-2-МГ). До ведучих предикторів прогресування та ісходів ХСН були віднесені р53 і sCD95.

 Показано, що ведуча роль в патогенетичних механізмах ослаблення систолічної функції ЛШ у хворих на ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка належить посиленню процесу апоптозу кардіоміоцитів і як наслідок – подальшому ремоделюванню лівого шлуночка.

Уперше виявлено, що відмітною особливістю патофізіологічних процесів при ХСН з ФВ=41-49% порівняно з ХСН з ФВ≥50% є активація процесів апоптозу і РААС і їх взаємообумовлене посилювання цих процесів.

 Розроблені патогенетичні схеми розвитку і прогресування ХСН у хворих із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка. Це дозволило теоретично обгрунтувати основні підходи до терапії ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка. Так, усім хворим на ХСН з ФВ≥50% показано призначення блокаторів РААС (ІАПФ або АРА), і лише тієї частині хворих, у яких має місце значне підвищення рівнів ендотеліну-1 та/або тромбоксану В2, - призначення ББ. У хворих з ФВ=41-49% найпереважнішою є комбінація одного з блокаторів РААС (ІАПФ або АРА) в комбінації з ББ.

Для оцінки ефективності терапії, що проводиться, запропонований показник терапевтичного ефекту (ПТЕ). Нормування комплексного терапевтичного ефекту за допомогою ПТЕ вперше дозволило показати, що в групі хворих на ХСН з ФВ≥50% перевагу в ступені нормалізації показників гомеостазу організму хворих виявили два види комбінованої терапії (ІАПФ або АРА в комбінації з ББ). Причому відмінність в їх ефекті неістотна: ПТЕ=94,62% для комбінації АРА з ББ і ПТЕ=93,44% для комбінації ІАПФ з ББ. Монотерапія АРА зробила менш значущий вплив (на 21-22%), ніж комбіновані види лікування. В групі з ФВ=41-49% найвищий ефект відзначений для комбінації ІАПФ з ББ (ПТЕ=91,92%). Для комбінованої терапії АРА з ББ відзначений ефект на 10,4% нижче (ПТЕ=81,53%), а найнижчий ефект встановлений для монотерапії АРА (ПТЕ=63,35%). Таким чином, в результаті застосування ПТЕ вперше було показано, що для хворих на ХСН з ФВ≥50% рівноцінно високий ефект надає обидва види комбінованого лікування, а для хворих на ХСН з ФВ=41-49% найбільш показана комбінація ІАПФ з ББ.

Наукова новизна отриманих результатів підтверджена 4 Патентами України: «Спосіб патогенетичного лікування та вторинної профілактики хронічної серцевої недостатності»: пат. 58805 А Україна: МПК 7 А61К31/00, G01N33/48 // Мала Л.Т., Ушкварок Л.Б., Рудик Ю.С., Зосімов А.Н.; заявник Інститут терапії АМН України. – з. № 2002108547; заявл. 28.10. 2002; опубл. 15.08.2003. Бюл. № 8; «Спосіб прогнозування розвитку серцевої недостатності та/або гіпертонічної хвороби у пацієнтів з ішемічною хворобою серця»: пат. 11762 Україна: МПК Н05К 7/20, G01N 33/48, А61Р 9/00 // Самохіна Л.М., Ушкварок Л.Б., Рудик Ю.С.; Заявник Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України, Самохіна Л.М., Ушкварок Л.Б., Рудик Ю.С.– з. № u 2005 05526; заявл. 09.06.2005; опубл. 16.01.2006. Бюл. № 1; «Процес контролю ефективності комбінованої терапії у лікуванні хворих з хронічною серцевою недостатністю та гіпертонічною хворобою»: пат. 15718 Україна: МПК G01N 33/48 // Ушкварок Л.Б., Самохіна Л.М., Рудик Ю.С., Войтенко О.І. – з. № u 2006 00208; заявл. 10.01.2006; опубл. 17.07.2006. Бюл. № 7; «Процесс прогнозування та контролю ефективності лікування хронічної серцевої недостатності та гіпертонічної хвороби»: пат. 20001 U Україна: МПК G01N33/00 // Самохіна Л.М., Ушкварок Л.Б., Рудик Ю.С.; Заявник Державна установа «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України», Самохіна Л.М., Ушкварок Л.Б., Рудик Ю.С. – з. № u200606016: заявл. 31.05.2006; опубл. 15.01.2007, Бюл. № 1, 2007 р.

 **Практичне значення отриманих результатів.** Практичне значення роботиполягає в розробці диференційованої терапії ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка в підгрупах хворих з ФВ≥50% і ФВ=41-49% на основі визначення ролі активації різних гомеостатичних систем організму в патогенетичних процесах формування та прогресування ХСН. Результати дослідження підкреслюють, що у виборі терапевтичних режимів ХСН важливо враховувати як стан гомеостатичних систем організму хворих, так і ФВ ЛШ. Важливого практичного значення набувають розроблені критерії розвитку та прогресування ХСН. Так, фармакологічна корекція, направлена на «критерії розвитку ХСН», у хворих на ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка впливатиме на перехід хворих в більш важкий функціональний клас (ФК) ХСН, а її застосування на початкових етапах розвитку гіпертонічної хвороби та ІХС може уповільнити розвиток ХСН. Доведено, що моніторування показників активації процесу апоптозу у хворих на ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка можливо використовувати як ранні маркери зниження систолічної функції ЛШ і прогресування ремоделювання ЛШ. Використовування розробленого алгоритму диференційованого вибору найефективнішого режиму терапії хворих на ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка, засноване на обліку ступеня відхилення показників гомеостазу від контрольних значень, дозволить підвищити ефективність лікування хворих на ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка на 25%. Проведене дослідження вносить вклад в розробку основних підходів до терапії ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка.

Впровадження результатів дослідження в клінічну практику. Результати дисертаційної роботи впроваджено в лікувальну практику клінічних відділень ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України», (м. Харків), лікувальних установ Харківської, Вінницької, Дніпропетровської, Івано-Франківської, Кіровоградської, Луганської, Львівської, Миколаївської, Полтавської, Херсонської, Чернігівської областей України, про що свідчать відповідні 28 актів впровадження.

Впровадження результатів дослідження в клінічну практику дозволило підвищити ефективність лікування хворих на ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка, скоротити тривалість перебування хворих у стаціонарі, частоту повторних госпіталізацій, покращити якість життя хворих завдяки ефективному впливу на основні патогенетичні ланки розвитку та прогресування захворювання, оптимізації диференційованого призначення ІАПФ або АРА у вигляді монотерапії або в комбінації з ББ.

Видано методичні рекомендації з грифом МОЗ України: «Лікування артеріальної гіпертензії і профілактика її ускладнень в терапевтичній практиці: дані доказової медицини» (2006), «Хронічна серцева недостатність у практиці сімейного лікаря: місце антагоністів ангіотензину II» (2006).

 **Особистий внесок здобувача**. Автор самостійно визначив мету і задачі дослідження, розробив і заповнив формалізовані карти історій хвороби, проводив добір та розподіл включених у дослідження хворих на групи, комплексне клінічне обстеження та лікування хворих, спостереження за клінічним перебігом захворювання, приймав участь в проведенні додаткових методів дослідження, самостійно проводив математичну обробку отриманих результатів та їх аналіз. Також автор самостійно проводив підбор включених в дослідження померлих осіб, зіставлення та аналіз даних патолого-анатомічного дослідження, морфо-функціональних методів дослідження з даними прижиттєвих загальноклінічних, інструментальних і біохімічних досліджень. Автором самостійно здійснена розробка основних теоретичних і практичних положень роботи, проведений аналіз літературних джерел, підготовка наукових даних до публікації, зроблені висновки і запропоновані практичні рекомендації.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення і результати роботи оприлюднені й обговорені на щорічних Підсумкових наукових сесіях по перехідним і закінченим етапам НДР, науково-практичних конференціях (НПК) з актуальних проблем клініки внутрішніх хвороб в ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України» та засіданнях Харківського наукового медичного товариства терапевтів і кардіологів (1999 – 2006 рр.), V національному з’їзді Фармацевтів України (Харків, 1999), Всеросійській НПК «Кардиология – XXI век» (Санкт-Петербург, 2001), НПК, присвяченій 150-літтю з дня народження акад. В.Я. Данілевського (Харків, 2002), Українській НПК «Профілактика і лікування артеріальної гіпертензії в Україні в рамках реалiзацiї нацiональної програми» (Київ, 2002), Об'єднаному Пленумі правлінь Українських наукових товариств кардіологів, ревматологів, і кардіохірургів з міжнародною участю «Серцева недостатність - сучасний стан проблеми» (Київ, 2002), IV Українській конференції молодих вчених, присвяченій пам’яті акад. В.В. Фролькіса (Київ, 2003), Всеукраїнських НПК «Артеріальна гіпертензія: виявлення, поширеність, диспансеризація, профілактика та лікування» (Івано-Франківськ, 2003, 2006), III Міжнародній НПК «Наука і соціальні проблеми суспільства: медицина, фармація, біотехнологія» (Харків, 2003), Міжнародній НПК «Клінічна фармація: 10 років в Україні» (Харків, 2003), Пленумі правління Українського наукового товариства кардіологів «Атеросклероз і ішемічна хвороба серця: сучасний стан проблеми. Артеріальна гіпертензія як фактор ризику ІХС; профілактика ускладнень» (Київ, 2003), Українській НПК «Профілактика і лікування артеріальної гіпертензії в Україні» (Київ, 2004), VII Національному конгресі кардіологів України (Дніпропетровськ, 2004), НПК «Ліки-людині: сучасні аспекти фармакотерапії» (Харків, 2004), 8-му Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених, приуроченому до 150-ліття з дня народження І.Я. Горбачевського (Тернопіль, 2004), НПК з міжнародною участю, присвяченій 200-літтю з дня заснування Харківського державного медичного університету «Від фундаментальних досліджень - до прогресу в медицині» (Харків, 2005), XXth Congress of the European Society of Cardiology (Vienna, Austria, 1998), Congress of the European Society of Cardiology (Munich, Germany, 2004).

