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

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ**

**ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО**

**ЗАРЕМБА ОЛЬГА ВІТАЛІЇВНА**

УДК:616.12-009.72-008.63-36+616-2.19+616.15/.153-07+616.12-008.318):613.36

**ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ НЕСТАБІЛЬНОЇ СТЕНОКАРДІЇ,**

**ЗМІНИ В ІМУННІЙ СИСТЕМІ, БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКАХ**

**КРОВІ ТА ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ХВОРИХ,**

**РОБОТА ЯКИХ ПОВ’ЯЗАНА З ПРОФЕСІЙНИМИ**

**ШКІДЛИВОСТЯМИ**

**14.01.11 – кардіологія**

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Львів – 2009

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Львівському національному медичному університеті

імені Данила Галицького МОЗ України

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор **Кияк Юліан Григорович,** Львівський національний медичний університет імені ДанилаГалицького МОЗ України, завідувач кафедри сімейної медицини

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, **ГОРБАСЬ Ірина Михайлівна,** національний науковий центр “Інститут кардіології

імені академіка М.Д.Стражеска” АМН України,

відділ популяційних досліджень, завідувач відділом

доктор медичних наук, професор **ДЕНИСЮК Віталій Іванович,** Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, завідувач кафедри госпітальної терапії №2

Захист відбудеться « 09 » червня 2009 р. о 11.00 годині на засіданні

спеціалізованої вченої ради Д 35.600.05 у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України за адресою: 79000, м. Львів, вул. Січових Стрільців, 6.

Автореферат розісланий « 07 » травня 2009 р.

**Вчений секретар**

**спеціалізованої вченої ради**

**кандидат медичних наук, доцент Світлик Г. В.**

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

****

**Актуальність теми.** Ішемічна хвороба серця (ІХС) займає провідне місце серед причин захворюваності, смертності, тимчасової та стійкої втрати працездатності в Україні та у більшості економічно розвинутих країн світу (Гайдаєв Ю.О. і співавт., 2007; Коваленко В.М., 2008).

Кількість хворих із серцево-судинними захворюваннями в Україні у 2007 році становила понад 20 млн., з яких працездатного віку – близько 9 млн. (Коваленко В.М., Корнацький В.М., 2008; Дзяк Г.В., 2008; Коваленко В.М., 2009). Смертність від захворювань системи кровообігу в цілому і від ІХС, зокрема, в Україні перевищує середньоєвропейські показники (Амосова Е.Н., 2000; Нетяженко В.З., Гонтар А.М., 2007).

За даними ННЦ “Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска” АМН України, лише 15,3% населення не зазнають впливу факторів ризику розвитку ІХС. Наявність одного фактора спостерігається у 33,9% населення, двох – у 28,2%, трьох і більше – у 22,6% (Горбась І.М., 2008). Серед факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань особливої уваги заслуговують професійні шкідливості (Кияк Ю.Г. і співавт., 2002; 2003; Жуковський Я.З., 2004; Іпатова А.В. і співавт., 2005; Ермаков И.И., Чернышов В.А., 2006; Зербино Д.Д., Соломенчук Т.Н., 2006).

Відомо, що професійні шкідливості зумовлюють атиповий перебіг гострого інфаркту міокарда та НС, причини чого недостатньо з’ясовані (Жуковський Я.З., 2004).

Вплив ксенобіотиків є одним із основних факторів, здатних провокувати патологічний процес в артеріях і призводити до розвитку генералізованого стенозуючого артеріосклерозу (Зербіно Д.Д. і співавт., 2003; Куценко С.А., 2004; Соломенчук Т.М., 2007; Афанасьев В.В., 2009). Експериментально доведено, що ксенобіотики можуть прямо чи опосередковано пошкоджувати ендотелій, викликати його дисфункцію та спричиняти гіперкоагуляцію (Зербіно Д.Д. і співавт., 2003). Саме ці патогенетичні механізми, згідно сучасних уявлень, ініціюють патологічні зміни в артеріях і спричиняють розвиток ІХС (Кияк Ю.Г. і співавт., 2002).

З позиції фундаментальної та профілактичної кардіології значної уваги заслуговують патофізіологічні механізми виникнення ІХС в осіб, які зазнали шкідливого впливу ксенобіотиків (Кияк Ю.Г. і співавт., 2002; Жуковський Я.З , 2004; Соломенчук Т.М., 2007). Традиційні антиангінальні препарати не завжди належать до засобів адекватної патогенетичної терапії ІХС та профілактики серцево-судинних ускладнень. В останні роки застосовуються метаболічні препарати при лікуванні хворих на ІХС (Маколкин В.И., Осадчий К.К., 2003; Серкова В.К. и соавт., 2003; Маньковский Б.Н., Бачинская Н.Ю., 2005; Никула Т.Д., 2005; Чекман И.С. и соавт., 2005; Глушко Л.В., Чаплинська Н.В., 2006; Лишневская В.Ю., Волошин Н.А., 2008; Лишневская В.Ю., 2008; Мойбенко А.А. і співавт., 2008). Вони є перспективними і у випадках захворювань, спровокованих професійними шкідливостями.

Враховуючи необхідність з’ясування шкідливого впливу ксенобіотиків на розвиток НС та можливість застосування метаболічних середників при лікуванні цього контингенту пацієнтів, ми дослідили особливості перебігу НС, зміни в імунній системі, біохімічних показниках крові та варіабельності серцевого ритму, а також вплив метаболічного лікарського засобу корвітину у хворих, робота яких була пов’язана з професійними шкідливостями.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Тема дисертації затверджена Проблемною комісією з «кардіології і ревматології» МОЗ та АМН України і є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри сімейної медицини факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького “Вплив професійних шкідливостей на клінічний перебіг, систему імунітету, зсідання крові та фібриноліз у хворих з гост-рими формами ІХС працездатного віку” (державний реєстраційний № 0101U009230; 2006-2008 рр.), а здобувач є співвиконавцем НДР.

**Мета дослідження.** Підвищити ефективність лікування хворих на НС, робота яких пов’язана з професійними шкідливостями, на основі вивчення перекисного окислення ліпідів, антиоксидантного захисту, функції імунної та гемостазіологічної систем, обміну ліпідів і варіабельності серцевого ритму та застосування метаболічної терапії.

**Завдання дослідження**

1. Вивчити особливості перебігу НС у хворих, робота яких пов’язана з професійними шкідливостями.

2. З’ясувати особливості показників імунної та гемостазіологічної систем у хворих на НС, виробнича діяльність яких пов’язана з професійними шкідливостями.

3. Проаналізувати показники ліпідного спектру крові, перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту у пацієнтів з НС, які працюють у професійно-шкідливих умовах.

4. Дослідити варіабельність серцевого ритму у хворих на НС, робота яких пов’язана з професійними шкідливостями.

5. Дослідити вплив корвітину на імунологічну реактивність, ліпідний спектр крові, перекисне окислення ліпідів та антиоксидантний захист, показники системи гемостазу та варіабельність серцевого ритму у хворих на НС.

6. Проаналізувати клінічний ефект корвітину у складі комплексної терапії на перебіг НС у пацієнтів, робота яких пов’язана з професійними шкідливостями.

**Об’єкт дослідження**. Нестабільна стенокардія, шкідливі умови праці.

**Предмет дослідження.** Особливості перебігу НС під впливом професійних шкідливостей, зміни в імунній системі, біохімічних показниках крові, варіабельність серцевого ритму, результати лікування.

**Методи дослідження.** Клінічні (скарги, анамнез захворювання та життя, професійний маршрут, огляд, па0льпація, перкусія, аускультація); лабораторні (система гемостазу, імунна активність, ліпідний спектр, ПОЛ та антиоксидантний захист); функціональні (варіабельність серцевого ритму, ЕКГ, Ехо-КГ); статистичні показники, аналіз отриманих результатів.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Встановлено, що у пацієнтів з НС, робота яких пов’язана з професійними шкідливостями, імунологічні зміни супроводжуються депресією Т-клітинної ланки імунітету з розвитком дисбалансу у субпопуляції Т–лімфоцитів (переважне зниження рівня Т-супресорів), що призводить до підвищення ІРІ.

Вперше з’ясовано, що рівень В-лімфоцитів у пацієнтів з НС залежить від тривалості праці у професійно-шкідливих умовах: при стажі роботи до 10 років спостерігається достовірне підвищення рівня CD19+, а праця у професійно-шкідливих умовах понад 10 років призводить до пригнічення функції В-лімфоцитів.

