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

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ**

**ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**ЛОЗОВА Тетяна Анатоліївна**

УДК 616.12-073.48: 612.67

**ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ ПАРОКСИЗМІВ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ І СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ**

14.01.11. - кардіологія

**Автореферат**

**дисертації на здобуття наукового ступеня**

**кандидата медичних наук**

**Запоріжжя – 2008**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Харківській медичній академії післядипломної освіти МОЗ України та медичному інституті Сумського державного університету МОН України.

**Науковий керівник -** заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор Целуйко Віра Йосипівна, Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, завідувач кафедри кардіології і функціональної діагностики.

**Офіційні опоненти:**

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

доктор медичних наук, професор Коваль Олена Акіндинівна, Дніпропетровська медична академія МОЗ України, професор кафедри госпітальної терапії №2.

Захист відбудеться «30» січня 2008 р. о «14 » годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 17.600.02 при Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

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

Автореферат розісланий «30» грудня 2007 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради,

доктор медичних наук, професор М.А. Волошин

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

ГКС – гострий коронарний синдром

ДДМ - діастолічна дисфункція міокарду

ЗСЛШ - задня стінка лівого шлуночка

ІЛ - інтерлейкін

ІХС – ішемічна хвороба серця

КДО - кінцевий діастолічний об’єм

КДР - кінцевий діастолічний розмір

КСО - кінцевий систолічний об’єм

КСР - кінцевий систолічний розмір

ЛП – ліве передсердя

ЛШ – лівий шлуночок

МШП - міжшлуночкова перетинка

СН - серцева недостатність

ФВ – фракція викиду

ФК – функціональний клас

ФНП-α – фактор некрозу пухлин-α

ФП - фібриляція передсердь

ЧСС – частота серцевих скорочень

ЧСШ - частота скорочень шлуночків

A - швидкість потоку крові в систолу передсердя

Dt - deceleration time – час уповільнення раннього діастолічного потоку

E - швидкість кровотоку в ранній період діастоли

IVRT - isovolumic relaxation time - час ізоволюмічного розслаблення лівого шлуночка

Підп. до друку 25.12.2007. . Обл. – вид. арк. 0,9.

Ум. друк. арк. 1,0. Наклад 100 прим.

Формат 60×84/16. Замовлення № 13.

Вид-во СумДУ. Р.с. №34 від 11.04.2000 р.

40007, м.Суми, вул. Римського-Корсакова, 2

Друкарня СумДУ. 40007, м.Суми, вул. Римського-Корсакова, 2

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Фібриляція передсердь (ФП) на сучасному етапі є найбільш поширеним порушенням серцевого ритму, яке, за результатами Фремінгемського дослідження, виявляють у 0,5-1% всього населення і в 10% осіб віком понад 75 років (Wang T.J., Levy D., 2003; Горбась І.М., Солов’ян Г.М., Сичов О.С., 2005). За даними статистичних прогнозів, протягом 30 років поширеність ФП збільшиться вдвічі і набуде характеру епідемії, що насамперед пов’язано із старінням популяції та асоціацією цього порушення серцевого ритму з серцево-судинною патологією, такою як ішемічна хвороба серця (ІХС), артеріальна гіпертензія, кардіоміопатії та серцева недостатність(СН) (Єна Л.М., Кондратюк В.Є., 2005).

Фібриляцію передсердь і СН поєднує сильний патогенетичний взаємозв’язок. З одного боку, поширеність тахіаритмії збільшується з погіршенням функціонального класу (ФК) СН (Бойцов С.А., Подлєсов М.А., 2001). З іншого боку, сама ФП сприяє формуванню «тахікардіоміопатії» та прогресуванню СН (Кушаковський М.С., 1999; Broksby P., Batin P., 1999). Однією з найважливіших спільних рис цих двох серцево-судинних синдромів є збільшення випадків інвалідизації та смертності з приводу розвитку тромбоемболій та декомпенсації СН (Міщенко Т.С., Деревацька В.Г., 2003; Hart R.G., Koudstraal P.J., 2004; Фуштей І М., 2007).

У хворих на ІХС розвиток ФП пов’язують з розмірами ішемії і пошкодження міокарда, проявами лівошлуночкової та хронічної СН (White H.D., 2000; Pizzeti F., Turazza F.M., 2001). Однак ці порушення є невід’ємними рисами гострих та хронічних форм ІХС, в той час як напади тахіаритмії реєструються не у всіх хворих. Дане явище можна пояснити причетністю до розвитку ФП у даного контингенту хворих інших механізмів.

Незважаючи на переконливі аргументи нейрогуморальної теорії патогенезу ІХС та СН, розвиток і прогресування цих синдромів неможливо обмежити лише уявленнями про підвищення активності нейромедіаторів симпатоадреналової (САС) та ренін-ангіотензин-альдостеронової систем (РААС) (Малая Л.Т., Горб Ю.Г., Рачинський І.Д., 1994). Сучасні дослідження в імунології та молекулярній біології довели важливу роль імунної активації і системного запалення в новій теорії патогенезу ІХС та ХСН (Levine B., Mayer I., 1990; Серик С.О., Волков В.І., 2004; Лутай М.І., 2004; Целуйко В.Й., 2004; Коваль О.А., 2007). Згідно з цими концепціями, активація системи прозапальних цитокінів – фактора некрозу пухлин-α (ФНП-α), інтерлейкінів (ІЛ)-1α, ІЛ-1β, ІЛ-6, ІЛ-8, у хворих на ІХС асоціюється з гіперактивацією САС і РААС за умов хронічної гіпоксії та посилення катаболічних процесів (Сидоренко Б.А., Преображенський Д.В., 2001; Насонов Є.Л., 2001). Вважають, що надлишкова експресія цитокінів стимулює процеси гіперкоагуляції крові, розвиток гострих коронарних синдромів (ГКС), формування ендотеліальної та міокардіальної дисфункції, прогресування м’язової дистрофії та апоптозу (Dibbs Z., Thornby J., 1999; Бєлєнков Ю.Н., Агєєв Ф.Т., Марєєв В.Ю, 2000).

Особливого значення проблема імунної відповіді у хворих на ІХС набуває при розвитку аритмічних ускладнень, зокрема ФП, які погіршують клінічний перебіг захворювання, якість життя та сприяють збільшенню смертності.Ряд клінічних робіт демонструє підвищення титрів ФНП-α, ІЛ-6 та СРП в крові хворих з ФП (Rotter M., Jais P., 2006; Boos C.J., Anderson R.A., 2006; Conway D., Hughes E., 2004; Dwayne S., Buggins P., 2004). Проте питання ролі цитокінової активації в патогенезі ФП, її зв’язок з порушеннями систолічної і діастолічної функцій серця та клінічними проявами СН у хворих на ІХС в літературі висвытлено недостатньо і потребує поглибленого вивчення.

Згідно з позиціями доказової медицини, основним вимогам антиаритмічної терапії хворих на ІХС та СН, спрямованим на зменшення кардіоваскулярного ризику та раптової смерті, відповідають антиаритмік ІІІ класу аміодарон та β-адреноблокатори (β-АБ) (Сичов О.С., Романова О.Н., Фролов О.І. та співавт., 2003; **Murray J., Swedberg K., 2006;** Воронков Л.Г., Дзяк Г.В., Целуйко В.Й., 2005**).** Застосування цих препаратів у хворих на ІХС та СН зумовлене їхніми нейромодулюючими властивостями. Доведений багатьма дослідженнями зв`язок активації САС і РААС з проявами імунного запалення, можливо, відкриває ще одну ланку кардіопротективного впливу β-АБ і аміодарону, хоча питання про ефективність і безпеку цього впливу на прояви цитокінової відповіді остаточно не з’ясоване. Розгляд впливу аміодарону та його комбінації з бісопрололом на клінічні, гемодинамічні та імунні показники в динаміці лікування хворих з пароксизмальною та персистуючою формами ФП має важливе практичне значення в попередженні ускладнень і покращенні якості життя хворих на ІХС та СН.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана на базі Сумської міської клінічної лікарні, кафедри кардіології і функціональної діагностики ХМАПО та кафедри внутрішньої медицини медичного інституту СумДУ в рамках НДР: «Вивчити значення гемодинамічних та гуморальних механізмів розвитку хронічної серцевої недостатності, а також фібриляції передсердь при ній і без неї, у хворих на ішемічну хворобу серця, артеріальну гіпертензію в поєднанні з хронічною обструктивною хворобою легенів в похилому віці та підходи до її корекції інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту, блокаторами бета-адренергічних рецепторів» (№ державної реєстрації 0105U002470). Автором проведено клініко-інструментальне обстеження хворих з нападами ФП при ІХС та СН, визначення концентрації цитокінів, оцінка результатів дослідження.