  **Публікації.** За темою дисертації опубліковано 58 наукових праць,в тому числі: 1 монографія, 20 статей (з них 17 – в моноавторстві) у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, 33 тез доповідей, 4 Деклараційні патента України.

 **Структура й обсяг роботи**. Дисертація викладена російською мовою на 481 сторінках друкарського тексту. Робота складається зі вступу, 8 розділів (у тому числі огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 5 розділів власних спостережень, обговорення отриманих результатів), висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, який містить 379 найменувань (128 кирилицею і 251 латиницею) і займає 43 повної сторінки. Робота ілюстрована 90 таблицями і 133 малюнками, з яких 57 таблиць і 133 малюнків займають 170 повну сторінку.

# ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

 **Матеріал і методи дослідження.**

Обстежено 264 хворих на ХСН IIА-IIБ ст. із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка II-IV ФК (165 чоловіків і 99 жінок), середній вік (54,5±1,2) літ. У всіх хворих ХСН розвивалася на фоні хронічної ІХС (дифузний або постінфарктний кардіосклероз) в поєднанні з гіпертонічною хворобою (II, III стадія).

Серед обстежених чоловіків у віці 56 років і більш було 55,1%, тоді як серед жінок – 83,8%. При цьому питома вага включених в дослідження чоловіків і жінок у віці 56 років і більш від всієї групи обстежених склала 65,9%. Слід зазначити, що аналогічна ситуація спостерігається і в популяції, де ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка частіше зустрічається у віці після 55 років, при цьому переважаюча частина хворих – це жінки. В нашому дослідженні загальна кількість чоловіків (165 чол.) значно превалювала над кількістю включених в дослідження жінок (99 чол.), переважно за рахунок більш значимої кількості чоловіків у віці до 55 років (74 чол.) в порівнянні з жінками (16 чол.), тоді як у віці 56 років і більш кількість включених в дослідження чоловіків і жінок була приблизно рівною (91 і 83 чол., відповідно). Високий відсоток чоловіків у віці до 55 років (44,9%), хворих на ХСН, в порівнянні з жінками (16,2%), обумовлений тим, що якраз в цій віковій групі частіше зустрічається ІХС серед чоловіків, у тому числі інфаркт міокарда, що і було відзначено в нашому дослідженні. Так, в даній віковій групі, серед чоловіків 60,8% мали в анамнезі гострий інфаркт міокарда, тоді як серед жінок лише 25%. У віковій групі 56 років і більш гострий інфаркт міокарда в анамнезі у чоловіків і жінок зустрічався з приблизно рівною частотою (27,5 і 26,5%, відповідно).

У 96 хворих (36,4% від загальної групи хворих) однією з причин розвитку ХСН з’явився перенесений гострий інфаркт міокарда, з них 51,1% доводився на вік до 55 років переважно за рахунок чоловіків, як було відзначене вище. Дифузний кардіосклероз з’явився однією з причин розвитку ХСН у 168 хворих (63,6%), з них 24,4% доводилося на вік до 55 років.

 Слід зазначити, що стабільна стенокардія напруги відмічалася у 86% хворих, з них в поєднанні з постінфарктним або дифузним кардіосклерозом у 34,5 і 51,5%, відповідно. Серед осіб, страждаючих стабільною стенокардією напруги, найбільш часто зустрічався III ФК – у 138 хворих, тоді як II ФК був виявлений у 74 хворих, а IV – у 15 хворих.

 При вивченні ліпідного спектру крові гіперхолестеринемія і дисліпопротеідемії атерогенних типів (IIА, IIБ, IV) виявлені у 92 хворих (34,8 %).

 Однією з найчастіших причин розвитку діастолічної дисфункції ЛШ, яка приводить до виникнення і прогресування ХСН, є порушення ритму і провідності серця. Серед обстежених хворих фібриляція передсердь зустрічалася у 45 чоловік (17%), з них у 6 чоловік (2,3%) була виявлена пароксизмальна форма фібриляції передсердь. Часта шлуночкова екстрасистолічна аритмія (більше 10-12 екстрасистол в хвилину) зареєстрована у 72 хворих (27,3%), суправентрикулярна екстрасистолічна аритмія – у 48 хворих (18,2%). Синдром «слабкості» синусового вузла спостерігався у 15 хворих (5,7%). Серед порушень провідності найбільш часто у обстежених пацієнтів зустрічалися повна або неповна блокада лівої ніжки пучка Гісу – 76 хворих (28,8%), блокада правої ніжки пучка Гісу – 24 хворих (9,1%), порушення атріовентрикулярної провідності – 64 хворих (24,2%). Поєднання порушень ритму і провідності зустрічалися у 118 хворих (44,7%).

Діастолічна дисфункція міокарда ЛШ з порушенням його активної релаксації була виявлена у 62,1% хворих, з псевдонормалізацією трансмітрального кровотоку – у 33,3% хворих, а рестриктивний тип діастолічної дисфункції мав місце у 4,6% хворих.

В обстеженій групі хворих хронічна патологія легенів виявлена у 32 хворих. Хронічні захворювання нирок і сечовивідних шляхів мали місце у 45 пацієнтів. Ожиріння I-II ст. було виявлено у 72 хворих. На цукровий діабет II типу страждали 45 хворих.

Контрольну групу склали 32 порівнюваних по статі та віку практично здорових осіб (середній вік (53,8±1,4) літ).

Включені в дослідження хворі були рандомізовани у три групи. Рандомізація проводилася за допомогою методу послідовних номерів з використанням таблиці випадкових чисел. Перша група одержувала лікування лозартаном – 86 хворих. З них 42 з II ФК ХСН і 44 з III-IV ФК ХСН. В другій групі хворі одержували терапію лозартаном в комбінації з одним з трьох ББ: метопролол, карведілол, бісопролол. До цієї групи увійшли 88 хворих (44 – II ФК, 44 – III-IV ФК). Третю групу склали 90 хворих (44 – II ФК, 46 – III-IV ФК), що одержували ІАПФ еналаприл в комбінації з одним з трьох вказаних вище ББ. Лозартан застосовували в добовій дозі 25-75 мг, еналаприл – 10–20 мг, метопролол – 25–100 мг, карведілол – 12,5–50 мг, бісопролол – 2,5–10 мг. Усі хворі одержували базисну терапію. Тривалість спостереження склала 3 місяці. Всі групи хворих були розділені на дві підгрупи: хворі з ФВ≥50 % і хворі з ФВ=41%-49 %. Таким чином, до першої групи увійшло 46 хворих з ФВ≥50% і 40 хворих з ФВ=41-49%, в другу групу – 43 і 45 хворих, відповідно, а в третю групу – 42 і 48 хворих, відповідно.

Всім хворим було проведено комплексне клінічне обстеження з урахуванням скарг, анамнезу захворювання, об'єктивних і додаткових методів дослідження. Клініко-інструментальні і біохімічні методи дослідження були проведені до початку терапії і через 3 місяці лікування. Кількісні визначення рівнів ангіотензину II, альдостерону, ендотеліну-1 (ЕТ-1), тромбоксану В2, цГМФ, 6-кето-ПГФ 1α в плазмі крові і фактору некрозу пухлин-α (ФНП-α), інтерлейкіну-1β (ІЛ-1β), ІЛ-4, ІЛ-6, p53 і sCD95 в сироватці крові проводили з використанням твердофазного імуноферментного методу. Вміст катехоламінів (адреналін і норадреналін) в крові визначали флюорометричним методом. Визначення протеїназ і їх інгібіторів (нетрипсіноподібні протеїнази (НТПП), α-1-інгібітор протеїназ (α-1-ІП), кальпаїни, тонін, α-2-макроглобулін (α-2-МГ)) проводили з використанням високочутливих ферментних методів. Параметри внутрішньосерцевої гемодинаміки і ремоделювання ЛШ визначалися методом ехокардіоскопії і доплерехокардіоскопії. Для вивчення функції ендотелію використовували пробу з реактивною гіперемією. Системний аналіз проводився за допомогою методу кореляційних структур. Для розробки критеріїв прогнозу розвитку, прогресування і ісходів захворювання була використана методика, запропонована Зосімовим А.М. і Голіком В.П., 2005. З метою розробки критеріїв прогнозу ефективності терапії хворих на ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка була використана неоднорідна послідовна процедура Вальда-Генкина.

Морфологічні матеріали і методи дослідження. Матеріалом морфологічних досліджень послужили серця хворих з ознаками ХСН, загиблих як від кардіогенних причин, так і внесерцевих причин (досліджувані групи), а також серця осіб, загиблих унаслідок випадкових причин (група порівняння). В першу групу включено 15 померлих з ознаками ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка (середній вік (61,3±1,1) літ), тоді як другу групу склали 21 померлих з наявністю ознак ХСН з систолічною дисфункцією (середній вік (62,5±0,9) літ) (за даними прижиттєвих інструментальних методів дослідження, проведених до початку розвитку патологічних станів, що привели до смерті хворого). Група порівняння – 17 осіб, загиблих унаслідок випадкових причин (черепно-мозкова травма) без ознак ХСН (за результатами секційного дослідження), середній вік - (59,4±0,7) літ.