Встановлено, що у хворих на НС, робота яких пов’язана з професійними шкідливостями, спостерігається порушення обміну ліпідів (підвищення рівня ЗХС, ХС ЛПНЩ, коефіцієнта атерогенності і зниження рівня ХС ЛПВЩ), активація перекисного окислення і пригнічення системи антиоксидантного захисту. Гіперкоагуляція більше виражена у пацієнтів з НС, які працювали у професійно-шкідливих умовах.

Виявлено, що у хворих на НС, робота яких не пов’язана з професійними шкідливостями, ступінь дисфункції ВНС – підвищення активності симпатичної та зниження парасимпатичної її ланок виражені менше, ніж у пацієнтів, робота яких пов’язана з професійними шкідливостями.

Доведено, що використання корвітину у комплексному лікуванні пацієнтів з НС пригнічує процеси перекисного окислення ліпідів, активує антиоксидантний захист, нормалізує імунну реактивність організму, покращує ліпідний спектр крові та гемостаз.

Вперше виявлено, що застосування корвітину при лікуванні хворих на НС, робота яких пов’язана з професійними шкідливостями, знижує активність симпатичної ланки та підвищує функцію парасимпатичного відділу ВНС, усуває симпато-парасимпатичний дисбаланс.

Вперше доведено, що застосування корвітину при комплексному лікуванні пацієнтів з НС, робота яких пов’язана з професійними шкідливостями, покращує клінічний перебіг захворювання, дозволяє зменшити добову дозу нітратів. Лікувальний ефект корвітину більше виражений у хворих, робота яких не пов’язана з професійними шкідливостями, що необхідно враховувати при лікуванні пацієнтів, які працюють у професійно-шкідливих умовах. Доза корвітину в останніх повинна бути більшою, а комплексне лікування – тривалішим.

**Практичне значення одержаних результатів.** Обгрунтована необхідність диференційованого комплексного призначення корвітину при лікуванні хворих на НС, особливо пацієнтів, робота яких пов’язана з професійними шкідливостями.

Розроблений метод застосування корвітину покращує перебіг та прогноз захворювання, позитивно впливає на показники варіабельності серцевого ритму, ліпідний спектр крові та систему ПОЛ-АОЗ, сприяє нормалізації функції імунної та гемостазіологічної систем.

Доведено необхідність детального вивчення факторів ризику, включаючи умови праці, наявність контакту з професійними шкідливостями при атиповому малосимптомному перебігу НС у хворих, робота яких пов’язана з професійними шкідливостями, що сприятиме своєчасній діагностиці та ефективнішому лікуванню цього контингенту хворих.

**Впровадження результатів дослідження в практику**. За результатами дослідження оформлено інформаційний лист “Ефективність використання препарату “корвітин” у хворих на нестабільну стенокардію, робота яких пов’язана з впливом шкідливих факторів на виробництві”.

Результати дисертаційної роботи використовуються в навчальному процесі на кафедрах терапевтичного профілю Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб і сестринської справи, внутрішньої медицини № 2), кафедри поліклінічної підготовки та сімейної медицини Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, кафедри кардіології, реабілітації, ЛФК та спортивної медицини Буковинського державного медичного університету.

Отримані результати впроваджені у лікувальну роботу кардіологічного відділення Львівської комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги, Львівського обласного державного клінічного лікувально-діагностичного кардіологічного центру, у відділенні реанімації та інтенсивної терапії ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої» АМН України, на кафедрах внутрішньої медицини № 4 на базі Луганської міської багатопрофільної лікарні № 1 та № 5, внутрішньої медицини № 3 Вінницького національного медичного університету, в кардіологічному та інфарктному відділеннях 8-ї міської клінічної лікарні м. Львова, кардіологічному відділенні Луцької обласної та міської клінічної лікарень, терапевтичному відділенні Центральної міської лікарні м. Ужгорода, обласному клінічному кардіологічному диспансері м. Чернівці, Іваничівській центральній районній лікарні Волинської області, на кафедрі терапії та сімейної медицини ФПДО, базою якої є Відділкова клінічна лікарня станції Ужгород.

**Особистий внесок здобувача.** Автор самостійно виконала розробку основних теоретичних та практичних положень дисертації, провела патентно-інформаційний пошук з обґрунтуванням актуальності теми наукової роботи, визначила мету і завдання дослідження, здійснила відбір хворих і сформувала групи спостереження, особисто виконала клінічні обстеження хворих. Дисертантом проведено науковий аналіз результатів дослідження, розроблено та обґрунтовано методи лікування. Самостійно виконано дослідження варіабельності серцевого ритму, написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки та практичні рекомендації, проведено статистичний аналіз результатів дослідження, здійснена підготовка матеріалів до друку. В публікаціях у співавторстві здобувачеві належить провідна роль, ідеї співавторів не використовувалися.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення та результати дисертаційної роботи були представлені на 67-ій студентській науковій конференції з участю молодих вчених “Досягнення сучасної медицини” (Львів, 2006); ХІІІ міжнародній виставці-ярмарку “ГалМЕД: Здоров’я та довголіття – 2007” (Львів, 2007); науково-практичній конференції-виставці з міжнародною участю “Здоров’я та довголіття – 2007. Фітотерапія як природній фактор оздоровлення” (Луцьк, 2007); І медичній міжфаховій науково-практичній конференції з міжнародною участю “Актуальні питання внутрішньої медицини: міжфахова інтеґрація” (Львів, 2008); ІІІ регіональній науково-практичній конференції з проблем сімейної медицини “Сімейній медицині – 20 років: стан і перспективи” (Львів, 2008). Результати досліджень та основні положення дисертації заслухані на міжкафедральному засіданні кафедри сімейної медицини факультету післядипломної освіти лікарів і кафедри клінічної фармації, фармакотерапії та медичної стандартизації фармацевтичного факультету Львівського Національного медичного університету імені Данила Галицького (2008).

**Публікації**. За матеріалами дисертації опубліковано 10 праць, із них 5 статей у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, 2 одноосібні, 4 тез у матеріалах конгресів, з’їздів і конференцій, видано інформаційний лист.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація викладена на 194 сторінках друкованого тексту, з яких 132 сторінки займає основний зміст, і складається із вступу, огляду літератури, 7 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, додатків і списку використаних джерел, з них 226 кирилицею і 88 латиницею. Текст ілюстрований 33 таблицями та 34 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріал і методи дослідження.** Робота базується на результатах комплексного обстеження 136 хворих на НС, які перебували на стаціонарному лікуванні у кардіологічному відділенні Львівської комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги. У 71 пацієнта робота була пов’язана з професійними шкідливостями, 65 працювали в умовах без професійних шкідливостей (група порівняння). До групи контролю увійшли 25 практично здорових осіб, які не перебували на диспансерному спостереженні з приводу соматичної патології, не хворіли протягом останніх двох років гострими простуднимим захворюваннями. У них виключені гострі порушення коронарного кровообігу та клінічні прояви ІХС, лабораторні показники були в межах норми.

Діагноз НС встановлювали згідно рекомендацій Комітету експертів ВООЗ, що узгоджується з класифікацією ІХС, запропонованою експертами Українського наукового товариства кардіологів (2008), рекомендаціями Американської асоціації з вивченням серця (2007) та Європейського товариства кардіологів (2007). Проведено детальне вивчення професійних маршрутів пацієнтів. Середній вік хворих на НС, робота яких не пов’язана з професійними шкідливостями, становив 55,1±7,9, а тих, які працювали в умовах з професійними шкідливостями – 53,4±8,9 років. Стаж роботи хворих в умовах з професійними шкідливостями становив: до 5 років – 6 (8,5%) пацієнтів; від 5 до 10 – 28 (39,4%); більше 10 років – 37 (52,1%).

При аналізі професійних маршрутів встановлено, що 23 (32,5%) пацієнти з НС працювали водіями вантажного або пасажирського автотранспорту; 27 (38,0%) – на роботах, пов’язаних із хімічними речовинами (маляри, працівники лакофарбового заводу, столяри); 10 (14,0%) займались обробкою металів (токарі, шліфувальники); 11 (15,5%) виконували газозварювальні роботи.