**Мета дослідження:** удосконалити діагностику та лікування нападів фібриляції передсердь у хворих на ішемічну хворобу серця і серцеву недостатність на підставі вивчення показників кардіогемодинаміки, концентрацій про- та протизапальних цитокінів в динаміці монотерапії аміодароном, або комбінації аміодарона з бісопрололом.

**Задачі дослідження:**

1. Дослідити особливості клінічного перебігу нападів фібриляції передсердь у хворих на гострі і хронічні форми ІХС та серцеву недостатність.
2. Оцінити рівні прозапальних (інтерлейкін-8, фактор некрозу пухлин-α) та протизапального цитокінів (інтерлейкін-4) у хворих з фібриляцією передсердь при ішемічній хворобі серця під час нападу та після відновлення синусового ритму.
3. Визначити стан систолічної та діастолічної функції міокарду лівого шлуночка та структуру морфофункціональних змін міокарду під впливом нападів фібриляції передсердь у хворих на ішемічну хворобу серця та серцеву недостатність.
4. Вивчити характер взаємозв’язку між кардіогемодинамічними, електрокардіографічними показниками та динамікою цитокінової відповіді.
5. Визначити структурно-функціональні характеристики міокарду, електрокардіографічні показники та рівні про- та протизапальних цитокінів в динаміці лікування (аміодароном та комбінацією аміодарона з бісопрололом).
6. Дослідити вплив терапії на ефективність відновлення і збереження синусового ритму та клінічний стан хворих з нападами фібриляції передсердь при ішемічній хворобі серця і серцевій недостатності.

*Об’єкт дослідження* **–** напади фібриляції передсердь у хворих на ішемічну хворобу серця і серцеву недостатність.

*Предмет дослідження* **–** клініко-гемодинамічні, електрокардіографічні показники, стан цитокінової ланки імунної системи та діастолічної функції лівого шлуночка у хворих з нападами фібриляції передсердь при ішемічній хворобі серця і серцевій недостатності в динаміці лікування аміодароном та комбінацією аміодарону з бісопрололом.

*Методи дослідження:* **-** загальноклінічні – для верифікації діагнозу, встановлення стадії та функціонального класу СН; інструментальні – електрокардіографія - для визначення показників реполяризації, доплерехокардіографічне дослідження – для аналізу структурно-функціональних змін міокарду та діастолічної дисфункції; лабораторні методи дослідження – імуноферментний аналіз – для дослідження динаміки цитокінової відповіді; статистична обробка цифрових даних – для визначення кореляційної залежності та вивчення вірогідності отриманих даних.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше показано, що розвиток нападів ФП у хворих на ІХС та СН супроводжується змінами концентрацій про- та протизапальних інтерлейкінів. Проаналізована динаміка цитокінової відповіді в залежності від клінічної форми ІХС, важкості СН, структурно-функціональних змін міокарду. Виявлено позитивний кореляційний зв’язок між рівнями прозапальних цитокінів ФНП-α та ІЛ-8 та тривалістю нападу ФП, частотою скорочень шлуночків під час пароксизму та показником дисперсії QT після відновлення синусового ритму. Доведено, що напади ФП у хворих на ІХС та СН супроводжуються порушенням діастолічної функції міокарду за гіпертрофічним (74,7%), псевдонормальним (8,7%) та рестриктивним (13,0%) типами, що створює умови для подальшого прогресування хронічної серцевої недостатності. Встановлено, що погіршення показників діастолічного наповнення асоціюється з підвищенням рівня прозапальних медіаторів ФНП-α та ІЛ-8 та пригніченням синтезу протизапального ІЛ-4.

Встановлено залежність динаміки цитокінової відповіді, проявів міокардіальної дисфункції та показників діастолічного наповнення від режимів антиаритмічної терапії. Доведені переваги застосування комбінації аміодарону з β-адреноблокатором бісопрололом в процесах відновлення і утримання ритму, нормалізації балансу цитокінів, структурно-функціональних параметрів та діастолічної функції лівого шлуночка у пацієнтів з ФП на фоні ІХС та СН.

**Практичне значення одержаних результатів.** Доведена доцільність визначення рівнів про- та протизапальних цитокінів у хворих з нападами ФП при ІХС для покращення якості діагностики. Вивчення цитокінового профілю є додатковим критерієм визначення тривалості нападу ФП, оцінки ступеня важкості СН, діастолічної дисфункції. Показано прикладне значення вивчення клінічних особливостей, змін кардіогемодинаміки, електрокардіографічних показників в динаміці диференційованого лікування нападів ФП з використанням аміодарону та комбінації аміодарону з бісопрололом. Результати дослідження дозволяють спрогнозувати клінічну ефективність використання аміодарону та його комбінації з бісопрололом, проводити диференційований підхід щодо дозування вказаних препаратів у хворих на ІХС для відновлення і утримання синусового ритму та попередження прогресування СН. Результати дослідження впроваджено у практику роботи терапевтичних і кардіологічних відділень Сумської міської клінічної лікарні №1, Сумського обласного клінічного госпіталю для інвалідів війни, Тростянецької центральної районної лікарні, а також у навчальний процес на кафедрі внутрішніх хвороб медичного інституту Сумського державного університету. За матеріалами дисертації отримано деклараційний патент України на корисну модель №13080, МПК (2006) А61В5/00 «Спосіб лікування хворих з пароксизмами фібриляції передсердь при ішемічній хворобі серця» від 15.03.2006.

**Особистий внесок здобувача.** Автором самостійно підібрана і проаналізована література з проблеми дослідження, сформульовані мета, завдання та етапи проведення дослідження. Здобувач самостійно виконала клінічний етап обстеження, що включав відбір пацієнтів на підставі критеріїв включення, фізікальне обстеження, забір крові з подальшим отриманням плазми, аналіз результатів лабораторних і інструментальних методів дослідження. За участю автора виконані імунологічні дослідження, електрокардіографія та ехокардіографія. Особисто розроблено карти обстеження хворих, проведені розшифровка та первинна обробка даних функціональних та лабораторних досліджень, формування груп і статистична обробка отриманих результатів на персональному комп’ютері, сформульовані основні положення та висновки дисертаційної роботи.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації доповідались: в Києві на VI науковій конференції молодих вчених «Актуальні проблеми старіння», присвяченій пам’яті академіка В.В Фролькіса (28 січня 2005), в Дніпропетровську на VIII міжнародній науково-практичній конференції „Наука і освіта 2005” (7-21 лютого, 2005), в Києві на Пленумі правління Асоціації кардіологів України «Порушення ритму серця: сучасні підходи до лікування» (27-29 вересня 2005), в Києві на ІV національному конгресі геронтологів і геріатрів України «Проблемы старения и долголетия» (11-13 жовтня 2005), в Вінниці на всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми терапії – від гіпотез до фактів» (10-11 листопада, 2005), в Харкові на науково-практичній конференції «Медицина третього тисячоліття» (2006) Апробація дисертації проведена на засіданні кафедри кардіології та функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти (02.04.2007).