Морфологічні методи дослідження: забарвлення гематоксиліном і еозіном, пікрофуксіном по ван Гізон, по Лі, по Більшовському-Грос, по Ніслю, по Гоморі, гліоксиловий метод, тетразолієва реакція, типування колагену непрямим методом Кунса з моноклональними антитілами (МКА) до колагену I, III, IV типів, імунноморфологічне дослідження прямим методом Кунса з МКА до CD95, МСА639 (ендотелін), імунногістохімічне дослідження непрямою імунопероксидазною реакцією з МКА до каспази-3.

**Результати дослідження та їх обговорення.**

В результаті дослідження морфо-функціональних особливостей сердець померлих хворих з ХСН виявлено, що морфологічна картина сердець померлих хворих з ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка характеризується меншими склеротичними змінами в порівнянні з хворими на ХСН з систолічною дисфункцією, що виявляється в меншому відносному об'ємі сполучнотканинного компоненту, меншої вираженості імунногістохімічних реакцій з МКА до колагену I і III типів. В серцях померлих хворих з ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка відмічається виражена активація апоптотичних процесів по порівнянню не тільки з контролем, але і з групою хворих на ХСН з систолічною дисфункцією, що характеризується великим відносним об'ємом серцевих кліток в стані апоптозу, більшою активністю імунногістохімічних реакцій з МКА до CD95, каспази-3. Як у хворих на ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка, так і у хворих на ХСН з систолічною дисфункцією спостерігається виражена васкулярно-ендотеліальна дисфункція, при якій спостерігається зниження синтезу ендотеліну в крупних і середніх судинах, відкладення колагену I і III типів в судинних стінках, порушення синтезу оксиду азоту, причому в останній групі ці зміни більш виражені. У хворих на ХСН как із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка, так і з систолічною дисфункцією відмічаються інволютивні зміни вегетативної нервової системи, що проявляються зниженням активності нейрогістохімічних реакцій, активацією склеротичних процесів. У хворих з систолічною дисфункцією ці процеси більш виражені.

Таким чином, при розвитку серцево-судинного континууму до летального ісходу існують відмінності в особливостях активації гомеостатичних систем між хворими на ХСН залежно від ступеня збереження систолічної функції ЛШ (табл. 2).

Таблиця 2

**Відмінні риси гомеостазу міокарда**

**у хворих на ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка**

**і хворих на ХСН з систолічною дисфункцією**

*(за даними проведеного патоморфологічного дослідження)*

|  |  |
| --- | --- |
| ХСН із ЗСФ ЛШ | ХСН з СД |
| * Активація процесів апоптозу
* Гіпертрофія міокарда
* Депарасимпатизація міокарда
* Інволюція нервової системи міокарда
* Ремоделювання судин
 | * + Процеси інволюції нервової системи міокарда
	+ Збільшення відносного об'єму сполучної тканини
	+ Ремоделювання судин
	+ Активація процесів апоптозу
 |

Отримані дані морфологічних досліджень припускають, що одним з найзначущих чинників прогресування ХСН, ймовірно, може бути активація апоптозу. Слід підкреслити, що апоптоз кардіоміоцитів є результатом ушкоджувальної дії цілого комплексу чинників, які у тому числі включають як надмірну активацію нейрогуморальних систем, так і активацію чинників імунного запалення, прогресування ендотелиальної дисфункції аж до ремоделювання судин мікроциркуляторного русла.

Клінічна і гемодинамічна ефективність терапії у хворих з ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка. В динаміці терапії АРА відмічався перехід хворих в більш низький функціональний клас. Так, з II ФК в I ФК перейшло 45,2 % хворих (Р<0,001), тоді як 54,8% залишилося в II ФК (Р<0,001). З III ФК в II ФК перейшло 86,3% хворих (Р<0,001), в I ФК – 10,3 % хворих (Р>0,05), а 3,4% хворих залишилося в III ФК (Р<0,001). З IV ФК в III ФК перейшло 73,4% хворих (Р<0,001), в II ФК – 13,3 % хворих (Р>0,05), 13,3% хворих залишилося в IV ФК (Р<0,001). В динаміці терапії між групами з ФВ≥50% і з ФВ=41-49% імовірних відмінностей по впливу на ФК хворих виявлено не було (Р>0,05).

В динаміці терапії АРА+ББ також як і в попередній групі відмічався перехід хворих в більш низький функціональний клас. Так, з II ФК в I ФК перейшло 63,7 % хворих (Р<0,001), тоді як 36,3% залишилося в II ФК (Р<0,001). З III ФК в II ФК перейшло 70,0% хворих (Р<0,001), в I ФК – 20,0 % хворих (Р<0,05), а 10,0% хворих залишилося в III ФК (Р<0,001). З IV ФК в III ФК перейшло 71,5% хворих (Р<0,001), в II ФК – 21,4 % хворих (Р>0,05), 7,1% хворих залишилося в IV ФК (Р<0,001). Між групами з ФВ≥50% і з ФВ=41-49% імовірних відмінностей по впливу на ФК хворих виявлено не було (Р>0,05). Слід зазначити більш виражену динаміку клінічної симптоматики (по шкалі оцінки клінічного стану при ХСН, модифікація Марєєва В.Ю., 2000) у хворих, що приймали комбінацію препаратів АРА+ББ, в порівнянні з хворими, що одержували один лише АРА (Р>0,05).

В динаміці терапії ІАПФ+ББ з II ФК в I ФК перейшло 68,2 % хворих (Р<0,001), тоді як 31,8% залишилося в II ФК (Р<0,001). З III ФК в II ФК перейшло 74,9% хворих (Р<0,001), в I ФК – 21,9 % хворих (Р<0,05), а 3,2% хворих залишилося в III ФК (Р<0,001). З IV ФК в III ФК перейшло 71,4% хворих (Р<0,001), в II ФК – 28,6 % хворих (Р>0,05). Між групами з ФВ≥50% і з ФВ=41-49% імовірних відмінностей по впливу на ФК хворих виявлено не було (Р>0,05). Динаміка клінічної симптоматики (по шкалі оцінки клінічного стану при ХСН, модифікація Марєєва В.Ю., 2000) під впливом комбінації ІАПФ з ББ була співвідносна з такою при терапії АРА з ББ.

Для визначення ступеня відмінностей в динаміці застосування різних терапевтичних режимів був використаний нормований показник t-критерій. Найбільший ступінь динаміки гемодинамічних параметрів серед хворих на ХСН з ФВ=41%-49% був досягнутий при терапії ІАПФ+ББ, а якнайменший – при терапії АРА. Тоді як в групі хворих на ХСН з ФВ≥50% найбільша динаміка відмічалася у хворих, що одержували АРА+ББ. Математичним виразом виявлених закономірностей є середньоарифметичне значення t-критерію (tср) для кожної групи терапії. Так, серед хворих з ФВ=41%-49% при терапії ІАПФ+ББ середньоарифметичний ступінь динаміки всіх даних гемодинамічних параметрів склав tср=3,5, при терапії АРА tср=2,3 і при комбінації АРА+ББ tср=3,0. В групі хворих з ФВ≥50% при терапії ІАПФ+ББ tср=3,2, при терапії АРА tср=3,1 і при комбінації АРА+ББ tср=3,6.

Таким чином, серед хворих з ФВ≥50% тенденція (Р>0,05) до найбільшого клініко-гемодинамічного ефекту була досягнута при застосуванні АРА+ББ, тоді як серед хворих з ФВ=41%-49% клініко-гемодинамічні переваги (Р>0,05) в ефективності терапії були виявлені при застосуванні комбінації ІАПФ+ББ.

Особливості функціонування гомеостатичних систем організму хворих на ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка. Ступінь відхилення від контролю (t-критерій) показників гомеостазу організму хворих на ХСН залежно від ФВ ЛШ представлений на рис.1. Відмінність фігур не тільки за площею, але і формою, припускає відмінності між групами в ступені втягнення в патогенетичний процес даних показників гомеостазу. За наслідками аналізу середньоарифметичної величини t-критерію у хворих з ФВ=41%-49% відмічається посилювання порушень гомеостатичного регулювання організму на 36,6% в порівнянні з хворими з ФВ≥50%.

**Рис. 1 Ступінь відхилення від контролю (t-критерій) показників гомеостазу організму хворих на ХСН залежно від фракції викиду лівого шлуночка.**

У хворих на ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка у міру її ослаблення (ФВ=41-49%) відбувається кардинальна перебудова рангової структури патогенетичних чинників (рис. 2), в якій провідне місце займають чинники апоптозу, стимуляції клітинної проліферації і гіперактивації кліток (sCD95, р53). Останнє припускає формування ремоделювання серця. Відмінності між групами в активації РААС полягають в тому, що високий ранг НТПП при ФВ≥50% припускає важливість блокування хімазного шляху утворення ангіотензину II, тоді як при ФВ=41%-49% НТПП займає передостаннє місце.