В процесі обстеження встановлено атиповість перебігу НС у пацієнтів, робота яких пов’язана з професійними шкідливостями. Типовий загрудинний біль спостерігався лише у 32,4% пацієнтів, тоді як 75,4% хворих, умови праці яких не пов’язані з професійними шкідливостями, скаржилися на гострий загрудинний біль. В той же час біль у стані спокою в пацієнтів, які працювали в умовах з професійними шкідливостями, зустрічався вдвічі частіше, ніж у хворих, які не мали контакту з професійними шкідливостями. Колючий біль в грудній клітці у 3,2 разу частіше спостерігався у пацієнтів, які мали контакт з ксенобіотиками. Звертає на себе увагу частота болю в епігастральній ділянці – у 14,1% хворих, які працювали в умовах з професійними шкідливостями, і у 3,1% пацієнтів, які не контактували з ксенобіотиками. У пацієнтів, які мали контакт із ксенобіотиками, біль в епігастрії часто (у 22,5 % випадків) супроводжувався диспептичними явищами. При відсутності контакту з ксенобіотиками, диспептичні явища спостерігали у 6,2 % пацієнтів. Збільшення печінки частіше (у 2,5 разу) спостерігалося у пацієнтів з НС, робота яких пов’язана з професійними шкідливостями (табл. 1).

У групі хворих, робота яких пов’язана з професійними шкідливостями, ожиріння виявлено у 10 (14,1%) пацієнтів, гіподинамію – у 26 (36,6%), нервово-психічні перенавантаження – у 67 (94,4%), гіпертонічну хворобу – у 58 (81,7%), обтяжений спадковий анамнез – у 48 (67,6 %), куріння – у 68 (95,8%).

Статистичну обробку матеріалу проводили на персональному комп’ютері за допомогою програми Statistica 5.5, методом варіаційного статистичного аналізу з визначенням t-критерію Стьюдента. Дані приведені у вигляді середніх значень і стандартної похибки середніх величин (M±m). Показники вважали достовірними при p<0,05.

*Таблиця 1*

**Скарги і симптоми захворювання пацієнтів з НС**

**у залежності від умов праці**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Скарги і симптоми | Хворі, робота яких пов’язана з  професійними шкідливотями  (n = 71) | | Хворі, робота яких  не пов’язана з  професійними шкідливостями  (n = 65) | |
| абс. | % | абс. | % |
| Гострий загрудинний біль | 23 | 32,4 | 49 | 75,4 |
| Біль у стані спокою | 17 | 23,9 | 8 | 12,3 |
| Біль у грудній клітці | 21 | 29,6 | 6 | 9,2 |
| Біль в епігастрії | 10 | 14,1 | 2 | 3,1 |
| Диспептичні явища | 16 | 22,5 | 4 | 6,2 |
| Задишка | 25 | 35,2 | 23 | 35,4 |
| Хрипи в легенях | 18 | 25,3 | 14 | 21,5 |
| Збільшення печінки | 11 | 15,5 | 4 | 6,2 |

**Результати дослідження та їх обговорення.** Хворі з НС були поділені на групи в залежності від наявності професійно-шкідливої праці та підгрупи, згідно проведеного методу лікування. Одна з підгруп приймала загальноприйняту терапію, відповідно із стандартами лікування хворих на НС (нітрати, ББ, АКК, антикоагулянти, інгібітори АПФ, статини), друга, крім стандартного (базисного) лікування, отримувала внутрішньовенно метаболічний препарат корвітин у дозі 0,5 г, розчинений у 50 мл фізіологічного розчину, двічі на добу з інтервалом 12 годин протягом 5 днів. ***Показники імунної системи.*** При імунологічних дослідженнях у хворих на НС, робота яких пов’язана з професійними шкідливостями, виявлено зміни як клітинної так і гуморальної ланок імунітету. У них до лікування спостерігалася лімфопенія (р<0,001), показники Т-лімфоцитів (CD3+) були зниженими на 42,1% (р<0,001) у порівнянні з даними у практично здорових осіб; відмічено підвищення рівня Т-хелперів (CD4+) на 7,2% (p>0,05) і достовірне зниження Т-супресорів (CD8+) – на 28,7% (р<0,01). Достовірне зниження рівня Т-супресорів при відсутності суттєвих змін рівня Т-хелперів призвело до підвищення імунорегуляторного індексу на 36,9% (р<0,001), що вказує на наявність алергічного та автоімунного компонентів. Середній рівень В-лімфоцитів у хворих на НС, робота яких пов’язана з професійними шкідливостями, до лікування був підвищеним, у порівнянні з показниками здорових осіб, на 11,3%, проте виявлені зміни були статистично недостовірними (р>0,05). При дослідженні показників CD19+ в залежності від стажу праці пацієнтів в умовах з професійними шкідливостями втановлено: при стажі роботи до 10 років рівень В-лімфоцитів перевищував показники практично здорових осіб на 32,0% (р<0,01), а при стажі понад 10 років був зниженим на 27,8% (р<0,05). Отже, під впливом ксенобіотиків на організм хворих менше 10 років спостерігається активація В-лімфоцитів, а при тривалості роботи в умовах з професійними шкідливостями понад 10 років виявлено виснаження В-лімфоцитів в результаті попереднього посилення їх функції. При поступленні в стаціонар встановлено достовірне підвищення рівня Ig А на 55,2% (р<0,001) та Ig G – на 34,3% (р<0,01). Щодо рівня Ig М, то достовірних змін не виявлено. Рівень NK-клітин (CD16+) перед лікування був підвищеним, у порівнянні з показниками здорових осіб, на 37,3% (p<0,001), рівень ЦІК підвищений з високим ступенем достовірності (на 45,1%; р<0,001).

Отже, у хворих на НС, робота яких пов’язана з професійними шкідливостями, встановлено, що імунна реактивність характеризується розбалансованістю та автоагресивністю, що, очевидно, є патогенетичним фактором виникнення та особливістю перебігу НС.

Проведене лікування позитивно вплинуло на динаміку імунних показників в обох групах хворих, проте достовірні зміни виявлено лише у групі пацієнтів, які отримували комплексну терапію з використанням корвітину. Основний вплив препарату проявився у значному посиленні супресорних регуляторних механізмів: рості вмісту Т-супресорів (CD8+), корекції імунорегуляторного індексу (CD4+/CD8+), зниженні рівня Ig G. Рівень Ig М суттєво не змінився.

Показники СD19+ після лікування в обох групах хворих наблизилися до контрольних величин. Заслуговує уваги той факт, що у пацієнтів, поділених на підгрупи за тривалістю стажу роботи, пов’язаної з професійними шкідливостями, після комплексного лікування з використанням корвітину в обох підгрупах відмічено тенденцію до нормалізації рівня В-лімфоцитів. При підвищенні показників СD19+, виявлених до лікування, після лікування спостерігалося їх достовірне зниження, а при зниженні показників СD19+ перед лікуванням, після комплексного лікування з використанням корвітину спостерігалося достовірне їх підвищення. Тобто, використання корвітину сприяє нормалізації показників В-лімфоцитів, незалежно від їх вихідного (до лікування) рівня.

У хворих на НС, робота яких пов’язана з професійними шкідливостями, після комплексного лікування встановлено достовірне зменшення кілерної активності імунної системи, про що свідчить зниження рівня NК-клітин (СD16+) на 36,2% (р<0,001) у порівнянні з даними до лікування. Після базисної терапії зниження рівня NK-клітин становило 13,2% (p>0,05).

Застосування корвітину сприяло достовірному зниженню рівня ЦІК на 34,1% (р<0,001) у порівнянні з показниками до лікування. При базисній терапії зниження рівня ЦІК було статистично недостовірними (p>0,05). Після комплексної терапії відмічено зниження Ig A на 50,5% (р<0,001), а Ig G – на 27,8% (р<0,05). Спостерігалося також зниження рівня Ig A і G при базисній терапії, однак виявлені зміни були статистично недостовірними. Показники Ig M після лікування суттєво не змінилися в обох групах хворих.

У хворих, робота яких не пов’язана з професійними шкідливостями, підвищений рівень В-лімфоцитів перед лікуванням в обох підгрупах (p>0,05). Рівень CD16+ до лікування перевищував показники практично здорових осіб на 29,4%; ЦІК – на 34,8% (р<0,01) відповідно і був нижче показників у пацієнтів, які працювали в умовах з професійними шкідливостями. Рівень Ig A у них перед лікуванням був підвищеним на 38,7% (р<0,05), Ig G – на 30,9% (р<0,05) у порівнянні з показниками здорових осіб, і нижчим від показників хворих на НС, які працювали в умовах з професійними шкідливостями. Підвищення рівня Ig M в обох групах хворих було статистично недостовірним.