**Публікації.** Основний зміст дисертаційної роботи відображений у 13 наукових працях, з яких 5 статей надруковано у фахових наукових виданнях, затверджених ВАК України та 3 - без співавторів. Отримано один деклараційний патент України.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертацію викладено на 184 сторінках друкованого тексту. Робота складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій і списку літературних джерел. Дисертація ілюстрована 18 малюнками та 26 таблицями. Список використаних літературних джерел містить 321 назву, з них 115 написано кирилицею і 206 латиною.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали і методи дослідження.** Обстежено 151 хворого на ІХС, ускладнену хронічною СН І-IV ФК, які знаходились на стаціонарному лікуванні в кардіологічному та терапевтичному відділеннях Сумської міської клінічної лікарні №1. Середній вік хворих складав 61,65±1,85 років, серед яких чоловіків було 87 (57,6%), жінок – 64 (42,3%). В основну групу було включено 115 хворих з пароксизмальною і персистуючою формами ФП на тлі ІХС, що ускладнена СН.

Групу порівняння представили 36 хворих на хронічні форми ІХС та СН без порушень серцевого ритму. До контрольної групи ввійшло 20 практично здорових осіб, зіставлених за віком і статтю.

В ході дослідження було проведено первинне обстеження хворих, рандомізація пацієнтів на групи та повторне обстеження через 6 місяців. Клінічне обстеження включало аналіз скарг, анамнезу і даних фізікального обстеження. Лабораторними методами визначали загальний аналіз крові (гемоглобін, еритроцити, кольоровий показник, лейкоцити, лейкоцитарна формула, тромбоцити), біохімічне дослідження крові (загальний білок та білковий спектр плазми крові, фібриноген, холестерин (методом Ілька), β-ліпопротеїди, печінкові проби, креатинін, сечовина, електроліти), протромбіновий індекс, лактатдегідрогеназу (методом Севела).

Концентрації цитокінів в плазмі крові визначались методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням наборів реактивів ФНП-α, ІЛ-8 та ІЛ-4 ТОВ “Укрмедсервіс” (Донецьк). Кров для дослідження брали в першу добу виникнення нападу ФП. У хворих з ГКС забір крові здійснювали до розвитку гострого інфаркту міокарду (ГІМ). Повторне дослідження проводили на 7 добу після відновлення синусового ритму.

Серед інструментальних методів використовували ЕКГ (частота скорочень шлуночків (ЧСШ) під час нападу, частота серцевих скорочень (ЧСС) синусового ритму, дисперсія інтервалу QT та коригований інтервал QT), рентгенологічне обстеження органів грудної порожнини. Ехокардіографічне та доплерехокардіографічне дослідження проводили на апараті «Sigma 1500 imagik» фірми «Cotron» за допомогою датчика 2,5 МГц в «В» та «М» режимах.

Діагноз ІХС встановлювали на підставі даних анамнезу, клініко-інструментального і лабораторного обстеження. Стадії ХСН встановлювали за класифікацією Стражеска-Василенка (1935), функціональний клас – відповідно до критеріїв Нью-Йоркської асоціації серця NYHA (1964), визначення варіанта СН відбувалось за критерієм величини фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ), згідно з яким при ФВ<45% діагностували порушення систолічної функції ЛШ. Серед обстежених хворих основної групи ФК ІІ був встановлений у 44 (38,2%) хворих, ФК ІІІ – у 63 (54,7%) та IV ФК – у 8 (7,1%) пацієнтів. Верифікацію пароксизмальної та персистуючої форми ФП проводили у відповідності до рекомендацій Робочої групи по порушенням серцевого ритму Українського наукового товариства кардіологів (2003 р). Серед обстежених хворих пароксизмальна форма ФП виявлялась у 62 (53,9%) пацієнтів, персистуюча – у 53 (46,1%). Пацієнтів з ознаками активного запального процесу, онкологічними захворюваннями, порушеннями імунного статусу та зі зниженою ФВ ЛШ (менше 45%) в дослідження не включали.

В залежності від проявів ІХС хворі основної групи були поділені на 2 підгрупи: І підгрупу склав 61 хворий з нападами ФП на тлі стабільних форм ІХС, в ІІ ввійшло 54 хворих з ФП, яка виникала на тлі гострого коронарного синдрому.

Всі хворі отримували базисну терапію, яка включала статини, інгібітори АПФ, дезагреганти, антикоагулянти та антиангінальні засоби. Достовірної різниці в призначенні базисних препаратів між групами не було. За варіантом антиаритмічної терапії пацієнти були рандомізовані на групи спостереження: 30 пацієнтів отримували аміодарон (кордарон фірми «Sanofi-Aventis», Франція) в режимі насичення 150 мг внутрішньовенно – 30 хв, 1 мг/хв – 6 годин, з наступним переходом на пероральний прийом препарату в дозі 1200 мг на добу до досягнення сумарної дози 10 г та поступовим зниженням дози в підтримуючому режимі до 200-300 мг на добу; інша група хворих (п=85) одержувала комбінацію аміодарону з бісопрололом. Бісопролол (конкор фірми «Нікомед») призначався з початкової дози 2,5 мг на добу з наступним індивідуальним титруванням, під час нападу ФП відбувалось внутрішньовенне введення аміодарону з подальшим переходом на пероральний прийом в дозі 600 мг на добу в насичуючому режимі, а потім – на тривале застосування в дозі 150-300 мг на добу. Кожного хворого було обстежено при надходженні і перебуванні в стаціонарі, ефективність терапії оцінювали через 6 місяців.

Статистичну обробку проводили загальноприйнятими методами варіаційної статистики з використанням Microsoft Excel та професійного програмного пакета Statistica 6,0 for Windows. Дані представлені у вигляді середніх значень та стандартної похибки середньої величини. Достовірною вважали ймовірність помилки менше 5% (р<0,05). Для виявлення взаємозв’язків між ознаками використовували кореляційний аналіз з визначенням коефіцієнту кореляції Пірсона.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Результати дослідження показали, що ступінь вираженості СН у хворих на ІХС, що ускладнена нападами ФП, достовірно перевищувала таку пацієнтів без аритмічних ускладнень (p<0,05): в основній групі СН І стадії діагностували у 21 (18,2%) хворого, СН ІІ А - у 79 (68,6%), а СН ІІ Б стадії – у 15 (13,2%) обстежених. В той час, як в групі порівняння ознаки СН І стадії спостерігались у 13 хворих (38,8%), ІІ А стадії – у 22 (61,1%) та ІІ Б – у 1 пацієнта (2,7%). Суттєво відрізнявся і середній ФК СН, який в основній групі складав 2,7±0,05 і достовірно перевищував показник хворих без порушень серцевого ритму 2,08±0,21 (p<0,05).