**Альдостерон**

**Тромбоксан В2**

**Інтерлейкін-1β**

**Ангіотензин II**

**Кальпаїни**

**НТПП**

**α-2-МГ**

**ФНП-α**

**α-1-ІП**

**Адреналін**

**Ендотелін-1**

**р53**

**6-кето ПГФ 1α**

**Інтерлейкін-6**

**цГМФ**

**Норадреналін**

**Тонін**

**Інтерлейкін-4**

**sCD95**

**ФВ≥50%**

**sCD95**

**Альдостерон**

**Тромбоксан В2**

**р53**

**Інтерлейкін-1β**

**ФНП-α**

**6-кето ПГФ 1α**

**Ангіотензин II**

**Ендотелін-1**

**Адреналін**

**Кальпаїни**

**α-2-МГ**

**Інтерлейкін-6**

**Інтерлейкін-4**

**цГМФ**

**Норадреналін**

**α-1-ІП**

**НТПП**

**Тонін**

**ФВ=41% - 49%**

**1**

**2**

**3**

**4**

**5**

**6**

**7**

**8**

**9**

**10**

**11**

**12**

**13**

**14**

**15**

**16**

**17**

**18**

**19**

**Ранговий №**

Рис. 2 Рангова ієрархія ступеню відхилення від контролю показників гомеостазу.

аліз кореляційних структур показників гомеостазу організму хворих (r≥0,50) (рис. 3) виявив, що у хворих з ФВ≥50% системною особливістю гомеостатичної системи організму є активна компенсаторна участь системи протеїнази-інгібітори протеїназ і відносна відособленість системи апоптозу і чинників імунного запалення. У хворих з ФВ=41-49%, навпаки, відмічається виснаження функціонування системи протеїнази-інгібітори протеїназ, а системи апоптозу і імунного запалення інтенсивно включаються в патогенетичну взаємодію з системою вазорегуляторів.

Рис. 3 Кореляційні структури показників гомеостазу організму хворих на ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка (r>=0,50)

Примітки:

|  |  |
| --- | --- |
| 1. АII - ангіотензин II2. АД - адреналін3. АЛ - альдостерон4. ЕТ - ендотелін-15. ІЛ1 - інтерлейкін-1β6. ІЛ4 - інтерлейкін-47. ІЛ6 - інтерлейкін-68. ІП - α-1-інгібітор протеїназ | 9. КАЛ - кальпаїни10.МГ - α-2-макроглобулін11.НА - норадреналін12.НТПП - нетрипсіноподібні протеїнази13.ПГФ - 6-кето ПГФ 1α14.ТВ - тромбоксан В215.ТОН - тонін16.ФНП - фактор некрозу пухлин-α |

Запропоновані патогенетичні схеми ХСН залежно від ступеня збереження систолічної функції ЛШ (рис. 4).

**Адреналін**

**Альдостерон**

**Ангіотензин II**

**НТПП**

**Тонін**

**Норадреналін**

**Ендотелін-1**

**Тромбоксан В2**

**цГМФ**

**6-кето ПГФ 1α**

**sCD95**

**р53**

**ФНП-α**

**Альдостерон**

**Ангіотензин II**

**Адреналін**

**Ендотелін-1**

**Тромбоксан В2**

**цГМФ**

**6-кето ПГФ 1α**

**Норадреналін**

**ІЛ-4**

**ІЛ-6**

**ІЛ-1β**

**ФВ≥50% ФВ=41% - 49%**

**Рис. 4 Патогенетичні схеми ХСН залежно від ступеня збереження систолічної функції лівого шлуночка**

Слід зазначити, що ланцюжок взаємодій не є причинно-наслідковим, він лише визначає найтісніші взаємодії між системами. У хворих з ФВ≥50% підвищення активності РААС поєднується з підвищенням активності протеїназ, САС, ендотелін-тромбоксанової системи і зниженням рівнів цГМФ і 6-кето ПГФ1α. У хворих з ФВ=41-49% активація процесів апоптозу поєднується по бічному (другорядному) ланцюжку з посиленням імунних запальних процесів (цитокіни), а по основному ланцюжку з активацією РААС, САС, ендотелін-тромбоксанової системи і зниженням рівнів вазоділататорів цГМФ і 6-кето ПГФ1α. Таким чином, хворим на ХСН з ФВ≥50% доцільно призначення блокаторів РААС (переважно АРА), і лише тієї частині хворих, у яких має місце виражене підвищення рівнів ЕТ-1 та/або тромбоксану В2, – ББ. У хворих з ФВ=41-49% найпереважнішою є комбінація одного з блокаторів РААС (ІАПФ або АРА) з ББ.

Важливо відмітити, що одні і ті ж чинники можуть брати участь як в пускових механізмах виникнення захворювання, так і грати роль надалі при його прогресуванні. Останніми роками Зосімовим А.М. і Голіком В.П., 2005, запропонована методика, що дозволяє визначити частки участі чинників, що вивчаються, в механізмах розвитку та прогресування захворювання. Даний підхід може бути використаний при розробці критеріїв прогнозу розвитку, прогресування і ісходів захворювання.

Всі досліджені показники функціонування РААС, САС, імунного запалення і апоптозу були проаналізовані з погляду даного підходу, що дозволило виділити серед них предиктори розвитку і прогресування захворювання (табл. 3). Також, слід зазначити, що ряд показників грав рівнозначно високу роль як в механізмах розвитку, так і в механізмах прогресування захворювання. Виділення останньої групи показників може припускати, що терапевтичні режими, направлені на їх нормалізацію, є з погляду нейрогуморальної ефективності «універсальними препаратами», що уповільнюють як розвиток ХСН у хворих на гіпертонічну хворобу та/або ІХС, так і прогресування ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка з розвитком систолічної дисфункції. Фармакологічна корекція, направлена на «критерії прогнозу», у хворих на ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка впливатиме на перехід хворих в більш важкий ФК ХСН, а її застосування на початкових етапах розвитку гіпертонічної хвороби та/або ІХС може уповільнити розвиток ХСН. Ведуча роль в прогресуванні ХСН із зниженням ФВ ЛШ належить факторам активації процесу апоптозу (р53, sCD95).

Таблиця 3

**Роль показників гомеостазу в механізмах розвитку та прогресування ХСН**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Прогностичні критерії розвитку ХСН | Рівнозначна роль | Прогностичні критерії прогресування ХСН |
| НорадреналінЕндотелін-1ІЛ-1β, ІЛ-4, ІЛ-6НТППα-2 МГКальпаїниТонін α-1 ІП | АдреналінАнгіотензин IIАльдостеронцГМФТромбоксан В26-кето ПГФ 1-αФНП-α | р53sCD95 |

Комплексна оцінка ступеню динаміки (t-критерій) рівнів показників функціонування гомеостатичних систем організму хворих під впливом АРА, АРА+ББ, ІАПФ+ББ представлена на рис. 5.

Загальносумарний терапевтичний ефект АРА відносно нормалізації гомеостазу організму (tср) при ХСН у хворих з ФВ≥50% виявився на 28,1% вище, ніж у хворих з ФВ=41-49%. При застосуванні АРА+ББ у хворих з ФВ≥50% більш виражений ефект був отриманий відносно системи протеїнази-інгібітори протеїназ і цитокінів, а для хворих з ФВ-41-49% більш значущий ефект отриманий відносно ендотеліальної функції, апоптозу і САС. Що стосується нормалізації РААС, то значення ступеня динаміки показників РААС були однаковими в групах. Середні значення динаміки всіх показників у хворих з ФВ=41-49% були всього на 2,9% вище, ніж в групі з ФВ≥50%. При застосуванні ІАПФ+ББ по всіх системах організму, окрім протеїназ і їх інгібіторів, виявлений більш значущий терапевтичний ефект в групі з ФВ=41-49%. Середні значення динаміки всіх показників у хворих з ФВ=41-49% на 25,2% були вищими, ніж, в групі з ФВ≥50%.

АРА АРА+ББ ІАПФ+ББ

**Рис. 5 Комплексна оцінка ступеню динаміки (t-критерій) рівнів показників гомеостатичних систем організму хворих на ХСН під впливом антагоністів рецепторів ангіотензину II та їх комбінації з бета-блокаторами, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту в комбінації з бета-блокаторами.**

Примітка. ЕФ – ендотеліальна функція.

Не дивлячись на те, що використовування значень t-критерію дозволяє зіставити ступінь динаміки різних параметрів, проте її величина в значній мірі залежить від ступеня відхилення значень параметра від нормативу до лікування. Тому, щоб виключити вплив цього чинника нами була запропонована формула для оцінки терапевтичного ефекту:

 (tд – 1,96) – (tп – 1,96)

х 100%,

ПТЕ =

 tд – 1,96

де ПТЕ – показник терапевтичного ефекту, tд – значення t-критерію до лікування (в порівнянні з контролем), tп – значення t-критерію після лікування (в порівнянні з контролем).

Дані ПТЕ при різних режимів терапії, що використовувалися, представлені на рис. 6. Отримані результати свідчать про те, що для хворих з ФВ≥50% рівноцінно високий ефект надає обидва види комбінованого лікування, а для хворих з ФВ=41-49% найбільш показана комбінація ІАПФ+ББ. Монотерапія була більш ефективна в групі хворих з ФВ≥50%.

**Рис. 6 Показник комплексного терапевтичного ефекту (%) при використовуванні різних режимів терапії**

При порівнянні близькості структурного ефекту двох видів комбінованого лікування (АРА+ББ і ІАПФ+ББ) була встановлена наявність середньої сили прямого достовірного зв'язку між специфікою терапевтичної дії цих видів комбінованого лікування. Проте, виявлені відмінності між ними (35% в групі з ФВ≥50% і 41% в групі з ФВ=41-49%) дають теоретичне обґрунтовування для розробки диференційованого підходу до призначення комбінованого лікування.