Після лікування рівень лімфоцитів у хворих, робота яких не пов’язана з професійними шкідливостями, був підвищеним, у порівнянні з показниками до лікування, на 15,5% (p>0,05) при базисній терапії і на 35,8% (p<0,001) – при комплексному лікуванні з використанням корвітину.

Рівень Т-лімфоцитів (СD3+) після лікування у пацієнтів, які не контактували з професійними шкідливостями, перевищив показники до лікування на 27,7% (р<0,05) після базисної терапії і на 34,5% (p<0,001) – при застосуванні корвітину. Показник Т-супресорів (CD8+) у цієї групи хворих підвищився на 15,8% (p<0,05) після базисної терапії та на 26,5% (p<0,01) – після застосування корвітину. Рівень Т-хелперів (CD4+) в обох групах хворих після лікування знизився, проте отримані результати були недостовірними. У хворих з НС, робота яких не пов’язана з професійними шкідливостями, спостерігалося зниження імунорегуляторного індексу (CD4+/CD8+) на 23,8% (p>0,05) при базисній терапії і на 39,1% (p<0,001) – при комплексному лікуванні з використанням корвітину.

Після базисної терапії у хворих на НС, робота яких не пов’язана з професійними шкідливостями, спостерігалося зниження рівня В-лімфоцитів (CD19+) на 10,5% (p>0,05), а після комплексного лікування - на 13,9% (p<0,05). Рівень NК-клітин (СD16+) після базисної терапії знизився на 16,5% (p>0,05) у порівнянні з показником до лікування, а після комплексного лікування – на 28,9% (p<0,01). Показники ЦІК у хворих, які не мали контакту з професійними шкідливостями, знизилися на 21,1% (p>0,05) після базисної терапії і на 33,1% (р<0,001) – після комплексного лікування.

У хворих на НС, робота яких не пов’язана з професійними шкідливостями, при базисній терапії рівень Ig A знизився на 9,7% (p>0,05), Ig G - на 18,3% (p<0,05). При застосуванні корвітину – на 40,6% (p<0,001) і 30,2% (p<0,01) відповідно. Показники Ig M суттєво не змінилися в обох групах пацієнтів.

Таким чином, у пацієнтів з НС, робота яких пов’язана з професійними шкідливостями, імунологічні зміни проявилися депресією Т-клітинної ланки імунітету з розвитком дисбалансу субпопуляцій Т–лімфоцитів (переважне зниження рівня Т-супресорів), що призвело до підвищення ІРІ. У хворих на НС, робота яких не пов’язана з професійними шкідливостями, в імунній системі відмічено аналогічні зміни, проте менше виражені.

Зміни рівня В-лімфоцитів у пацієнтів з НС залежать від тривалості стажу роботи у професійно-шкідливих умовах. При тривалості стажу до 10 років спостерігається підвищення рівня CD19+, при стажі понад 10 років – зниження.

Застосування корвітину при комплексному лікуванні хворих на НС, робота яких пов’язана з професійними шкідливостями, сприяє нормалізації вмісту Т- і В-лімфоцитів, посилює супресорні регуляторні механізми (зростання вмісту CD8+, зниження співвідношення CD4+/CD8+), пригнічує гуморальну ланку імунітету, сприяє усуненню розбалансованості та автоагресії імунного гомеостазу.

***Система зсідання крові.*** У хворих на НС, робота яких пов’язана з професійними шкідливостями, при поступленні в стаціонар виявлено підвищення кількості тромбоцитів, посилення їх агрегаційної та зниження дезагрегаційної активності. Рівень тромбоцитів у пацієнтів з НС, робота яких пов’язана з професійними шкідливостями, при поступленні в стаціонар перевищував показники здорових осіб на 20,6% (p<0,01). Підвищення індексу агрегаційної активності (ІАТ) відбулося на 43,2% (p<0,001), а зниження індексу дезагрегації тромбоцитів – на 35,3% (p<0,01). Доказом підвищення активності коагуляційного гемостазу при НС було підвищення рівня фібриногену на 36,0% (p<0,001).

При поступленні в стаціонар у хворих на НС, які працювали в умовах з професійними шкідливостями, зниження антитромбіну ІІІ становило 25,1% (p<0,05), індексу інактивації тромбопластину і тромбіну (ІІТ) – на 26,4%. Перед лікуванням відмічено зниження спонтанного фібринолізу (СФ) на 39,5% (p<0,01) у порівнянні з показниками здорових осіб.

Після базисної терапії рівень тромбоцитів у хворих на НС, робота яких пов’язана з професійними шкідливостями, знизився на 11,4 % (p>0,05), при комплексному лікуванні – на 20,1% (p<0,05) у порівнянні з даними до лікування; ІАТ знизився на 17,1% (p>0,05) після базисної терапії і на 22,8% (p<0,05) – після комплексного лікування. ІДТ підвищився після базисної терапії на 8,8% (p>0,05), після використання корвітину – на 30,7% (p<0,05). Спостерігалося зниження рівня МА на 12,2% (p>0,05) після базисної терапії і на 14,7% (p<0,05) - після застосування корвітину. Після базисної терапії рівень фібриногену знизився, у порівнянні з показниками до лікування, на 14,1% (р>0,05) і на 22,4% (р<0,01) - після застосування корвітину. Зниження ретракції кров’яного згустка (РКЗ) становило 9,9% (р>0,05) у хворих, яким проводили базисну терапію, і 12,9% (р<0,05) – після комплексного лікування. Підвищення рівня АТ ІІІ становило 12,0% (р>0,05) при базисній терапії і 23,4% (p<0,001) - після комплексного лікування. Час зниження тромбопластин – тромбінової активності до 50% МА знизився на 12,6% (p>0,05) при базисній терапії і на 17,8% (р<0,05) – після застосування корвітину. Показники СФ підвищилися на 16,3% (р>0,05) після базисної терапії і на 29,6 % (р<0,01) – після комплексного лікування з використанням корвітину. Рівень ІІТ підвищився на 9,1% (p>0,05) після базисної терапії і на 22,2% (р<0,05) після комплексного лікування.

Таким чином, покращання показників зсідання крові у хворих на НС, робота яких пов’язана з професійними шкідливостями, виявлено в обох підгрупах, проте достовірні зміни спостерігалися у пацієнтів, які отримували корвітин.

У хворих на НС, робота яких не пов’язана з професійними шкідливостями, при поступленні в стаціонар рівень тромбоцитів був підвищеним на 14,4% (р<0,05), ІАТ на 29,4% перевищував показники здорових осіб. Зниження рівня ІДТ перед лікуванням становило 26,1% (p<0,05), підвищення рівня МА на 13,9% (р<0,05) у порівнянні з показниками здорових осіб. У пацієнтів з НС, які не мали контакту з професійними шкідливостями, до лікування рівень фібриногену був підвищеним на 24,3% (p<0,05) у порівнянні з показниками здорових осіб, виявлено зниження рівня АТ ІІІ на 18,5% (р<0,05) і рівня СФ - на 27,2% (p<0,05) у порівнянні з контролем.

Після лікування рівень тромбоцитів у хворих на НС, робота яких не пов’язана з професійними шкідливостями, після базисної терапії знизився на 7,1% (p>0,05), при використанні корвітину – на 14,1% (p<0,01); ІАТ – знизився на 10,4% (p>0,05) при базисній терапії і на 25,1% (p<0,05) після комплексного лікування; ІДТ підвищився на 13,2% (p>0,05) після базисної терапії і на 31,0% (p<0,01) – після застосування корвітину. Зниження рівня МА у цієї групи хворих становило 10,5% (p>0,05) після базисної терапії та 15,8% (p<0,05) – при використанні корвітину, фібриногену – на 10,0% (р>0,05) після базисної терапії і на 24,4 % (р<0,01) – після лікування з використанням корвітину. Показники СФ у цієї групи хворих підвищилися на 11,8% (p>0,05) після базисної терапії та на 27,6% (p<0,05) – після застосування корвітину, ІІТ – підвищився на 12,0% (p>0,05) після базисної терапії і на 20,0% (р<0,01) - після комплексного лікування. Підвищення рівня АТ ІІІ становило 8,4% (p>0,05) при базисній терапії і 17,8% (p<0,01) – після комплексного лікування.