Показники кардіогемодинаміки хворих з нападами ФП характеризувались значним ступенем гіпертрофії лівих камер серця та зменшенням скоротливої здатності ЛШ в порівнянні з контролем, що позначилось на достовірно більших значеннях ЛП, МШП, ЗСЛШ, КСР, КДР, КСО, КДО (p<0,05) та зменшенні ФВ ЛШ (p<0,05). У пацієнтів основної групи виявлена достовірна різниця в показниках по відношенню до групи зрівняння: ЛП – на 10,9% (4,59±0,03 і 4,14±0,05 см; p<0,05), МШП (2,4%), ЗСЛШ (1,7%), КСР – на 7,5% (3,85±0,04 і 3,58±0,03 см; p<0,05) КДР – на 5,6%, (5,46±0,04 і 5,17±0,04 см p<0,05), КСО – на 18,6%, (65,47±1,51 і 55,2±1,26 мл, p<0,05), КДО - на 8,9% (146,4±2,27 і 134,4±2,52 мл, p<0,05) та зменшення ФВ ЛШ – на 6,1% (55,4±0,45 і 58,8±0,66%, p<0,05). Встановлено, що максимально виражений ступінь дилатації лівих камер серця спостерігався у хворих з нападами ФП при ГКС, що проявлялось достовірною різницею показників в порівнянні з І підгрупою: ЛП – на 6,1% (4,85±0,05 і 4,57±0,05 см p<0,05), КСР – на 4,7% (3,94±0,05 і 3,76±0,05 см, p<0,05) та КСО – на 10,2% (68,8±2,04 і 62,4±2,15 мл, p<0,05). Виявлено позитивні кореляційні зв’язки між стадією СН та змінами інтракардіальних показників, а саме: ЛП (r=0,27; p<0,05), КСО (r=0,5; p<0,05) і КДО (r=0,51; p<0,05); між ФК СН та ЛП (r=0,45; p<0,05), КСР (r=0,48; p<0,05), КДР (r=0,31; p<0,05), КСО (r=0,44; p<0,05) і КДО (r=0,32; p<0,05). Крім того, встановлена пряма залежність між розмірами ЛП та тривалістю нападу ФП (r=0,46; p<0,05). Отже, визначений в дослідженні ступінь ремоделювання серцевого м’яза у хворих з нападами ФП при ІХС та СН свідчить як про значно гірший вихідний стан кардіогемодинаміки, який є субстратом формування нападів ФП, так і про вагомий патогенетичний внесок ФП в формування патологічної дилатації лівих камер серця.

Порушення діастолічної функції в основній групі було виявлено у 97,3% хворих, при цьому в 74,7% випадків діагностували гіпертрофічний, у 8,7% - псевдонормальний та у 13,0% хворих - рестриктивний тип діастолічної дисфункції (ДДМ). В групі порівняння у 88,8% пацієнтів реєстрували порушення діастоли за типом анормального розслаблення.

Наявність нападів ФП на тлі стабільних форм ІХС супроводжувалась більш вираженими порушеннями показників гіпертрофічного типу ДДМ по відношенню до групи порівняння, які полягали в зменшенні швидкості Е - на 4,9% (54,2±0,59 і 56,9±0,57 см/с, p<0,05), підвищенні швидкості А – на 5,1% (67,8±0,5 і 64,5±0,82 см/с, p<0,05), та зростанні IVRT – на 6,8% (121±1,31 і 113,2±2,1 мс, p<0,05) і Dt – на 5,7% (241,1±2,22 і 227,9±1,82 мс, p<0,05). Зазначені зміни IVRT та Dt відображали процеси зростання жорсткості міокарду внаслідок тахісистолії та дилатації ЛШ. У хворих з нападами ФП на тлі ГКС на фоні максимально вираженої дилатації лівих камер серця ці порушення були більш вираженими і достовірно відрізнялись від І підгрупи і групи порівняння, відповідно: Е (50,94±0,56 см/с – на 6% (p<0,05) і 11,7% (p<0,05), А (71,9±0,58 см/с) – на 6% (p<0,05) і 11,4% (p<0,05), IVRT (128±1,02 мс) – на 5,7% (p<0,05) і 13% (p<0,05), Dt (243±1,55 мс) – на 0,8% (p>0,05) і 7% (p<0,05) .

За умов збільшення порожнини ЛШ і підвищення внутрішньошлуночкового тиску у хворих з ФП відбувалось збільшення діаметра ЛП, про що свідчить позитивний кореляційний зв’язок між ЛП та КСР (r=0,37; p<0,05), КДР (r=0,34; p<0,05), КСО і КДО (відповідно r=0,36; p<0,05 i r=0,44; p<0,05). Зростання порожнини ЛШ впливало на зменшення наповнення його в ранній період діастоли, уповільнення Dt та збільшення тривалості IVRT ЛШ, яке асоціювалось із КСР (r=0,43; p<0,05), КДР (r=0,41; p<0,05), КСО (r=0,42; p<0,05) та КДО (r=0,43; p<0,05). Збільшення часових характеристик діастолічної податливості відбувалось відповідно до зростання діаметра ЛП, що підтверджено наявністю прямих зв’язків між IVRT та ЛП (r=0,68; p<0,05), Dt та ЛП (r=0,37; p<0,05). Неспроможність дилатованого ЛП забезпечити адекватний трансмітральний градієнт супроводжувалась зменшенням швидкості Е, про що свідчить слабкої сили, проте достовірний кореляційний зв’язок між розмірами ЛП та швидкістю Е (r=-0,27; p<0,05).

Більш виражені порушення діастолічної функції у вигляді псевдонормального та рестриктивного типів ДДМ були виявлені у хворих з ФП на фоні гірших проявів СН і достовірно вищого ФК за NYHA (p<0,05). Псевдонормальний тип діастолічного профілю характеризувався зростанням швидкості Е - 77,4±0,82 см/с, зменшенням швидкості А до 57,4±1,33 см/с і збільшенням співвідношення Е/А - 1,35±0,02. При рестриктивному типі ДДМ реєструвались максимальні значення Е - 93,6±0,87 см/с, мінімальні показники А - 36,8±0,56 см/с, при співвідношенні Е/А - 2,54±0,02.

Структурно-функціональні параметри лівих камер при псевдонормальному і рестриктивному типах діастолічного профілю характеризувались значним ступенем дилатації ЛШ, що проявлялось достовірним збільшенням КСР, відповідно, на 10,4% (4,14±0,09 см, p<0,05) і 16,2% (4,36±0,07 см, p<0,05), КДР – на 5% (5,64±0,11 см, p<0,05) і 9,1% (5,86±0,07 см, p<0,05), КСО - на 25,4% (77,4±4,09 мл, p<0,05) і 39,7% (86,2±3,14 мл, p<0,05) та КДО – на 10,6% (156,8±6,99 мл, p<0,05) і 20,5% (170,2±5,3 мл, p<0,05) в порівнянні з хворими, у яких виявляли гіпертрофічний тип ДДМ. Зазначені зміни геометрії лівих камер серця супроводжувались зменшенням IVRT (88,7±1,35 мс) та сповільненням Dt (194,7±1,42 мс) при псевдонормальному типі, з мінімальними значеннями при рестриктивному типі діастолічного наповнення: IVRT (60,8±1,29 мс) і Dt (150,7±1,35 мс) в загальній групі хворих з ФП. Паралельно визначали збільшення діаметра ЛП до 4,88±0,1 см при псевдо нормальному типі діастоли (на 6,3%, p<0,05), до максимальних показників при рестриктивному типі ДДМ 5,07±0,13 см (на 10,4%, p<0,05). Зростання діаметра ЛП асоціювалось з уповільненням швидкості А та зменшенням вкладу передсердної систоли в діастолічної потік, що спричинило зменшення сумарного діастолічного наповнення ЛШ і позначилось на зменшенні ФВ ЛШ на 11,4% (50,6±0,93%, p<0,05) і на 13% (49,9±0,73%, p<0,05) відносно пацієнтів з гіпертрофічним типом ДДМ. Таким чином, порушення діастолічного наповнення, виявлені в дослідженні, свідчать про вагомий внесок нападів ФП в формування аритмогенної дилатації лівого передсердя, ремоделювання ЛШ, розвиток діастолічної дисфункції і прогресування СН.