Нами був розроблений алгоритм індивідуального вибору найефективнішого режиму терапії. Показано, що використовування даного алгоритму для вибору найефективнішого режиму терапії хворих на ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка, засноване на обліку ступеня відхилення показників гомеостазу від контрольних значень, дозволяє підвищити ефективність лікування даного контингенту хворих на 25%.

**ВИСНОВКИ**

1. У дисертації розроблено терапевтичні режими та систему індивідуального прогнозування їх ефективності у хворих на ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка на підставі визначння особливостей активації РААС і САС, факторів імунного запалення і процесу апоптозу, порушень ендотеліальної функції в залежності від ступеню збереження систолічної функції в підгрупах хворих з ФВ≥50% і з ФВ=41-49%, що дозволило суттєво підвищити ефективність лікування хворих на ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка.
2. Ведучими предикторами розвитку ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка є норадреналін, ендотелін-1, ІЛ-1β, ІЛ-4, ІЛ-6, тонін, кальпаїни, інгібітори протеїназ (α-1-ИП, α-2-МГ), тоді як ведучими предикторами прогресування і ісходів ХСН є sCD95 і р53. Головною відмінністю патогенезу ХСН у хворих з ФВ=41-49% від хворих з ФВ≥50% є активація процесів апоптозу і РААС і їх взаємообумовлене посилювання цих процесів.
3. В патогенетичних механізмах розвитку і прогресування ХСН із збереженою систо­лічною функцією лівого шлуночка і ХСН з систолічною дисфункцією існу­ють відмінності в особливостях зміни нейрогуморальних механізмів регуляції гомеостазу організму (за даними патоморфологічного дослідження). Ведуча роль як в прогресуванні ХСН, так і в активації патофізіологічних процесів, відповідальних за високу летальність хворих на ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка, належить активації апоптозу кардіоміоцитів.
4. Серед хворих з ФВ≥50% тенденція (Р>0,05) до найбільшого клініко-гемодинамічного ефекту була досягнута при застосуванні АРА в комбінації з ББ, тоді як серед хворих з ФВ=41%-49% клініко-гемодинамічні переваги (Р>0,05) в ефективності терапії були виявлені при застосуванні комбінації ІАПФ з ББ.
5. Показано, що загальносумарний терапевтичний ефект АРА відносно нормалізації гомеостазу організму хворих на ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка у хворих з ФВ≥50% виявився на 28,1% вище, ніж у хворих з ФВ=41-49% (за даними оцінки tср). Однак слід відзначити, що по таких системах як апоптоз і ендотеліальна функція більш виражений терапевтичний ефект отриманий у хворих з ФВ=41-49%.
6. Комплексна оцінка ступеня динаміки (tср) всіх розглянутих систем гомеостазу організму під впливом терапії АРА в комбінації з ББ не виявила однозначної картини. Так, у хворих з ФВ≥50% більш виражений ефект був отриманий відносно системи протеїнази-інгібітори протеїназ і цитокінів, а для хворих з ФВ=41-49% більш значущий ефект отриманий відносно ендотеліальної функції, апоптозу і САС. Що стосується нормалізації РААС, то значення ступеня динаміки показників РААС були однаковими в групах. Середнє значення динаміки всіх показників гомеостазу під впливом АРА в комбінації з ББ у хворих з ФВ≥50% перевершувало таке у хворих з ФВ=41-49% всього на 2,9%.
7. Показано, що під впливом комбінації ІАПФ з ББ по всіх системах організму окрім протеїназ і їх інгібіторів виявлений більш значущий терапевтичний ефект в групі з ФВ=41-49%. Так, середні значення динаміки всіх показників гомеостазу у хворих з ФВ=41-49% були на 25,2% вище, ніж у хворих з ФВ≥50% (за даними оцінки tср).
8. Порівняльний аналіз впливу монотерапії АРА, комбінації АРА або ІАПФ з ББ на функціонування гомеостатичних систем організму показав, що для хворих з ФВ≥50% рівноцінно високий ефект надає обидва види комбінованого лікування, а для хворих з ФВ=41-49% найбільш показана комбінація ІАПФ з ББ.
9. Використовування розробленого алгоритму диференційованого вибору найефективнішого режиму терапії хворих ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка, засноване на обліку ступеня відхилення показників гомеостазу від контрольних значень, дозволяє підвищити ефективність лікування хворих ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка на 25%.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. З метою підвищення ефективності терапії хворих на ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка доцільно враховувати вихідний рівень ФВ ЛШ (в підгрупах хворих з ФВ≥50% і ФВ=41-49%). Так, у хворих з ФВ=41-49% більш доцільним є застосування ІАПФ, ніж АРА, тоді як у хворих з ФВ≥50% рівнозначним є вибір одного з препаратів.
2. Запропоновані патогенетично обґрунтовані схеми терапії ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка в підгрупах хворих з ФВ≥50% і ФВ=41-49%, на основі яких розроблені основні підходи до терапії ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка. Показано, що хворим на ХСН з ФВ≥50% доцільно призначення блокаторів РААС (ІАПФ або АРА), і лише тієї частині хворих, у яких має місце значне підвищення рівнів ендотеліну-1 та/або тромбоксану В2, - призначення ББ. У хворих з ФВ=41-49% найпереважнішою є комбінація одного з блокаторів РААС (ІАПФ або АРА) з ББ.
3. Моніторування показників активації процесу апоптозу запропоновано використовувати з діагностичною ціллю у якості ранніх маркерів зниження систолічної функції ЛШ і прогресування ремоделювання ЛШ у хворих на ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка.
4. Застосування нейрогуморальних модуляторів із моніторингом їх впливу на такі показники як sCD95 та р53 з наступним підбором індивідуальних доз препаратів впливатиме на перехід хворих в більш важкий ФК ХСН. Тоді як застосування нейрогуморальних модуляторів на початкових етапах розвитку артеріальної гіпертензії та ІХС із моніторингом їх впливу на сукупність таких показників як норадреналін, ендотелін-1, ІЛ-1β, ІЛ-4, ІЛ-6, систему протеїнази-інгібітори протеїназ з наступним підбором індивідуальних доз препаратів сприятиме уповільненню розвитку ХСН.
5. З ціллю підвищення ефективності лікування хворих на ХСН із збереженою систоліч­ною функцією лівого шлуночка рекомендовано впровадження запропо­новано алгоритму диференційованого вибору найефективнішого режиму терапії хворих на ХСН із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка, засноване на обліку ступеня відхилення показників гомеостазу від контрольних значень.

**ПЕРЕЛІК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б (Ушкварок Л.Б.). Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. – Харків: Торсинг, 2000.- 432 с.

*(Здобувачем проведено аналіз літературних даних і власних спостережень, здійснено написання розділів 7-12 монографії, підготовка монографії до друку).*

1. Ушкварок Л.Б. Влияние антагонистов рецепторов ангиотензина II на эндотелиальную дисфункцию, симпатоадреналовую и ренин– ангиотензин–альдостероновую системы у больных хронической сердечной недостаточностью // Лекарства человеку. – Харьков, 2001. – Том XVI. – № 1-2. – С. 469-473.
2. Ушкварок Л.Б. Об устойчивости нейрогуморальных эффектов лозартана в комбинации с метопрололом при хронической сердечной недостаточности // Врачебное дело. – 2002. – № 7. – С. 101-104.
3. Ушкварок Л.Б. Системный анализ эффективности β-адреноблокаторов при хронической сердечной недостаточности // Медицина сегодня и завтра. – 2002. – № 4. – 51-54.
4. Ушкварок Л.Б. Влияние лозартана в комбинации с метопрололом на механизмы вазоконстрикции и вазодилатации при хронической сердечной недостаточности // Врачебная практика. – 2002. – № 5. – С. 72-75.
5. Ушкварок Л.Б. Системний аналіз нейрогуморальної ефективності лозартану в комбінації з метопрололом у хворих на хронічну серцеву недостатність // Одеський медичний журнал. – № 6 (74). – 2002. – С. 94-97.
6. Ушкварок Л.Б. Структурный анализ нейрогуморальных эффектов бета-адреноблокаторов, антагонистов рецепторов ангиотензина II и их комбинации у больных с хронической сердечной недостаточностью // Лекарства - человеку. – Харьков, 2002. – Том XVII. – № 3. – С. 390-398.
7. Ушкварок Л.Б. Системний аналіз нейрогуморальної ефективності лосартану у хворих на хронічну серцеву недостатність // ЛІКИ. – 2002. – № 5-6. – С. 9-12.
8. Ушкварок Л.Б. Применение метопролола у больных с артериальной гипертонией, осложнившейся развитием хронической сердечной недостаточности: первичная профилактика инсульта // Український вісник психоневрології. – Том 10, вип. 4 (33). – 2002. – С. 44-46.
9. Ушкварок Л.Б. Прогнозирование эффекта метопролола у больных с хронической сердечной недостаточностью // Вісник Вінницького державного медичного університету. – 2003. – Т. 7. – № 2/1. – С. 598-601.
10. Ушкварок Л.Б. Клиническая и нейрогуморальная эффективность лозартана в комбинации с метопрололом у больных с хронической сердечной недостаточно­стью // Український кардіологічний журнал. – 2003. – № 3. – С. 85-87.
11. Ушкварок Л.Б. Особенности нейрогуморальных эффектов лозартана у больных с хронической сердечной недостаточностью и артериальной гипертензией // Український кардiологiчний журнал. – 2003. – № 6. – С.82-85.
12. Ушкварок Л.Б. Влияние различных терапевтических режимов на симпатоадреналовую систему у больных с хронической сердечной недостаточностью // Медицина сегодня и завтра. – 2003. – № 2. – С. 22-25.
13. Ушкварок Л.Б. Прогнозирование эффективности лозартана у больных с хронической сердечной недостаточностью // Врачебная практика. – 2003. – № 4. – С. 48-53.
14. Ушкварок Л.Б. Особенности вегетативной иннервации сердца при хронической сердечной недостаточности // Запорожский медицинский журнал. – 2005. – № 3. – С. 93-95.
15. Ушкварок Л.Б., Крахмалова Е.О. Сравнительная оценка влияния эналаприла и лозартана на эндотелиальную дисфункцию при хронической сердечной недостаточности // Науково-практичний журнал «Кровообіг та гемостаз». – 2005. – № 3-4. – С. 10-14.