Таким чином, активація процесів зсідання крові при НС більше виражена у хворих, робота яких пов’язана з професійними шкідливостями. Після лікування пригнічення коагулянтної активності та підвищення антикоагулянтних і фібринолітичних властивостей достовірними були у хворих, які приймали комплексну терапію з використанням корвітину. При цьому зміна показників була більше виражена у пацієнтів, які не працювали в умовах з професійними шкідливостями.

***Ліпідний спектр крові.*** При дослідженні показників ліпідного спектру крові у хворих на НС, робота яких пов’язана з професійними шкідливостями, перед лікуванням виявлено підвищення, у порівнянні з показниками здорових осіб, рівня ЗХС на 30,4% (p<0,01); ХС ЛПНЩ – на 32,0% (p<0,05), зниження показників ХС ЛПВЩ – на 34,9% (p<0,01) і збільшення коефіцієнта атерогенності (КА) – на 62,3% (p<0,001).

Після базисної терапії рівень ЗХС знизився на 10,0% (р>0,05), ХС ЛПНЩ - на 19,4 % (р>0,05), КА – на 24,3 % (р>0,05), показник ХС ЛПВЩ підвищився на 12,8 % (р>0,05) у порівнянні з вихідними (до лікування) показниками. Після комплексного лікування з використанням метаболічного препарату корвітину рівень ЗХС у пацієнтів з НС, які працювали в умовах з професійними шкідливостями, знизився на 25,5% (p<0,05), ХС ЛПНЩ – на 25,3 % (р<0,05), КА – на 40,8% (р<0,001), вміст антиатерогенного фактора (ХС ЛПВЩ) підвищився – на 28,9% (р<0,05).

Таким чином, в обох підгрупах хворих на НС, робота яких пов’язана з професійними шкідливостями, перед лікуванням виявлено достовірне підвищення показників ЗХС, ХС ЛПНЩ і коефіцієнта атерогенності при статистично підтвердженому зниженні рівня антиатерогенного фактора – ХС ЛПВЩ. Після обох методів проведеної терапії відмічено тенденцію до нормалізації ліпідного спектру крові, проте статистично достовірні зміни спостерігалися після комплексного лікування з використанням корвітину.

У пацієнтів з НС, робота яких не пов’язана з професійними шкідливостями, при поступленні в стаціонар виявлено підвищення рівня ЗХС на 26,8% (р<0,05) у порівнянні з показниками здорових осіб; ХС ЛПНЩ - на 26,2% (p<0,05); КА – на 55,7% (p<0,001). Зниження рівня ХС ЛПВЩ перед лікуванням становило 27,8% (p<0,05) у порівнянні з контрольними показниками.

Після базисної терапії у хворих на НС, робота яких не пов’язана з професійними шкідливостями, спостерігалося зниження ЗХС на 16,1% (р>0,05) у порівнянні з показниками до лікування; ХС ЛПНЩ – на 21,0% (р>0,05). Підвищення рівня ХС ЛПВЩ після загальноприйнятого лікування становило 15,0% (р>0,05); зниження КА – 34,6%. При комплексній терапії з використанням корвітину у хворих, робота яких не пов’язана з професійними шкідливостями, спостерігалося зниження рівня ЗХС на 25,7% (р<0,05), у порівнянні з показниками до лікування; ХС ЛПНЩ – на 25,0% (р<0,05); КА - на 50,8% (р<0,001). Підвищення рівня ХС ЛПВЩ становило 27,4% (р<0,05).

Отже, у хворих на НС, робота яких пов’язана з професійними шкідливостями, негативні зміни ліпідного спектру крові (підвищення рівня ЗХС, ХС ЛПНЩ, КА і зниження показників ХС ЛПВЩ) виражені більше, ніж у пацієнтів, які не мали контакту з професійними шкідливостями.

***Показники системи ПОЛ-АОЗ.*** У хворих на НС, робота яких пов’язана з професійними шкідливостями, при поступленні в стаціонар спостерігалася виражена інтенсифікація процесів ПОЛ, про що свідчило підвищення рівня МДА на 32,4% (р<0,001) на фоні зниження антиоксидантного захисту (АОЗ), що підтверджено підвищенням активності каталази на 37,5% (p<0,01) і зниженням рівня СОД на 41,2% (p<0,001) у порівнянні з показниками здорових осіб.

Після базисної терапії рівень МДА знизився на 12,0% (p>0,05%), каталази – на 20,3% (p>0,05), показник СОД підвищився на 16,4% (>0,05) у порівнянні з показниками до лікування. Застосування комплексної терапії з використанням корвітину сприяло зниженню МДА на 21,5% (p<0,05), каталази – на 31,6% (p<0,05) і підвищенню СОД – на 35,1 % (p<0,01).

Таким чином, у хворих на НС, робота яких пов’язана з професійними шкідливостями, при поступленні в стаціонар виявлено достовірну інтенсифікацію ПОЛ і зниження антиоксидантної активності організму. В обох підгрупах хворих після лікування відмічено зниження показників перекисного окислення ліпідів і підвищення активності антиоксидантного захисту, проте достовірні зміни показників спостерігалися при комплексному лікуванні з використанням корвітину.

У хворих на НС, робота яких не пов’язана з професійними шкідливостями, при поступленні в стаціонар рівень МДА перевищував показники здорових осіб на 25,0% (p<0,01). Рівень СОД у цій групі хворих перед лікуванням був нижчим від показників здорових осіб на 30,1% (р<0,05), а рівень каталази підвищеним на 30,5%.

Після базисної терапії рівень МДА знизився у хворих на НС, робота яких не пов’язана з професійними шкідливостями, на 12,8% (p>0,05) у порівнянні з показниками до лікування; показник СОД підвищився на 10,8%; рівень каталази – на 13,8% (p>0,05). Підвищення СОД після базисної терапії становило 13,5% (p>0,05) у порівнянні з показниками до лікування.

При комплексному лікуванні з використанням корвітину у хворих, робота яких не пов’язана з професійними шкідливостями, спостерігалося зниження МДА на 22,0% (p<0,01) у порівнянні з показниками перед лікуванням; рівня каталази – на 28,4% (p<0,05). Підвищення рівня СОД становило 28,8% (p<0,05).

Таким чином, у хворих на НС, робота яких пов’язана з професійними шкідливостями, активація перекисного окислення ліпідів і пригнічення системи антиоксидантного захисту виражені значно більше, ніж у пацієнтів, які не мали контакту з професійними шкідливостями, що можна пояснити несприятливим впливом ксенобіотиків на організм людини.

Позитивний вплив комплексного лікування хворих на НС з використанням корвітину на стан системи ПОЛ-АОЗ (гальмування процесів перекисного окислення ліпідів, активація антиоксидантної системи) більше виражений у пацієнтів, які не мали контакту з професійними шкідливостями.

Достовірність отриманих результатів підтверджує властивість корвітину сприяти нормалізації метаболічних процесів у хворих на НС, що особливо важливо для пацієнтів, робота яких пов’язана з професійними шкідливостями.

***Варіабельність серцевого ритму.*** До лікування у хворих, робота яких пов’язана з професійними шкідливостями, встановлено виражене підвищення тонусу симпатичної ланки вегетативної нервової системи (ВНС), що проявлялося зниженням рівня SDNN на 35,1% (p<0,01), RMSSD - на 30,1% (p<0,05), pNN50% - на 38,6% (p<0,01), HF – на 26,8% (p<0,001); підвищенням LF – на 20,0% (р<0,001) і відношення LF/HF – на 41,0% (р<0,001).

Після базисної терапії спостерігалося підвищення рівня SDNN на 23,9% (р>0,05); RMSSD – на 17,4% (p>0,05); pNN50% - на 19,0% (р>0,05); HF – на 14,1% (p>0,05) і зниження, у порівнянні з показниками до лікування, LF - нa 11,0% (p>0,05); LF/HF – на 20,3% (p>0,05).

Після комплексного лікування з використанням корвітину, у хворих на НС, робота яких пов’язана з професійними шкідливостями, виявлено підвищення рівня SDNN на 29,4 % (р<0,01); RMSSD – на 24,5% (p<0,05); pNN50% - на 19,0% (р<0,05); HF – на 21,1% (p<0,01) і зниження, у порівнянні з показниками до лікування, LF – на 16,0% (p<0,01); LF/HF – на 33,6% (p<0,01).