Показано, що напади ФП у хворих на ІХС та СН супроводжувались достовірними змінами показників реполяризації міокарду, які, згідно з сучасними уявленнями, відносять до неінвазивних маркерів аритмогенезу. У хворих з ФП на тлі стабільних форм ІХС після відновлення СР показник dQT становив 101,01±1,35 мс і перевищував аналогічні значення групи порівняння на 22,2% (82,6±4,8 мс,p<0,05) та нормативну величину в 2,3 рази (43,2±5,24 мс, p<0,01). У хворих з ГКС після кардіоверсії реєстрували синусову тахікардію (94,8±4,2 уд/хв) та максимальні значення dQT (109,87±1,84 мс) в загальній групі, що на 8,7% (p<0,05) перевищило показник І підгрупи, на 33% (p<0,05) – групи порівняння і в 2,54 рази - контрольні значення (p<0,01). Показник електричної систоли – QTc, в підгрупах після відновлення СР достовірно не відрізнявся від значень групи порівняння (380±6 мс) і становив в І підгрупі - 390±4 мс та 420±7 мс – в ІІ, що не перевищувало фізіологічних значень (370±3 мс).

Результати кореляційного аналізу показали, що зростання дисперсії QT у пацієнтів основної групи асоціювалось із зростанням ФК СН, відповідно для І і ІІ підгруп (r=0,55; p<0,01 i r=0,37; p<0,01), тривалістю нападів ФП (r=0,29; p<0,05 i r=0,47; p<0,05), діаметром ЛП (r=0,39; p<0,01 i r=0,46; p<0,01), КСР (r=0,76; p<0,01 i r=0,63; p<0,01), КДР (r=0,79; p<0,01 i r=0,64; p<0,01), КДО (r=0,77; p<0,01 i r=0,64; p<0,01), КСО (r=0,71; p<0,01 i r=0,65; p<0,01) та товщиною ЗСЛШ (r=0,29; p<0,05). Достовірні взаємозв’язки між вказаними показниками і QTс були виявлені лише стосовно КДО (r=0,35; p<0,05 i r=0,49; p<0,05) і КСО (r=0,4; p<0,05 i r=0,58; p<0,05) ЛШ, причому, у хворих на ГКС сила зв’язку була більшою, ніж у пацієнтів І підгрупи. Таким чином, напади ФП у хворих на ІХС та СН спричиняють збільшення реполяризаційної негомогенності, що корелює із важкістю СН, змінами показників кардіогемодинаміки, тривалістю нападу ФП і підтверджує негативну патогенетичну роль цього виду аритмії в формуванні електричної нестабільності міокарду та підвищенні ризику життєво небезпечних аритмій*.*

Встановлено, що розвиток нападів ФП на тлі стабільних форм ІХС супроводжувався достовірним підвищенням рівнів ФНП-α – на 38,1% та в 3,48 рази (p<0,05), ІЛ-8 – на 29,2% та 83,2% (p<0,05) і ІЛ-4 – на 10,6% і 92% (p<0,05) відносно групи порівняння і контрольного показника, відповідно. При кореляційному аналізі визначався позитивний зв’язок ФНП-α та ІЛ-8 між собою (r=0,67; p<0,05), ФК (r=0,76 та r=0,6; p<0,05), стадією СН (r=0,9; та r=0,65; p<0,05) та тривалістю нападу ФП (r=0,32 та r=0,28; p<0,05), відповідно. Рівень ФНП-α позитивно корелював з ЧСШ під час пароксизму (r=0,39; p<0,05) та dQT (r=0,36; p<0,05). На відміну від прозапальних медіаторів, визначена тенденція щодо зниження концентрації ІЛ-4 в міру прогресування СН з мінімальними значеннями при СН ІІ Б.

В групі хворих з ГКС під час нападів ФП рівні прозапальних інтерлейкінів достовірно перевищували показники І підгрупи, групи порівняння і контролю: ФНП-α - на 54%, в 2,1 рази та в 5,3 рази (p<0,05); ІЛ-8 – на 26,1%, на 63% та 2,3 рази (p<0,05). Зростання концентрацій названих цитокінів знаходилось в достовірній залежності між собою (r=0,8; p<0,05) та від збільшення стадії і ФК СН, відповідно для ФНП-α (r=0,77; r=0,86; p<0,05) і ІЛ-8 (r=0,64; r=0,75; p<0,05). Таким чином, пароксизми ФП на тлі ГКС супроводжуються вираженою прозапальною цитокіновою активацією. Виявлено достовірний кореляційний зв’язок між рівнем ФНП-α (r=0,38; p<0,05) та ІЛ-8 (r=32; p<0,05) і тривалістю нападів ФП, а також між концентрацією ФНП-α, ЧСШ під час пароксизму (r=0,35; p<0,05) та dQT після відновлення синусового ритму (r=0,44; p<0,05). Концентрація протизапального ІЛ-4 під час нападу ФП у хворих на ГКС була меншою на 18,8% (p<0,05) від показника І підгрупи та на 74% (p<0,05) від групи порівняння і зменшувалась відповідно зростанню стадій СН і підвищенню концентрації ФНП-α (r=-0,67; p<0,05).

Відзначено, що у хворих з персистуючою формою ФП рівні прозапальних інтерлейкінів ФНП-α і ІЛ-8 достовірно перевищували аналогічні значення хворих з пароксизмальною формою, відповідно - в І підгрупі на 7,9%, (p<0,05) та 16,6%, (p<0,05) і в ІІ підгрупі – на 11,9% (p<0,05) та 12,7% (p<0,05).

Отже, напади ФП у хворих на ІХС асоціюються з підвищенням концентрації прозапальних цитокінів поряд з відсутністю контррегуляторного внеску протизапального медіатора, що набуває найбільш виражених проявів при гострому коронарному синдромі.

В результаті кореляційного аналізу визначені позитивні зв’язки між рівнями ФНП-α та ІЛ-8 в І і ІІ підгрупах (p<0,05), відповідно, і розмірами ЛП (r=0,55-0,55; r=0,52-0,54), КСР (r=0,76-0,58; r=0,52-0,54), КДР (r=0,58; r=0,55), КСО (r=0,8-0,56; r=0,5-0,63) і КДО (r=0,57; r=0,54). Відзначено, що показник ФВ ЛШ знаходився у зворотній залежності від рівня ФНП-α (r=-0,61; r=-0,75), а у хворих на ГКС прямо корелював з концентрацією ІЛ-4 (r=0,5; p<0,05). У хворих з гіпертрофічним типом діастолічного наповнення в І підгрупі рівень ФНП-α прямо корелював з IVRT ЛШ (r=0,48; p<0,05), а зміна рівня ІЛ-8 відбувалась відповідно до збільшення швидкості А (r=0,74; p<0,05), в ІІ підгрупі відмічено позитивний зв’язок між Dt та концентраціями ІЛ-8 (r=0,73; p<0,05) і ФНП-α (r=0,6; p<0,05).

Оцінка цитокінової відповіді в залежності від типів діастолічного наповнення показала, що поглиблення порушень діастоли з формуванням псевдонормального і рестриктивного типів ДДМ в І і ІІ підгрупах, відповідно, супроводжувалось зростанням концентрацій ФНП-α (15%; p<0,05; 10,1%; p<0,05) і ІЛ-8 (17,2%; p<0,05; 8,8%; p<0,05) при практично незмінених рівнях ІЛ-4. Це спричинило зміщення рівноваги в бік факторів запалення і достовірне збільшення співвідношень ФНП-α/ІЛ-4 (p<0,05) і ІЛ-8/ІЛ-4 (p<0,05) в обох підгрупах.

Після відновлення ритму в І і ІІ підгрупах хворих відбувалось зниження концентрацій прозапальних цитокінів, відповідно ФНП-α - на 36,9% та на 51,5% (p<0,05) і ІЛ-8 - на 32,4% та на 26,9% (p<0,05), причому в І підгрупі їхні рівні практично не відрізнялись від групи порівняння, а в ІІ підгрупі залишались достовірно вищими (p<0,05), що було пов’язано із особливостями гострофазової реакції за умов дестабілізації ІХС. Рівень ІЛ-4 в І підгрупі знижувався на 17,4% (p<0,05), в ІІ – підвищувався на 9,6% (p<0,05) і значуще не відрізнявся від значень групи порівняння.