*(Здобувачем здійснено обстеження і лікування хворих, узагальнення отриманих даних, їх аналіз, зіставлення з літературними джерелами, самостійно написано статтю).*

1. Ушкварок Л.Б. Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и бета-адреноблокаторов на механизмы развития апоптоза при хронической сердечной недостаточности // Український терапевтичний журнал. – 2006. – № 1. – С. 43-47.
2. Ушкварок Л.Б., Гаргин В.В. Некоторые особенности гомеостаза миокарда при хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией левого желудочка // Вісник проблем біології і медицини. – 2006. – Вип. 2. – С. 152-154.

*(Здобувачем здійснено математичну обробку результатів, проаналізовано отримані дані, самостійно написано статтю).*

1. Ушкварок Л.Б., Гаргин В.В., Ченчик Т.А. Роль апоптоза в нарушении тканевого гомеостаза при хронической сердечной недостаточности // Український кардіологічний журнал. – Спеціальний випуск, 2006. – С. 210-213.

*(Здобувачем проведено обстеження і лікування хворих, узагальнення і аналіз отриманих даних, самостійно написано статтю).*

1. Ушкварок Л.Б. Влияние эналаприла и лозартана на про- и противовоспалительные цитокины у больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной систолической функцией левого желудочка // Ліки України. – Липень, 2006. – № 102. – С. 58-61.
2. Ушкварок Л.Б. Патогенетические особенности состояния гомеостатических систем организма больных ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка // Врачебная практика. – 2006. – № 5. – С. 91-98.
3. Спосіб патогенетичного лікування та вторинної профілактики хронічної серцевої недостатності: пат. 58805 А Україна: МПК 7 А61К31/00, G01N33/48 // Мала Л.Т., Ушкварок Л.Б., Рудик Ю.С., Зосімов А.Н.; Заявник Інститут терапії АМН України. – з. № 2002108547; заявл. 28.10. 2002; опубл. 15.08.2003, Бюл. № 8, 2003р.

*(Здобувачем самостійно запропоновано ідею, розроблено і літературно оформлено заявку на винахід, надано клінічні приклади апробації способу лікування, який заявлявся, здійснено підготовку заявки до друку).*

1. Спосіб прогнозування розвитку серцевої недостатності та/або гіпертонічної хвороби у пацієнтів з ішемічною хворобою серця: пат. 11762 U Україна: МПК G01N 33/48, А61Р 9/00 // Самохіна Л.М., Ушкварок Л.Б., Рудик Ю.С.; Заявник Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України, Самохіна Л.М., Ушкварок Л.Б., Рудик Ю.С.– з. № u 2005 05526; заявл. 09.06.2005; опубл. 16.01.2006, Бюл. № 1, 2006 р.

*(Здобувачем самостійно запропоновано ідею розробки, написано клінічні приклади апробації способу, що заявлявся, літературно оформлено і підготовлено заявку до друку).*

1. Процес контролю ефективності комбінованої терапії у лікуванні хворих з хронічною серцевою недостатністю та гіпертонічною хворобою: пат. 15718 U Україна: МПК G01N 33/48 // Ушкварок Л.Б., Самохіна Л.М., Рудик Ю.С., Войтенко О.І.; Заявник Державна установа «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України», Ушкварок Л.Б., Самохіна Л.М., Рудик Ю.С., Войтенко О.І. – з. № u 2006 00208; заявл. 10.01.2006; опубл. 17.07.2006, Бюл. № 7, 2006р.

*(Здобувачем самостійно запропоновано ідею, розроблено і літературно оформлено заявку на винахід, здійснено підготовку заявки до друку).*

1. Процес прогнозування та контролю ефективності лікування хронічної серцевої недостатності та гіпертонічної хвороби: пат. 20001 U Україна: МПК G01N33/00 // Самохіна Л.М., Ушкварок Л.Б., Рудик Ю.С.; Заявник Державна установа «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України», Самохіна Л.М., Ушкварок Л.Б., Рудик Ю.С. – з. № u200606016: заявл. 31.05.2006; опубл. 15.01.2007, Бюл. № 1, 2007 р.

*(Здобувачем розроблено і удосконалено ідею розробки, написано клінічні приклади апробації способу, що заявлявся, літературно оформлено і підготовлено заявку до друку).*

1. Корж А.Н., Бондаренко Т.И., Балковая Л.Б. (Ушкварок Л.Б.) Влияние лозартана на нейрогуморальную регуляцию сосудистого тонуса у больных хронической сердечной недостаточностью // «Досягнення сучасної фармації та перспективи її розвитку у новому тисячолітті»: Матеріали V національного з’їзду Фармацевтів України. – Харків, 1999. – С. 677-678.

*(Здобувачем самостійно обстежено хворих, призначено лікування, статистично оброблено результати, написано тези).*

1. Ушкварок Л.Б. Бета-блокаторы: влияние на механизмы вазоконстрикции и вазодилатации при хронической сердечной недостаточности // «Атеросклероз и атеротромбоз: новое в патогенезе клинике, лечении»: Материалы Республикан­ской научно-практической конференции. – Харьков, 2001. – С. 120-121.
2. Ушкварок Л.Б. Влияние метопролола на механизмы вазоконстрикции и вазодилатации при хронической сердечной недостаточности // «Достижения и перспективы развития терапии в канун 21 века»: Материалы Республиканской научно-практической конференции молодых ученых. – Харьков, 5 октября 2000г. – С. 77-78.
3. Ушкварок Л.Б. Особенности нейрогуморальных эффектов корвитола при хронической сердечной недостаточности // «Кардиология – XXI век»: Мате­риалы Всероссийской научной конференции. – Санкт-Петербург, 2001. – С. 175.
4. Ушкварок Л.Б. Роль этиологии хронической сердечной недостаточности в эффективности терапии антагонистами рецепторов ангиотен­зина II // Лекарства человеку. – Том XVI. – № 1-2. – Харьков, 2001. – С. 31-32.
5. Ушкварок Л.Б. Влияние лозартана на гиперинсулинемию и эндотелиальную дисфункцию при хронической сердечной недостаточности // «Патогенетичнi аспекти фармакотерапiї ендокринних захворювань»: Матеріали науково-практичної конференції, присвяченої 150-рiччю з дня народження академіка В.Я. Данилевського. – Харків, 6-7 лютого 2002 р. – С. 114-115.
6. Ушкварок Л.Б. Особенности влияния лосартана на ренин-ангиотензин-альдостероновую и симпатоадреналовую системы у больных с артериальной гипертензией, осложнившейся развитием хронической сердечной недостаточности // «Профiлактика i лiкування артерiальної гiпертензiї в Українi в рамках реалiзацiї нацiональної програми»: Матеріали Української науково-практичної конференції. – Київ, 15-17 квiтня 2002 р. – С. 111.
7. Ушкварок Л.Б. Особенности влияния лозартана в комбинации с метопрололом на эндотелиальную дисфункцию и ренин-ангиотензин-альдостероновую систему у больных с хронической сердечной недостаточностью // «Новое в клинической фармакологии и фармакотерапии заболеваний внутренних органов»: Материалы 4-й Всеукраинской научно-практической конференции (с международным участием). – Харьков, 30-31 мая 2002 г. – С. 62.
8. Ушкварок Л.Б. Сравнительная оценка влияния лозартана, метопролола и их комбинации на симпатоадреналовую систему у больных с хронической сердечной недостаточностью // «Актуальні проблеми медицини»: Тези доповідей I конференції Харківської обласної клінічної лікарні. – Харків, 1 листопада 2002р. – С. 44-45.
9. Ушкварок Л.Б. Влияние метопролола на симпато-адреналовую и ренин-ангиотензин-альдостероновую системы у больных с хронической сердечной недостаточностью // «Серцева недостатність – сучасний стан проблеми»: Матеріали Об’єднаного Пленуму Правлінь Українських наукових товариств кардіологів, ревматологів та кардіохірургів з міжнародною участю. – Київ, 25-27 вересня 2002р. – С. 116.
10. Ушкварок Л.Б. Применение антагонистов рецепторов ангиотензина II с целью коррекции эндотелиальной дисфункции при хронической сердечной недостаточности // Вісник Вінницького державного медичного університету. – 2002. – Т. 6. – № 1. – С. 226-227.
11. Ушкварок Л.Б. Ренин-ангиотензин-альдостероновая и симпатоадреналовая системы у больных с артериальной гипертонией и хронической сердечной недостаточностью: терапевтические возможности лозартана // «Нові напрямки в діагностиці, лікуванні і профілактиці артеріальної гіпертензії та її ускладнень»: Матеріали наукових праць Української науково-практичної конференції з міжнародною участю. – Харків, 19-20 листопада 2002 р. – С. 258-259.
12. Ушкварок Л.Б., Рудык Ю.С., Лозик Т.В. Лозартан в комбинации с метопрололом и механизмы вазорегуляции у больных с хронической сердечной недостаточностью // Лекарства - человеку. – Харьков, 2002. – Том XVII. – № 3. – С. 60-62.