Отже, у пацієнтів з НС, робота яких пов’язана з професійними шкідливостями, виявлено підвищення активності симпатичної та пригнічення парасимпатичної ланки ВНС.

Після проведеного лікування в обох групах хворих відмічено зниження симпатичної та підвищення парасимпатичної активності ВНС у порівнянні з показниками до лікування, однак достовірність виявлених змін спостерігалася при комплексній терапії з використанням корвітину.

У пацієнтів з НС, робота яких не пов’язана з професійними шкідливостями, до лікування спостерігалося зниження показників SDNN на 29,2% (p<0,05); RMSSD – на 28,6% (p<0,05); pNN50% – на 32,7% (p<0,05); HF – на 27,8% (р<0,01); підвищення LF на 16,2% (p<0,01) і відношення LF/HF – на 39,8% (p<0,01).

Після базисної терапії рівень SDNN у цій групі хворих підвищився на 22,9% (р>0,05) у порівнянні з показниками до лікування; RMSSD - на 28,6% (р>0,05); pNN50% - на 20,9% (р>0,05); HF - на 14,1% (p>0,05). Рівень LF після загально-прийнятого лікування знизився на 11,0% (p>0,05) у порівнянні з показниками до лікування; співвідношення LF/HF – на 21,1% (p>0,05).

При комплексному лікуванні з використанням корвітину у хворих на НС, робота яких не пов’язана з професійними шкідливостями, спостерігалося підвищення рівня SDNN на 28,3% (р<0,01) у порівнянні з показниками до лікування; RMSSD – на 28,0% (p<0,05); pNN50% - на 32,7%; HF – на 26,6% (p<0,01).

Таким чином, у хворих на НС, робота яких не пов’язана з професійними шкідливостями, ступінь дисфункції ВНС - підвищення активності симпатичної та зниження парасимпатичної її ланок виражені менше, ніж у пацієнтів, робота яких пов’язана з професійними шкідливостями. Нормалізація функції ВНС в результаті лікування у хворих на НС наступає швидше при комплексній терапії з використанням корвітину у пацієнтів, робота яких не пов’язана з професійними шкідливостями.

Використання корвітину у комплексному лікуванні пацієнтів з НС, робота яких пов’язана з професійними шкідливостями, сприяє достовірному зниженню активності симпатичного та підвищенню парасимпатичного відділів ВНС (р<0,01). У хворих, які отримували базисну терапію, також відмічено позитивну динаміку показників ВСР, проте виявлені зміни були статистично недостовірними (р>0,05).

***Клінічні результати лікування*** свідчать про те, що у хворих на НС, робота яких пов’язана з професійними шкідливостями, перебіг НС характеризувався малосимптомним початком і відсутністю класичного больового синдрому, на що вказують і інші автори (Жуковський Я.З., 2004).

Після проведеного лікування встановлено, що комплексна терапія з використанням корвітину є ефективнішою, ніж базисна. Зокрема, кількість приступів стенокардії через тиждень після комплексного лікування зменшилася на 24,8% (р>0,05), а через 14 днів – на 53,7% (р<0,001). Добову дозу нітросорбіду після 7 днів лікування вдалося знизити на 20,6% (р>0,05), а через 14 днів - на 53,7% (р<0,001). Після базисної терапії кількість ангінозних приступів зменшилася на 16,9% (р>0,05) через 7 днів і на 37,1% (р<0,05) після 2 тижнів лікування. Дозу нітратів зменшили на 14,3% (р>0,05) через тиждень і на 31,4% (р<0,05) - на 14 день лікування. Тобто, при базисній терапії кількість приступів стенокардії та величина дози нітросорбіду достовірно зменшилися лише після двох тижнів лікування.

Вплив корвітину на показники артеріального тиску вивчали на 7 і 14 день лікування. Рівні САТ і ДАТ перед лікуванням були підвищеними в обох групах пацієнтів. Після лікування у групі хворих, які приймали корвітин, на 7 день лікування САТ знизився на 12,6 % (р<0,05), на 14-й – на 15,3% (р<0,01); при базисній терапії на 7,1 % (р>0,05) через тиждень і на 9,7 % (р>0,05) – через 14 днів лікування.

Рівень ДАТ у хворих, які приймали комплексну терапію, знизився на 15,1% (p<0,05) через 7 днів і на 27,6% (р<0,001) після 14 днів лікування; при базисній терапії ДАТ знизився на 10,1% (р>0,05) на 7 день і на 13,1% (р>0,05) через 2 тижні лікування.

Отже, у хворих, робота яких пов’язана з професійними шкідливостями, комплексна терапія з використанням корвітину достовірно швидше усуває ангінозний біль, зменшує потребу в нітратах і нормалізує рівень артеріального тиску.

Після комплексної терапії з використанням корвітину кількість приступів стенокардії протягом тижня у пацієнтів, робота яких не пов’язана з професійними шкідливостями, зменшилася на 49,2% (р<0,01) через тиждень і на 79,6 % (р<0,001) - через 14 днів. Добову дозу нітросорбіду було знижено на 41,5% (р<0,01) через 7 днів і на 49,4 % (р<0,001) - через 2 тижні.

Після базисної терапії кількість ангінозних приступів зменшилася на 16,0 % (р>0,05) через 7 днів і на 32,6% (р<0,05) - після 2-х тижнів лікування, що дозволило зменшити добову дозу нітросорбіду на 16,1% (р>0,05) через тиждень і на 30,4% (р<0,05) - через 14 днів лікування.

Рівні САТ і ДАТ при поступленні були підвищеними в обох підгрупах хворих. Після комплексної терапії з використанням корвітину у пацієнтів з НС, робота яких не пов’язана з професійними шкідливостями, на 7 день лікування САТ знизився на 13,2 % (р<0,05), на 14 день – на 17,0% (р<0,01); після базисної терапії – на 4,4 % (р>0,05) через тиждень і на 10,0% (р>0,05) - через 14 днів лікування.

Рівень ДАТ після комплексної терапії з використанням корвітину у хворих, робота яких не пов’язана з професійними шкідливостями, знизився на 14,5% (р<0,05) через 7 днів і 19,5% (р<0,01) через 14 днів після лікування. Після базисної терапії показники ДАТ знизилися на 8,1% (р>0,05) на 7 день і на 11,6% (р>0,05) - через 2 тижні лікування.

Отже, комплексна терапія з використанням корвітину у хворих на НС, робота яких пов’язана з професійними шкідливостями, була менш ефективною, ніж у пацієнтів з НС, які не працювали в умовах з професійними шкідливостями.

ВИСНОВКИ

У дисертації представлено теоретичне узагальнення і практичне вирішення актуального завдання клінічної кардіології, яке полягає у з’яcуванні механізмів розвитку НС у хворих, робота яких пов’язана з професійними шкідливостями, і вдосконаленні їх комплексного лікування з використанням метаболічного лікарського засобу корвітину.

1. У хворих на НС, робота яких пов’язана з професійними шкідливостями, клінічна картина захворювання характеризується атиповим, малосимптомним перебігом, відсутністю характерного загрудинного болю і незначною кількістю приступів стенокардії у порівнянні з пацієнтами, які не працюють у професійно-шкідливих умовах.

2. У осіб, що піддаються впливу професійних шкідливостей, спостерігається депресія Т-клітинної ланки імунітету (зниження рівня T-лімфоцитів– на 42,9%) та активація гуморальної ланки імунітету (підвищення рівня Ig А на 55,2%; IgG - на 34,3%; ЦІК – на 45,1% при відсутності суттєвих змін показників Ig М), розбалансованість та автоагресивність імунного гомеостазу (достовірне зниження кількості Т-супресорів при відсутності суттєвих змін з боку Т-хелперів, що супроводжується достовірним підвищенням ІРІ та NK-клітин).

3. Рівень В-лімфоцитів у хворих на НС, які працюють у професійно-шкідливих умовах, залежить від стажу праці. При стажі до 10 років рівень CD19+ перевищує показники у практично здорових осіб (р<0,01), а при тривалості праці понад 10 років рівень CD19+ знижується (p<0,01), правдоподібно, під дією тривалого впливу ксенобіотиків.

4. У пацієнтів з НС виникає активація коагуляційної та пригнічення антикоагулянтної та фібринолітичної активності крові. У хворих на НС, які працюють у професійно-шкідливих умовах, ці зміни більше виражені, ніж у осіб, робота яких не пов’язана з професійними шкідливостями.