Оцінка впливу монотерапії аміодароном та комбінації аміодарону з бісопрололом на динаміку цитокінового профілю показала, що більш суттєве зниження рівнів прозапальних медіаторів відбувалось під впливом комбінованої терапії, відповідно в І підгрупі - ФНП-α на 30,8% та 45,3%; ІЛ-8 – на 21,0% та 45,9% (p<0,05); в ІІ підгрупі ФНП-α знижувався на 34,5% та 49,4%, а ІЛ-8 – на 22,7% та 33,9% (p<0,05). Вплив терапії на рівень ІЛ-4 на тлі стабільних форм ІХС суттєво не відрізнявся і становив 20,4% та 18,6% (p<0,05), в той час як на тлі ГКС під впливом аміодарону ІЛ-4 змінювався на 13,1%, а при застосуванні комбінації антиаритміків – на 23,7% (p<0,05).

Під впливом 6-місячної терапії аміодароном у пацієнтів виявлено чітку тенденцію щодо зменшення ЛП (4%), КСР (3,2%), КСО (9%), КДР (1,7%), КДО (4,1%) та підвищення ФВ ЛШ (3,1%). Застосування комбінації бісопрололу і аміодарону сприяло більш значущим змінам КСР (5,6%), КДР (2,4%) та достовірному зменшенню КСО (10,6%), КДО (7,8%), діаметра ЛП (9,2%) і збільшенню ФВ ЛШ – на 7,3% (p<0,05).

У хворих з гіпертрофічним типом ДДМ під впливом аміодарону відбувалось достовірне збільшення швидкості Е (8,3%, p<0,05), зменшення швидкості А (8%, p<0,05) і зростання співвідношення Е/А (p<0,05) поряд з незначним зменшенням IVRT – на 6,3% та Dt – на 4,1%. Більш суттєві зміни показників діастоли спостерігались в групі пролікованих комбінацією антиаритміків: поряд з достовірним збільшенням швидкості Е (10,2%, p<0,05), зменшенням вкладу передсердної систоли (8,8%, p<0,05) визначалось достовірне зменшення IVRT (11,2%, p<0,05) та Dt (10,5%, p<0,05), що свідчить про покращення релаксації ЛШ.

У пацієнтів з псевдонормальним типом ДДМ відбувалось достовірне зростання IVRT - на 12,4% (p<0,05) та Dt на 10,9% (p<0,05). Внаслідок зменшення трансмітрального градієнту тиску відмічалось зниження швидкості Е на 16,2% (p<0,05), відносне зростання швидкості А на 6,3% (p<0,05) і зменшення відношення цих показників – Е/А (p<0,05). Вказані зміни трансмітрального профілю свідчать про тенденцію трансформації псевдонормального типу ДДМ в гіпертрофічний тип діастолічного наповнення. Вплив лікування на рестриктивний тип ДДМ полягав в зростанні тривалості IVRT на 40,8% (p<0,001) і Dt на 18,7% (p<0,001). Збільшення часу розслаблення ЛШ, в свою чергу, сприяло зменшенню градієнту тиску між ЛП і ЛШ, і як наслідок цього, зменшенню швидкості Е на 39,5% (p<0,001), доплерехокардіографічного індексу (p<0,001) та збільшенню швидкості А на 37,1% (p<0,01). Вказані зміни трансмітрального профілю свідчили про тенденцію трансформації рестриктивного в псевдонормальний тип ДДМ, а псевдонормального в гіпертрофічний тип діастолічного наповнення.

Під впливом 6-місячного лікування аміодароном та комбінацією аміодарону з бісопрололом середня тривалість збереження синусового ритму складала, відповідно, 2,5 та 4,8 місяців, рецидиви ФП визначали у 60% та у 26% хворих. Протягом періоду спостереження відмічалось підвищення толерантності до фізичного навантаження, зменшення нападів стенокардії, потреби в прийомі антиангінальних засобів і зниження ФК СН (p<0,05), що є свідченням покращення якості життя хворих.

Таким чином, проведена терапія сприяє нормалізації низки показників цитокінової реакції, параметрів кардіогемодинаміки, діастолічної функції та клінічного статусу пацієнтів з пароксизмальною та персистуючою формами ФП при ІХС та СН. Результати дослідження свідчать про більш високу ефективність комбінованої терапії в порівнянні з монотерапією аміодароном в процесах відновлення і утримання синусового ритму, впливу на цитокіновий профіль та інтракардіальні показники.

**ВИСНОВКИ**

В дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення та практичне вирішення актуальної наукової задачі сучасної кардіології – виявлення ролі цитокінових механізмів в розвитку та персистенції нападів фібриляції передсердь у хворих на ІХС та СН, що проявляється змінами цитокінового профілю і асоціюється з тривалістю пароксизмів, зміною показників реполяризації, параметрів кардіогемодинаміки, розвитком діастолічної дисфункції та важкістю СН; визначена оптимальна тактика відновлення і утримання синусового ритму.

1. Наявність нападів фібриляції передсердь у хворих на ІХС пов’язана з більш вираженими проявами ХСН, епізодами гострої лівошлуночкової недостатності, дилатацією лівого шлуночка та лівого передсердя, підвищенням активності тромбоцитарно-коагуляційного потенціалу крові та підвищенням кількості тромбоемболічних ускладнень.
2. У хворих з фібриляцією передсердь на фоні ІХС та СН збільшення дисперсії процесів реполяризації шлуночків прямо пов’язане з функціональним класом СН (r=0,37=0,55; p<0,01), тривалістю пароксизму (r=0,29-0,47; p<0,05), дилатацією лівих відділів серця (r=0,63-0,79; p<0,05) та рівнем прозапального цитокіна ФНП-α (r=0,36-0,44; p<0,05).
3. Наявність фібриляції передсердь у хворих на хронічні форми ІХС та СН асоціюється з підвищенням концентрації прозапальних цитокінів ФНП-α (38,1%, p<0,05) і ІЛ-8 (29,2%, p<0,05), рівень яких корелює з тривалістю нападу тахіаритмії (r=0,32-0,28; p<0,05), і протизапального цитокіна ІЛ-4 (10,6% p<0,05).
4. Напади фібриляції передсердь при гострому коронарному синдромі супроводжуються потужною прозапальною активацією (ФНП-α – 213%; ІЛ-8 – 62,9%; p<0,05) з одночасним пригніченням синтезу протизапального медіатора (ІЛ-4 – 7,4%; p<0,05), рівні прозапальних медіаторів прямо корелюють із тривалістю епізоду тахіаритмії (r=0,38-0,32; p<0,05).
5. Порушення діастолічної функції міокарду у хворих з фібриляцією передсердь на фоні ІХС внаслідок впливу тахіаритмічних епізодів, підвищення жорсткості міокарду і поглиблення дилатації лівих відділів серця створює передумови для виникнення і персистенції нових пароксизмів. Порушення кардіогемодинаміки (ФНП-α: r=0,55-0,8; ІЛ-8: r=0,5-0,8; p<0,05) діастолічної функції (ФНП-α: r=0,48; p<0,05; ІЛ-8: r=0,74; p<0,05) у хворих з нападами фібриляції передсердь при ІХС та СН корелює зі ступенем активності і дисбалансом імунного запалення.
6. Використання аміодарону в комплексному лікуванні хворих на ІХС та СН показало високу ефективність препарату у відновленні і утриманні синусового ритму, позитивний вплив на показники кардіогемодинаміки, діастолічного наповнення і зменшення концентрацій цитокінів (ФНП-α=30,8-34,5%; ІЛ-8=21-22,7%; ІЛ-4=20,4-13,1%; p<0,05).
7. В процесі комбінованого лікування аміодароном із бісопрололом, поряд з високою антиаритмічною ефективністю, помічено достовірне зменшення дилатації лівих відділів серця (ЛП=9,2%; КСО=10,6%; КДО=7,8%; ФВ=7,3%; p<0,05), покращення показників діастолічного наповнення (p<0,05), електрофізіологічних процесів, позитивна динаміка цитокінової відповіді (ФНП-α=45,3-49,4%; ІЛ-8=45,9-33,9%; p<0,05; ІЛ-4 18,6-23,7%; p<0,05) та клінічного перебігу захворювання.
8. Комбінація аміодарону з бісопрололом в порівнянні з монотерапією аміодароном показала більш високу ефективність у пацієнтів з нападами фібриляції передсердь при ІХС та СН в процесах відновлення і збереження синусового ритму, впливу на рівень цитокінів і показники кардіогемодинаміки.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. У хворих з нападами фібриляції передсердь при ІХС та СН є доцільним визначення концентрацій про- та протизапальних цитокінів як додаткового критерію оцінки тривалості пароксизму, ступеня порушень показників кардіогемодинаміки, діастолічного профілю та важливого маркера важкості серцевої недостатності, що пов’язано з погіршенням прогнозу у хворих на гострі та хронічні форми ІХС.
2. Рекомендовано в лікуванні нападів ФП у хворих на ІХС з діастолічним варіантом СН застосування комбінації аміодарону із кардіоселективним β-АБ бісопрололом, що дозволяє краще контролювати ритм, стабілізувати рівні цитокінів, покращувати показники діастолічного наповнення та скоротливої активності міокарда.
3. Для відновлення і контролю синусового ритму, регресії патологічного ремоделювання, проявів діастолічної дисфункції та корекції цитокінової відповіді у хворих з нападами фібриляції передсердь при ІХС, в разі протипоказань до β-адреноблокаторів, рекомендується застосування активних насичуючих режимів аміодарону під контролем ЧСС та інтервалу QT.