*(Здобувачем самостійно обстежено хворих, призначено лікування, статистично оброблено результати, написано тези).*

1. Ушкварок Л.Б. Инсулинрезистентный синдром и дисфункция эндотелия при хронической сердечной недостаточности: терапевтические возможности лозартана // IV Українська конференція молодих вчених, присвячена пам'ятi академіка В.В. Фролькiса. Тези доповiдей. – Київ, 24 сiчня 2003 р. – С. 242-243.
2. Ушкварок Л.Б. Лозартан и механизмы вазорегуляции при артериальной гипертонии и хронической сердечной недостаточности // Галицький лiкарський вiсник. – 2003. – Т. 10. – № 1, Ч. II. - С.68.
3. Ушкварок Л.Б. Лозартан в комбинации с метопрололом и дисфункция эндотелия у больных с хронической сердечной недостаточностью // «Наука і соціальні проблеми суспільства: медицина, фармація, біотехнологія»: Матеріали III Міжнародної науково-практичної конференції. Тези доповідей, Ч. II. – Харків, Вид-во НфаУ, 2003. – С. 207.
4. Ушкварок Л.Б. Влияние комбинации лозартана и метопролола на эндотелиальную функцию у больных с хронической сердечной недостаточностью // «Клiнiчна фармацiя: 10 рокiв в Українi»: Матерiали мiжнародної науково-практичної конференції. – Харкiв, 20-21 листопада 2003 р. – С. 34.
5. Ушкварок Л.Б. Нейрогуморальные критерии прогноза эффективности метопролола у больных с ишемической болезнью сердца, осложнившейся развитием хронической сердечной недостаточности // «Атеросклероз і ішемічна хвороба серця: сучасний стан проблеми. Артеріальна гіпертензія як фактор ризику ІХС; профілактика ускладнень»: Матеріали Пленуму Правління Українського наукового товариства кардіологів. – Київ, 2003. – С. 174-175.
6. Ушкварок Л.Б. Применение комбинации лозартана и метопролола у больных с хронической сердечной недостаточностью: динамика состояния эндотелиальной функции // «Атеросклероз та атеротромбоз: патогенез, клініка, лікування»: Матеріали науково-практичної конференції. – Харкiв, 16-17 жовтня 2003 р. – С. 43-44.
7. Ушкварок Л.Б. Прогнозирование эффекта метопролола у больных ишемической болезнью сердца, осложнившейся развитием хронической сердечной недостаточности // «Ліки-людині: сучасні аспекти фармакотерапії»: Матеріали науково-практичної конференції. – Харків, 18 березня 2004 р. – С. 202-204.
8. Ушкварок Л.Б., Рудик Ю. С. Прогнозирование эффективности лозартана у больных ишемической болезнью сердца, осложнившейся развитием хронической сердечной недостаточности // «Терапевтичні читання пам’яті акдеміка Л.Т. Малої»: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції. – Харків, 20-21 травня 2004 р. – С. 245.

*(Здобувачем самостійно проведено обстеження і лікування хворих, узагальнення і аналіз отриманих даних, самостійно написано і підготовлено до друку тези).*

1. Ушкварок Л.Б. Нейрогуморальна ефективність лозартану в комбінації з метопрололом у хворих з хронічною серцевою недостатністю: результати системного аналізу // Матеріали VII Національного конгресу кардіологів України. Тези наукових доповідей. – Дніпропетровськ, 21-24 вересня 2004 р. – С. 228.
2. Ушкварок Л.Б. Влияние лозартана в комбинации с бисопрололом на симпато-адреналовую и ренин-ангиотензин-альдостероновую системы у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией // Матеріали 8-го Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих учених, приуроченого до 150-ліття від дня народження І.Я. Горбачевского. – Тернопіль, 10-12 травня 2004р. – С. 38.
3. Ушкварок Л.Б., Рудик Ю.С. Нейрогуморальные критерии прогноза эффективности лозартана у больных с хронической сердечной недостаточностью // «Вiд фундаментальних дослiджень - до прогресу в медицинi»: Матерiали науково-практичної конференції з мiжнародною участю, присвяченої 200-рiччю з дня заснування Харкiвського державного медичного університету. – Харкiв, 17-18 сiчня 2005 р. – С.119.

*(Здобувачем здійснено обстеження і лікування хворих, проведено математичну обробку результатів, проаналізовано отримані дані, самостійно написано і підготовлено до друку тези).*

1. Ушкварок Л.Б., Горб Ю.Г., Крахмалова Е.О., Бондарь Т.Н. Влияние лозартана на механизмы вазоконстрикции и вазодилатации у больных с хронической сердечной недостаточностью // «Терапевтичнi читання: алгоритми сучасної дiагностики та лiкування внутрiшнiх хвороб»: Матерiали науково-практичної конференції, присвяченої пам’ятi академiка Л.Т.Малої. – Харкiв, 21-22 квiтня 2005 р. – С. 231.

*(Здобувачем самостійно проведено обстеження і лікування хворих, узагальнення і аналіз отриманих даних, самостійно написано і підготовлено до друку тези).*

1. Ушкварок Л.Б., Самохина Л.М., Рудык Ю.С., Войтенко Е.И. Роль ферментов тканевого образования ангиотензина II в системе протеиназа-ингибитор протеиназ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и артериальной гипертонией // «Вiд фундаментальних дослiджень до медичної практики»: Матерiали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених i спецiалiстiв. – Харкiв, 16 листопада 2005 р. – С. 163.

*(Здобувачем здійснено обстеження і лікування хворих, проведено математичну обробку результатів, проаналізовано отримані дані, самостійно написано і підготовлено до друку тези).*

1. Самохина Л.М., Ушкварок Л.Б., Рудык Ю.С., Войтенко Е.И. Ферменты тканевого образования ангиотензина II в системе протеиназа-ингибитор протеиназ у пациентов с сердечно-сосудистой патологией // «Сучасна медична наука обличчям до терапевтичної практики»: Матерiали науково-практичної конференції. – Харкiв, 20-21 жовтня 2005 р. – C. 139.

*(Здобувачем самостійно проведено обстеження і лікування хворих, узагальнення і аналіз отриманих даних, самостійно написано тези).*

1. Ушкварок Л.Б., Гаргин В.В. Особенности коллагенообразования и активности синтаз оксида азота при хронической сердечной недостаточности с сохраненной сиситолической функцией левого желудочка // «Вклад молодих вчених в розвиток медичної науки і практики»: Матерiали Всеукраїнської науково-практичної конференції (з міжнародною участю), присвяченої пам’яті академіка Л.Т.Малої. – Харкiв, 12 квітня 2006 р. – С. 126-127.

*(Здобувачем самостійно проведено аналіз і узагальнення отриманих даних, самостійно написано і підготовлено до друку тези).*

1. Ушкварок Л.Б., Самохіна Л.М., Войтенко О.І. Роль кальпаїнів в патогенезі хронічної серцевої недостатності зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка // «Вклад молодих вчених в розвиток медичної науки і практики»: Матерiали Всеукраїнської науково-практичної конференції (з міжнародною участю), присвяченої пам’яті академіка Л.Т.Малої. – Харкiв, 12 квітня 2006 р. – С. 131.

*(Здобувачем здійснено обстеження і лікування хворих, проведено математичну обробку результатів, проаналізовано отримані дані, самостійно написано і підготовлено до друку тези).*

1. Самохина Л.М., Ушкварок Л.Б., Рудык Ю.С., Войтенко Е.И., Крахмалова Е.О. Оценка вазоконстрикторных и апоптогенных изменений у больных артериальной гипертензией при сердечной недостаточности // «Артеріальна гіпертензія: виявлення, поширеність, диспансеризація, профілактика та лікування»: Матеріали Регіональної науково-практичної конференції. – Івано-Франківськ. – 2006. – С. 77-78.

*(Здобувачем самостійно проведено обстеження і лікування хворих, узагальнення і аналіз отриманих даних, самостійно написано тези).*

1. Malaya L., Korzh A., Balkovaya L. (Ushkvarok L.), Lourye S., Zhmuro A. The effect of ACE inhi­bi­tion on endothelin-1 and insulin in patients with angina pectoris // XXth Congress of the European Society of Cardiology. – Vienna, Austria. – August 22-26, 1998. – Р. 301: Р 1697.

*(Здобувачем самостійно проведено обстеження і лікування хворих, узагальнення і аналіз отриманих даних, самостійно написано тези).*

1. Korzh A., Lurye S., Balkovaya L. (Ushkvarok L.), Zhmuro A. Influence of angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelin-1 and insulin in patients with essential hypertension // Journal of Hypertension. – 1999. – Vol. 17 (suppl. 3). – Ninth European Meeting on hypertension. – Milan (Italy). – 11th-15th June, 1999. – Abstracts. – P. S248: 163.

*(Здобувачем самостійно проведено обстеження і лікування хворих, узагальнення і аналіз отриманих даних, самостійно написано тези).*

1. Ushkvarok L., Rudyk Y., Lozik T. Influence of long-term implication of losartan in combination with bisoprolol on endothelial dysfunction and hyperinsulinaemia in patients with stable angina pectoris // European Heart Journal: Abstracts ESC Congress, Germany, Munich, 28 August - 1 September 2004. – 2004. – Vol. 25. – Abstract Suppl. - P.78: P524.