5. У пацієнтів з НС, робота яких пов’язана з професійними шкідливостями, виявлено підвищення рівня ЗХС на 30,4%, ХС ЛПНЩ - на 32,0%, КА – на 62,3% і зниження рівня ХС ЛПВЩ на 34,9%. Відмічено також активацію ПОЛ, що проявляється підвищенням рівня МДА на 32,4% і пригніченням функції антиоксидантної системи, доказом чого є підвищення активності каталази на 37,5% та зниження рівня СОД на 41,2% у порівнянні з показниками здорових осіб. У хворих, робота яких не пов’язана з професійними шкідливостями, зміни вказаних показників були менше виражені.

6. У хворих на НС виявлено підвищення активності симпатичної та зниження активності парасимпатичної ВНС. Вказані розлади більше виражені у пацієнтів, робота яких пов’язана з професійними шкідливостями (зниження SDNN на 35,1%; RMSSD на 30,1%; pNN50% на 38,6 %; HF на 26,8 % та підвищення LF на 20,0%).

7. Комплексне лікування хворих на НС з використанням корвітину сприяє підвищенню активності Т-клітинної та пригніченню гуморальної ланок імунітету, що є доказом усунення розбалансованості та автоагресії імунного гомеостазу (p<0,05). Корвітин пригнічує гіперкоагуляцію і підвищує антикоагулянтну та фібринолітичну активність крові (p<0,05), гальмує атерогенні зміни і перекисне окислення ліпідів, активує антиоксидантну систему крові.

8. Включення корвітину у комплексне лікування пацієнтів з НС, робота яких пов’язана з професійними шкідливостями, дає кращий клінічний ефект, ніж загальноприйнята терапія, про що свідчить зменшення частоти та інтенсивності больового синдрому і добової дози нітратів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для своєчасної діагностики та ефективного лікування хворих з атиповим малосимптомним перебігом НС необхідно детально вивчати фактори ризику, включаючи умови праці та наявність контакту з професійними шкідливостями.

2. З метою підвищення ефективності лікування хворих на НС рекомендується застосовувати метаболічний лікарський засіб корвітин (внутрішньовенне введення 0,5 г препарату, розчиненого у 50 мл фізіологічного розчину, 2 рази в день протягом 5 днів) на фоні базисної терапії, особливо у пацієнтів, робота яких пов’язана з професійними шкідливостями.

3. Запропонований метод комплексного лікування з використанням корвітину може бути успішно використаний у хворих на НС з метою корекції імунологічних та гемостазіологічних показників, ліпідного спектру крові, систем перекисного окислення ліпідів, антиоксидантного захисту та варіабельності серцевого ритму.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Заремба О. В. Імунологічна реактивність організму хворих на нестабільну стенокардію, робота яких пов’язана із професійними шкідливостями / О. В. Заремба // Практична медицина. – 2008. - № 4. – С. 98-101.

2. Заремба О. В. Вплив корвітину на показники зсідання крові у хворих на нестабільну стенокардію, робота яких пов’язана з професійними шкідливостями / О. В. Заремба // Acta Мedica Leopoliensia. Львівський медичний часопис. – 2008. – Т. XIV. - № 4. – С. 17-20.

3. Заремба Є. Х. Динаміка показників варіабельності серцевого ритму при комплексному лікуванні хворих на нестабільну стенокардію з використанням корвітину / Є. Х. Заремба, Ю. Г. Кияк, О. В. Заремба, О. В. Заремба-Федчишин // Практична медицина. – 2005. - № 3. - С. 34-37. (Здобувачу належить підбір тематичних хворих, клінічне спостереження пацієнтів, проведення статистичної обробки результатів, написання та підготовка статті до друку).

4. Заремба Є. Х. Вплив корвітину на показники ліпідного спектру крові у хворих на нестабільну стенокардію, робота яких пов’язана з професійними шкідливостями / Є. Х. Заремба, Ю. Г. Кияк, О. В. Заремба // Сімейна медицина. – 2007. - № 4 (22). – С. 58-59. (Здобувачу належить підбір тематичних хворих, клінічне спостереження пацієнтів, проведення статистичної обробки результатів, написання та підготовка статті до друку).

5. Заремба Є. Х. Варіабельність ритму серця при застосуванні корвітину у хворих на нестабільну стенокардію, робота яких пов’язана з професійними шкідливостями / Є. Х. Заремба, О. В. Заремба, О. В. Заремба-Федчишин // Acta medica leopoliensia. Львівський медичний часопис. - 2007. – Т. ХІІІ. - № 4. - С. 23-26. (Здобувач самостійно провела відбір хворих, проаналізувала результати дослідження ВСР у хворих на НС, зробила висновки).

6. Заремба Є. Х. Ефективність використання препарату «корвітин» у хворих на нестабільну стенокардію, робота яких пов`язана із впливом шкідливих чинників на виробництві / Є. Х. Заремба, О. В. Заремба // Інформаційний лист. – Київ, 2007. - № 177. - 3с. (Здобувачу належить підбір тематичних хворих, клінічне спостереження пацієнтів, проведення статистичної обробки результатів, написання та підготовка інформаційного листа до друку).

7. Заремба Є. Х. Динаміка показників ліпідного обміну у хворих на неста-більну стенокардію при комплексному лікуванні з використанням корвітину / Є. Х. Заремба, О. В. Заремба, О. В. Заремба-Федчишин, М. С. Була // Матеріали ІІ міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні наукові дослідження – 2006» (20-28 лютого 2006р.) – Дніпропетровськ, 2006. – С. 91-93. (Здобувачем представлено результати власних спостережень впливу корвітину на ліпідний обмін у хворих на НС, зроблено висновки).

8. Заремба Є. Х. Варіабельність ритму серця у хворих на нестабільну стенокардію при застосуванні корвітину / Є. Х. Заремба, О. В. Заремба // Тези доповідей ХІ Конгресу світової федерації Українських лікарських товариств (28-30 серпня 2006 р.) – Полтава – Київ – Чикаго, 2006. - С. 281. (Здобувачем представлено результати власних спостережень впливу корвітину на ВСР у хворих на НС, зроблено висновки).

9. Заремба Є. Х. Вплив корвітину на показники перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту у хворих із нестабільною стенокардією / Є. Х. Заремба, О. В. Заремба, О. В. Заремба–Федчишин // Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції «Сучасні аспекти діагностики та лікування в кардіології та ревматології» (13-14 грудня 2007р.) – Вінниця, 2007. – С. 21-22. (Здобувачем проведено узагальнення результатів, написання та підготовку тез до друку).

10. Динаміка показників перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту під впливом корвітину у хворих на нестабільну стенокардію, робота яких пов’язана з професійними шкідливостями / Ю. Г. Кияк, Є. Х. Заремба, О. В. Заремба, О. В. Заремба-Федчишин // Матеріали науково-практичної конференції «Сучасні стандарти фармакотерапії у загальній практиці – сімейній медицині» (23-24 жовтня 2008 р.) – Вінниця, 2008. – С. 246. (Здобувачем проведено узагальнення результатів, написання та підготовку тез до друку).

АНОТАЦІЯ

**Заремба О.В. Особливості перебігу нестабільної стенокардії, зміни в імунній системі, біохімічних показниках крові та варіабельності серцевого ритму у хворих, робота яких пов’язана з професійними шкідливостями. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спе-ціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України. – Львів, 2009.

У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуального завдання клінічної кардіології, яке заключається у виявленні механізмів розвитку НС у хворих, робота яких пов’язана з професійними шкідливостями, і застосування нових підходів до метаболічної терапії (корвітин), розкрито ряд нових відомостей про патофізіологічні механізми НС, вдосконалено методи її лікування.

На підставі комплексного аналізу змін імунної системи доповнено вчення про клінічні та патогенетичні характеристики перебігу НС у хворих, робота яких пов’язана з професійними шкідливостями, досліджено вплив метаболічного лікарського засобу корвітину на патогенетичні процеси, які зумовлюють перебіг і прогресування НС.