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

1. Лозовая Т.А. Этиопатогенетические механизмы фибрилляции предсердий у больных с сердечной недостаточностью // Вісник Сумського державного університету. – 2004. - № 11(70). - С. 152-160.
2. Лозовая Т.А. Иммунологические и гемодинамические аспекты персистирующей формы фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца // Вісник Сумського державного університету. – 2005. - № 7(79). - С. 101-105.
3. Лозовая Т.А. Цитокиновая активность и функциональное состояние миокарда у больных с пароксизмами мерцательной аритмии при ишемической болезни сердца // Вісник Сумського державного університету. – 2006. - № 8(92). - С. 140-146.
4. Лозовая Т.А., Демихова Н.В. Клинико-инструментальные показатели и медикаментозная коррекция у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий при ишемической болезни сердца // Проблеми медичної науки та освіти. – 2005. - № 4. – С. 60-62. (Автором проведено клініко-інструментальне обстеження хворих, підготовлено статтю до друку).
5. Целуйко В.И., Лозовая Т.А. Особенности цитокинового профиля у больных с пароксизмами фибрилляции предсердий при ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности //Український кардіологічний журнал. – 2007. - № 4. – С. 18-23. (Автор здійснила набір клінічного матеріалу, визначала рівні цитокінів у сироватці крові, підготувала статтю до друку).
6. Деклараційний патент на корисну модель № 13080 України, МПК (2006) А61В5/00. Спосіб лікування хворих з пароксизмами фібриляції передсердь при ішемічній хворобі серця / І.Д. Рачинський, Т.А. Лозова, Н.В. Деміхова, Н.С. Кондратюк, В.П. Желєзний, А.Ф. Кравець (Україна), Сід Ахмед Мохамед Хасан Мохамед (Судан). - № u 200508844; Заявл. 16.09.2005; опубл. 15.03.2006, Бюл. №3. (Автор забезпечила обстеження хворих, проводила обробку результатів, працювала з патентами).
7. Лозова Т.А. Вплив аміодарону на клініко-інструментальні показники у хворих з пароксизмальною формою фібриляції передсердь та ішемічною хворобою серця // Актуальні проблеми старіння: Матеріали VI наукової конференції молодих вчених, присвяченої пам’яті академіка В.В Фролькіса - Київ, 28 січня 2005. – С. 103-104.
8. Лозова Т.А. Якість життя у хворих з фібриляцією передсердь // Медицина третього тисячоліття: Матеріали міжвузівської конференції молодих вчених – Харків, 17-18 січня 2006. – С. 63.
9. Рачинский И.Д., Лозовая Т.А., Железный В.П., Демихова Н.В. Факторы иммунного воспаления в патогенезе пароксизмов фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца // Порушення ритму серця: сучасні підходи до лікування: Матеріали пленуму правління Асоціації кардіологів України – Київ, 27-29 вересня 2005. - С.47. (Автор визначала рівні цитокінів, проводила статистичний аналіз, підготовила тези до друку).
10. Лозовая Т.А., Хоменко О.Н., Тодорюк Н.С. Роль интерлейкина-8 в патогенезе фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца // Сучасні проблеми клінічної та теоретичної медицини: Матеріали міжнародної науково-практичної конференції студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів – Суми, 20-22 квітня 2005. – С.110-111. (Дисертант визначала рівень цитокінів, проводила статистичну обробку, підготувала тези до друку).
11. Рачинский И.Д., Демихова Н.В., Лозовая Т.А. Влияние фибрилляции предсердий на развитие сердечной недостаточности и оценку качества жизни больных с ишемической болезнью сердца // Наука і освіта «2005»: Матеріали VIII міжнародної науково-практичної конференції - Дніпропетровськ, 7-21 лютого 2005. – С. 25-26. (Здобувачем зібрано матеріал, проведена його статистична обробка та описання і узагальнення отриманих результатів).
12. Лозова Т.А., Руденко Т.Н. Ефективність аміодарону при лікуванні хворих літнього віку з фібриляцією передсердь та ішемічною хворобою серця // Проблемы старения и долголетия: Матеріали ІV національного конгресу геронтологів і геріатрів України - Київ, 11-13 жовтня 2005. – С.160-161. (Автор проводила клініко-інструментальне обстеження хворих. обробку результатів, підготувала тези до друку)
13. Лозовая Т.А., Марцовенко В.И., Андриенко Н.Ф., Легарева С.А. Системная воспалительная активность в патогенезе фибрилляции предсердий при ишемической болезни сердца // Сучасні проблеми терапії – від гіпотез до фактів: Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю – Вінниця, 10-11 листопада 2005. – С. 356-357. (Автор проводила клінічне, імунологічне обстеження хворих, підготувала тези до друку).

**АНОТАЦІЯ**

**Лозова Т.А. Цитокіновий профіль пароксизмів фібриляції передсердь у хворих на ішемічну хворобу серця і серцеву недостатність. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2008.

Дисертація присвячена вивченню динаміки цитокінової відповіді, показників кардіогемодинаміки і діастолічної функції у хворих з пароксизмальною і персистуючою формою фібриляції передсердь при ІХС, ускладненою СН, а також впливу на ці показники терапії аміодароном та комбінації аміодарону з бісопрололом.