*(Здобувачем здійснено обстеження і лікування хворих, проведено математичну обробку результатів, проаналізовано отримані дані, самостійно написано і підготовлено до друку тези).*

В опублікованих наукових працях і матеріалах науково-практичних конференцій, конгресів та симпозіумів цілком відображено головні положення і результати дисертації.

**АНОТАЦІЯ**

**Ушкварок Л.Б. Патогенетичні підходи до вибору раціональної фармакотерапії хронічної серцевої недостатності із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка. – Рукопис.**

**Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Харківський державний медичний університет МОЗ України, Харків, 2008.**

В роботі наведено результати дослідження клініко-гемодинамічних та гомеостатичних ефектів антагоністів рецепторів ангіотензину II та їх комбінації з бета-блокаторами, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту в комбінації з бета-блокаторами у 264 хворих на ХСН із ЗСФ ЛШ. У всіх хворих ХСН розвивалася на фоні хронічної ІХС в поєднанні з ГБ. Розроблені патогенетичні схеми розвитку та прогресування ХСН із ЗСФ ЛШ, що дозволило теоретично обґрунтувати основні підходи до терапії ХСН із ЗСФ ЛШ в залежності від ступеню збереження систолічної функції ЛШ. На основі аналізу особливостей змін активності гомеостатичних систем організму хворих на етапах розвитку та прогресування захворювання обґрунтований вибір предикторів прогнозу розвитку захворювання, його перебігу та ісходів. Для оцінки ефективності фармакотерапії запропонований показник терапевтичного ефекту. Нормування комплексного терапевтичного ефекту за допомогою даного показника дозволило показати, що у групі хворих на ХСН з ФВ≥50% перевагу в ступені нормалізації показників гомеостазу організму хворих виявили два види комбінованої терапії (ІАПФ або АРА в комбінації з ББ), тоді як для хворих на ХСН з ФВ=41%-49% найбільш показана комбінація ІАПФ з ББ. Монотерапія АРА була більш ефективною в групі хворих на ХСН з ФВ≥50%, ніж з ФВ=41%-49%. Запропонований алгоритм індивідуалізації терапії хворих на ХСН із ЗСФ ЛШ в залежності від ступеню збереження систолічної функції ЛШ. Проведено дослідження морфо-функціональних особливостей серцевого м’язу у хворих на ХСН, яке вносить вклад в порозуміння особливостей гомеостазу організму хворих на ХСН із систолічною дисфункцією та хворих на ХСН із збереженою систолічною функцією ЛШ.

**Ключові слова: хронічна серцева недостатність із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка, патогенетична терапія.**

**АННОТАЦИЯ**

**Ушкварок Л.Б. Патогенетические подходы к выбору рациональной фармакотерапии хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией левого желудочка. – Рукопись.**

**Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – кардиология. – Харьковский государственный медицинский университет МОЗ Украины, Харьков, 2008.**

В работе представлены результаты исследования клинико-гемодинамических и гомеостатических эффектов антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА) и их комбинации с бета-блокаторами (ББ), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) в комбинации с бета-блокаторами у 264 больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохраненной систолической функцией левого желудочка. У всех больных ХСН развивалась на фоне хронической ишемической болезни сердца в сочетании с гипертонической болезнью. Включенные в исследование больные были рандомизированы в три группы. Первая группа получала лозартан (86 больных), вторая – эналаприл в комбинации с бета-блокатором (88 больных), третья – эналаприл с бета-блокатором (90 больных). Длительность наблюдения составила 3 мес. Все группы больных были разделены на две подгруппы: больные с ФВ≥50% и больные с ФВ=41%-49%. Среди больных с ФВ≥50% тенденция (Р>0,05) к наиболее выраженному клинико-гемодинамическому эффекту была достигнута при применении АРА+ББ, тога как среди больных с ФВ=41%-49% клинико-гемодинамические преимущества (Р>0,05) в эффективности терапии были выявлены при применении комбинации ИАПФ+ББ. При анализе особенностей функционирования гомеостатических систем организма больных с ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка было выявлено, что по мере ее ослабления (ФВ=41%-49%) происходит кардинальная перестройка ранговой структуры патогенетических факторов, в которой ведущее место занимают факторы апоптоза, стимуляции клеточной пролиферации и гиперактивации клеток (sCD95, р53), что предполагает формирование ремоделирования сердца. Отличия между группами в активации РААС состоят в том, что высокий ранг НТПП при ФВ≥50% предполагает значимость блокирования химазного пути образования ангиотензина II, тогда как при ФВ=41%-49% НТПП занимает предпоследний ранг. Разработаны патогенетические схемы развития и прогрессирования ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка, что позволило теоретически обосновать основные подходы к терапии данной группы пациентов в зависимости от степени сохранности систолической функции левого желудочка. На основе анализа особенностей изменений активности гомеостатических систем организма больных на этапах развития и прогрессирования заболевания обоснован выбор предикторов прогноза развития заболевания, его течения и исходов. Предикторами развития ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка являются такие нейрогуморальные показатели как норадреналин, эндотелин-1, ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-6, тонин, кальпаины, ингибиторы протеиназ. К ведущим предикторам прогрессирования и исходов ХСН были отнесены р53 и sCD95. Для оценки эффективности фармакотерапии предложен показатель терапевтического эффекта. Нормирование комплексного терапевтического эффекта посредством данного показателя позволило показать, что в группе больных ХСН с ФВ≥50% преимущество в степени нормализации показателей гомеостаза организма больных выявили два вида комбинированной терапии (ИАПФ или АРА в комбинации с ББ), тогда как для больных ХСН с ФВ=41%-49% наиболее показана комбинация ИАПФ с ББ. Монотерапия АРА была более эффективной в группе больных ХСН с ФВ≥50%, чем с ФВ=41%-49%. Предложен алгоритм индивидуализации терапии больных ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка в зависимости от степени сохранности систолической функции ЛЖ. Проведено исследование морфо-функциональных особенностей сердечной мышцы у больных ХСН, которое вносит вклад в понимание особенностей гомеостаза организма больных ХСН с систолической дисфункцией и больных ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ. Полученные данные морфологических исследований предполагают, что одним из наиболее значимых факторов прогрессирования ХСН, вероятно, может быть активация апоптоза. Следует подчеркнуть, что апоптоз кардиомиоцитов является результатом повреждающего действия целого комплекса факторов, которые в том числе включают как чрезмерную активацию нейрогуморальных систем, так и активацию факторов иммунного воспаления, прогрессирования эндотелиальной функции вплоть до ремоделирования сосудов микроциркуляторного русла.

**Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность с сохраненной систолической функцией левого желудочка, патогенетическая терапия.**

**ANNOTATION**

**Ushkvarok L.B. Pathogenetic approaches to the choice of rational pharmacotherapy of chronic heart failure with the stored systolic function of the left ventricle. – The Manuscript.**

**Thesis for obtaining the scientific degree of Doctor of Medical Sciences on speciality 14.01.11 – Cardiology. – The Kharkov’s state medical university of the Ministry of Health Care of the Ukraine, Kharkov, 2008.**

The results of the study devoted to clinico-gemodynamic and homeostatic effects of antagonists of receptors of angiotensin II (ARA) and their combinations with beta-blockers (BB), inhibitors of angiotensinconverting enzyme (IACE) in combination with BB at 264 patients with chronic heart failure (CHF) with the stored systolic function (SSF) of the left ventricle (LV). At all patients CHF developed on a background chronic ischemic heart disease in combination with hypertensive disease. The pathogenetic charts of development and making to progress of CHF with SSF LV are developed, that allowed in a theory to ground basic approaches to the therapy of CHF with SSF LV depending on the degree of safety of the systolic function of LV. On the basis of analysis of features of changes of activity of the homeostatic systems of organism of patients on the stages of development and making to progress of disease is grounded the choice of predictors of prognosis of development of disease, his flow and ends. For estimation of efficiency of pharmacotherapy the index of therapeutic effect is offered. Setting of norms of complex therapeutic effect by the given index allowed to show that in the group of patients with CHF with EF≥50% advantage in the degree of normalization of indexes of homeostasis of organism of patients was exposed by two types of the combined therapy (IACE or ARA in combination with BB), while for patients with CHF with EF=41%-49% the IACE in combination with BB was most shown. Monotherapy of ARA was more effective in the group of patients with CHF with EF≥50%, than with EF=41%-49%. The algorithm of individualization of therapy of patients with CHF with SSF LV in depending on the degree of safety of the systolic function of LV is offered. Research of morpho-functional features of cardiac muscle at patients with CHF is conducted, which endows in understanding of features of homeostasis of organism of patients with CHF with systolic disfunction and patients with CHF with the stored systolic function of LV.

**Key words: chronic heart failure with the stored systolic function of the left ventricle, pathogenetic therapy.**

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| α-1-ІПα-2-МГАРАББЕТ-1ЕФІАПФІЛІХСЛШМКАНПКНТПППТЕРААС САСФВФКФНП-αХСНцГМФ | --------------------- | α-1-інгібітор протеїназα-2-макроглобулінантагоністи рецепторів ангіотензину IIбета-блокаториендотелін-1 ендотеліальна функція інгібітори ангіотензинперетворюючого ферментуінтерлейкінішемічна хвороба серцялівий шлуночокмоноклональні антитіла науково-практична конференціянетрипсіноподібні протеїназипоказник терапевтичного ефектуренін-ангіотензин-альдостеронова системасимпато-адреналова система фракція викидуфункціональний класфактор некрозу пухлин-αхронічна серцева недостатність циклічний гуанозін монофосфат  |

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