На матеріалі власних досліджень встановлено, що застосування корвітину при комплексному лікуванні хворих з НС, робота яких пов’язана з професійними шкідливостями, пригнічує процеси ПОЛ, активує АОЗ, нормалізує симпато-парасимпатичний баланс та імунну реактивність, покращує клінічний перебіг захворювання, ліпідний спектр крові та гемостаз. Доведено, що лікувальний ефект комплексної терапії з використанням корвітину більше виражений у хворих на НС, робота яких не пов’язана з професійними шкідливостями. При лікуванні пацієнтів з НС, які працюють у професійно-шкідливих умовах, доза корвітину повинна бути більшою, а комплексне лікування тривалішим. Результати дослідження впроваджені в навчальний процес і практичну медицину.

**Ключові слова:** нестабільна стенокардія, імунна система, гемостаз, ліпіди, професійні шкідливості, варіабельність серцевого ритму.

АННОТАЦИЯ

**Заремба О.В. Особенности течения нестабильной стенокардии, изменения в иммунной системе, биохимических показателях крови и вариабельности сердечного ритма у больных, работа которых связана с профессиональными вредностями. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – кардиология. – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого МЗ Украины. - Львов, 2009.

В диссертационной работе исследованы изменения в иммунной системе, биохимические показатели крови и вариабельность сердечного ритма, выяснено влияние профессиональных вредностей на особенности течения НС, что позволило повысить эффективность лечения больных данной категории путем использования метаболической терапии.

В соответствии с поставленной задачей была разработана методика исследования: на первом этапе анализировали клинико-патогенетические особенности течения НС у больных, работа которых связана с профессиональными вредностями, и у пациентов, которые не имели контакта с профвредностями; на втором этапе изучили эффективность использования метаболического препарата корвитина в обеих группах больных с НС.

Проведено обследование 136 больных с НС, из которых у 71 работа была связана с профессиональными вредностями, 65 – не имели контакта с профвредностями. Распределение пациентов на группы проводили в зависимости от использованного лечения. Средний возраст больных, которые не имели контакта с профвредностями, составил 55,1±7,9 лет; у пациентов, работающих в условиях с профессиональными вредностями – 53,4±8,9 лет.

При исследовании использовали следующие методы: клинические (жалобы, анамнез болезни и жизни, профессиональный маршрут, осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация); лабораторные (система гемостаза, иммунологическая активность, липидный спектр крови, ПОЛ и АОЗ); функциональные (вариабельность сердечного ритма, ЭКГ, Эхо-КГ); статистический анализ полученных результатов.

Изучены клинико-функциональные характеристики и биохимические аспекты течения НС у больных, работающих в условиях с профессиональными вредностями, и в пациентов, которые не имели контакта с профвредностями.

У больных с НС, работа которых связана с профессиональными вредностями, клиническая картина заболевания характеризуется атипичным малосимптомным течением, отсутствием острых загрудинных болей и незначительным количеством приступов стенокардии сравнительно с пациентами, которые не работали в условиях с профвредностями.

У лиц, которые не подвергались воздействию профессиональных вредностей, выявлена депрессия Т-клеточного звена иммунитета (снижение уровня Т-лимфоцитов на 42,9%), активация гуморального звена иммунитета (повышение уровня Ig А на 55,2%; IgG - на 34,3%; ЦИК – на 45,1% при отсутствии существенных изменений показателей Ig М), дестабилизация и аутоагрессивность иммунного гомеостаза (достоверное снижение количества Т-супрессоров при отсутствии существенных изменений Т-хелперов, что сопровождается достоверным повышением ИРИ и NK-клеток).

Уровень В-лимфоцитов у больных с НС, которые работают с профвредностями, зависит от стажа работы. При стаже до 10 лет уровень CD19+ превышает показатели практически здоровых лиц (р<0,01), а при длительности работы больше 10 лет уровень CD19+ (p<0,01) снижается, правдоподобно, под действием ксенобиотиков. У пациентов с НС повышается коагуляционная, угнетается антикоагуляционная и фибринолитическая активность крови. У больных с НС, которые работают в условиях с профвредностями, эти изменения выражены больше, чем у лиц, работа которых не связана с профессиональными вредностями.

У пациентов, работа которых связана с профессиональными вредностями, установлено повышение уровня ОХС на 30,4%, ХС ЛПНП - на 32,0%, КА – на 62,3% и снижение уровня ХС ЛПВП на 34,9%. Отмечено также активацию ПОЛ, что проявляется повышением уровня МДА на 32,4% и угнетением функции антиоксидантной системы, доказательством чего служит повышение активности каталазы на 37,5% и снижение уровня СОД на 41,2% сравнительно с показателями здоровых лиц. У больных, работа которых не связана с профессиональными вредностями, изменения указанных показателей выражены меньше.

У больных с НС выявлено повышение симпатической и снижение парасимпатической активности ВНС. Указанные нарушения больше выражены у больных, работа которых связана с профвредностями (снижение SDNN на 35,1%; RMSSD на 30,1%; pNN50% на 38,6 %; HF на 26,8 % и повышение LF на 20,0%).

Установлено, что метаболический препарат корвитин при комплексном лечении пациентов с НС угнетает процессы ПОЛ, активизирует АОЗ, способствует нормализации симпато-парасимпатического баланса, иммунной реактивности, липидного спектра крови и гемостаза, улучшает клиническое течение заболевания, позволяет уменьшить суточную дозу нитратов.

У больных с НС, работа которых не имела контакта с профессиональными вредностями, степень нарушения функции ВНС – повышение активности симпатического и снижение парасимпатического её звеньев выражена меньше, чем у пациентов, работающих в условиях с профвредностями. Нормализация функции ВНС в результате лечения быстрее наступает при комплексной терапии с использованием корвитина у больных, работа которых не имела контакта с профвредностями.

Доведено, что комплексное лечение с использованием корвитина у больных с НС эффективнее в пациентов, работа которых не связана с профвредностями. При лечении больных с НС, работающих в условиях с профессиональными вредностями, суточная доза корвитина должна быть большей, а комплексное лечение длительнее. Полученные результаты исследования внедрены в учебный процесс и практическую медицину.

**Ключевые слова:** нестабильная стенокардия, иммунная система, гемостаз, липиды, профессиональные вредности, вариабельность сердечного ритма.

SUMMARY

**Zaremba O.V. Peculiarities of the unstable angina clinical course, changes in the immune system, biochemical values and heart rate variability in patients that work in harmful occupational conditions. – Typescript.**

Thesis seeking the scientific degree of candidate of medical sciences in specialty 14.01.11 - cardiology. – Danylo Halytsky Lviv national medical university, Ministry of Public Health of Ukraine. - Lviv, 2009.

The research work reflects the evaluation of changes in the immune system, biochemical values and heart rate variability, influence of harmful occupational conditions on the clinical course of unstable angina (UA) has been revealed, that permitted to enhance the treatment efficacy in a given group of patients by means of metabolic therapy administration.

It was established that metabolic agent corvitin in complex treatment of patients with UA inhibits the process of peroxide oxidation of lipids, activates antioxydative defense, benefits the normalization of sympathic and parasympathic balance, immune reactivity, blood lipid profile and haemostasis, improves the clinical course of disease, permits to decrease the daily dose of nitrates.

It was evidenced that complex treatment with corvitin administration in patients with UA is more effective in patients without occupational hazards. The daily dose of corvitin should be higher and the term of complex treatment should be prolonged in patients with harmful occupational conditions. Research data obtained is introduced into the educational process and practical medicine; field- medicine.

**Key words:** unstable angina, coronary heart disease, harmful occupational conditions, metabolic drug corvitin.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АОЗ антиоксидантний захист

ББ бета-блокатори

БКК блокатори кальцієвих каналів

ВРО вільно-радикальне окислення

ЕКГ електрокардіографія

Ехо-КГ ехокардіографія

ІАТ індекс агрегації тромбоцитів

ІДТ індекс дезагрегації тромбоцитів

ІРІ імунорегуляторний індекс

ІІТ індекс інактивації тромбопластину і тромбіну

ІК імунні комплекси

ІМ інфаркт міокарда

ІХС ішемічна хвороба серця

ЛП ліпопротеїди

МДА малоновий диальдегід

МА максимальна зсідаюча активність

НС нестабільна стенокардія

ПІ протромбіновий індекс

ПОЛ перекисне окислення ліпідів

ПЧ протромбіновий час

СОД супероксиддисмутаза

ССЗ серцево-судинні захворювання

ТГ тригліцериди

ХС холестерин

ХС ЛПДНЩ холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності

ХС ЛПНЩ холестерин ліпопротеїдів низької щільності

ХС ЛПВЩ холестерин ліпопротеїдів високої щільності

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