Встановлено, що напади ФП у хворих на ІХС та СН супроводжуються підвищенням концентрації прозапальних цитокінів ІЛ-8 та ФНП-α, рівень яких корелює зі стадією та ФК СН, тривалістю нападу тахіаритмії, показниками кардіогемодинаміки, діастолічного наповнення та деякими електрокардіографічними параметрами (dQT). Показано, що напади ФП протікають за участю протизапального медіатора – ІЛ-4, рівень якого знаходиться в залежності від проявів ІХС та важкості СН. У пацієнтів зі стабільними формами ІХС наявність ФП супроводжувалась зростанням рівня цитокіну (p<0,05), в той час, як при ГКС визначалось зменшення його концентрації. Виявлено зворотну кореляційну залежність між концентрацією ІЛ-4 та ФВ ЛШ. Досліджено, що напади ФП у хворих на ІХС та СН асоціюються з дилатацією лівих камер серця і розвитком діастолічної дисфункції за гіпертрофічним (74,4%), псевдонормальним (8,7%) та рестриктивним (13,0%) типами. Погіршення показників діастолічного наповнення асоціювалось з поглибленням порушень балансу цитокінів. Показані переваги застосування комбінації аміодарону з бісопрололом в комплексній терапії хворих з ФП при ІХС та СН, яка запобігає рецидивуванню аритмії, сприяє нормалізації цитокінового профілю, покращує функціональний стан міокарду та показники діастолічної функції.

**Ключові слова:** фібриляція передсердь, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, діастолічна дисфункція лівого шлуночка, цитокіни, аміодарон, бісопролол.

**АННОТАЦИЯ**

**Лозовая Т.А. Цитокиновый профиль пароксизмов фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – кардиология. – Запорожский государственный медицинский университет МЗ Украины, Запорожье, 2008.

Диссертация посвящена изучению изменений баланса цитокинов, показателей кардиогемодинамики и диастолической функции у больных с пароксизмальной и персистирующей формами ФП при ИБС, их роли в развитии и прогрессировании сердечной недостаточности, а также влияния на эти показатели монотерапии амиодароном и комбинации амиодарона и бисопролола. Обследовано 115 больных с приступами ФП при ИБС и СН: 61 пациент с хроническими формами ИБС, 54 – с острым коронарным синдромом. Группу сравнения составили 36 больных ИБС и СН без нарушений сердечного ритма. В группу контроля вошло 20 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу.

Сывороточные уровни ФНО-α, ИЛ-8 и ИЛ-4 определяли методом иммуноферментного анализа. Показатели кардиогемодинамики и диастолической функции исследовали с помощью одно-, двухмерной и допплер-эхокардиографии. Установлено, что структурно-функциональные параметры сердца у больных с приступами ФП при ИБС характеризуются ремоделированием с развитием дилатации левых камер и снижением сократительной способности левого желудочка. Показано, что в основе развития ХСН у таких больных находится нарушение диастолической функции, которое протекает в виде гипертрофического (74,7%), псевдонормального (8,7%) и рестриктивного типов (13%).

Исследование показателей цитокинового ответа показало, что развитие приступов ФП сопровождается гиперсекрецией провоспалительных цитокинов ФНО-α и ИЛ-8, уровень которых прямо коррелирует с тяжестью СН (r=0,47-0,8), показателями кардиогемодинамики (ЛП, КСР, КДР, КСО, КДО) и диастолического наполнения. Показана прямая зависимость между концентрацией ИЛ-8 (r=0,28-0,32; p<0,05)и ФНО-α (r=0,32-0,38; p<0,05) и длительностью приступа ФП, уровнем ФНО-α, частотой сокращений желудочков (r=0,35-0,39; p<0,05) и показателем дисперсии QT (r=0,36-0,44; p<0,05). Установлено, что уровень противовоспалительного медиатора ИЛ-4 находится в прямой зависимости от формы ИБС: наличие ФП при стабильных формах ИБС сопровождалось увеличением уровня цитокина, а при ОКС наблюдалось уменьшение его концентрации. Показано, что у больных с диастолическим вариантом СН прогрессирование нарушений диастолы с формированием псевдонормального и рестриктивного типов сопровождается дисбалансом цитокинов – гиперсекрецией ФНО-α и ИЛ-8 и угнетением синтеза ИЛ-4. Выявленные корреляционные связи между ФВ левого желудочка и концентрациями ФНО-α и ИЛ-4 подчеркивают роль цитокинов в нарушении сократимости миокарда и прогрессировании СН.

Установлено, что уровень цитокинов определялся не только клинической формой ИБС, но и длительностью приступа ФП: при пароксизмальних формах ФП концентрации ФНО-α и ИЛ-8 были достоверно меньшими, чем при персистенции приступов. Показано, что восстановление синусового ритма сопровождается снижением уровней ФНО-α и ИЛ-8 и стабилизацией ИЛ-4 до показателей пациентов с хроническими формами ИБС. Доказано, что наиболее эффективное влияние на клинические, кардиогемодинамические и иммуновоспалительные показатели оказывала комбинированная терапия амиодароном и бісопрололом на фоне базисной терапии ИБС и СН.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, диастолическая дисфункция левого желудочка, цитокины, амиодарон, бисопролол.

SUMMERY

Lozovaya T.A. The condition of cytokines in paroxysms of atrial fibrillation at patients with ischemic heart disease and heart failure. – Manuscript.

Dissertation on competition scientific degree Candidate of the Medical Sciences in specialty 14.01.11 – cardiology. – Zaporozhye State Medical University of Ministry of Health of Ukraine, Zaporozhye, 2008.

Thesis is devoted to the study cytokines, intracardiac hemodynamic parameters, diastolic function, and their connection in development and progressing of chronic heart failure (CHF) in patients of paroxysmal and persistent form of atrial fibrillation (AF) in ischemic heart disease (IHD) and to influence on these indexes of amiodaron and of combination of amiodaron and bisoprolol.

The patients with AF was characterized by more advanced congestive heart failure and worse disorders of left ventricular remodeling than representative group. It has been shown, that CHF in patients with AF was associated by disorder of diastolic dysfunction by “abnormal relaxation” (74,7%), “pseudonormal” (8,7%) and “restrictive” (13,0%) type. It fixed, that paroxysms of AF were accompanied by increase of concentration TNF- α and IL-8 and change of level IL-4. Patients with AF in acute coronary syndromes had higher levels of TNF- α, IL-8 and less concentration of IL-4 is comparison with patients of the chronic IHD and representative grope. It marked, that concentration of pro-inflammatory cytokines in persistent form of AF was higher their levels is paroxysmal form. Restoration of sinus rhythm was accompanied by authentic reduction of concentration pro-inflammatory cytokines (TNF- α and IL-8, p<0,05) and stabilization of level IL-4. The level of TNF-α and IL-8 was positive correlated with functional class of CHF, some electrocardiography parameters (dQT), markers of left ventricular remodeling, intensity of diastolic dysfunction and duration of AF. Eject function of left ventricle was inverse correlation with level of TNF-α and positive correlation with of IL-4.

The combined therapy by of amiodaron and bisoprolol has influenced the most effective on clinical, morfofunctional parameters, markers of diastolic dysfunction cytokine inflammatory in patients of in patients of paroxysmal and persistent form of AF with IHD and HF.

**Key words:** atrial fibrillation, ischemic heart disease, heart failure, diastolic dysfunction, cytokines, amiodaron, bisoprolol.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

ГКС – гострий коронарний синдром

ДДМ - діастолічна дисфункція міокарду

ЗСЛШ - задня стінка лівого шлуночка

ІЛ - інтерлейкін

ІХС – ішемічна хвороба серця

КДО - кінцевий діастолічний об’єм

КДР - кінцевий діастолічний розмір

КСО - кінцевий систолічний об’єм

КСР - кінцевий систолічний розмір

ЛП – ліве передсердя

ЛШ – лівий шлуночок

МШП - міжшлуночкова перетинка

СН - серцева недостатність

ФВ – фракція викиду

ФК – функціональний клас

ФНП-α – фактор некрозу пухлин-α

ФП - фібриляція передсердь

ЧСС – частота серцевих скорочень

ЧСШ - частота скорочень шлуночків

A - швидкість потоку крові в систолу передсердя

Dt - deceleration time – час уповільнення раннього діастолічного потоку

E - швидкість кровотоку в ранній період діастоли

IVRT - isovolumic relaxation time - час ізоволюмічного розслаблення лівого шлуночка

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