

ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

МИХАЙЛИК ОЛЕНА АНАТОЛІВНА

УДК 616.12-008.331.1-06:616.12-
009.72:616-018.74]-085.27

**РОЛЬ НІТРОЗУЮЧОГО СТРЕСУ В ФОРМУВАННІ ТА
ПРОГРЕСУВАННІ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА
ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ В ПОЄДНАННІ ЗІ СТЕНОКАРДІЄЮ
НАПРУГИ ТА ЇЇ КОРЕКЦІЯ ЗА ДОПОМОГОЮ
МЕТАБОЛІТОТРОПНИХ КАРДІОПРОТЕКТОРІВ**

14.01.11 – кардіологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата
медичних наук

Запоріжжя - 2012

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Запорізькому державному медичному університеті.

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор **Крайдашенко Олег Вікторович**, Запорізький державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Фуштей Іван Михайлович**, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», завідувач кафедри терапії, клінічної фармакології і ендокринології;

доктор медичних наук, професор **Коломієць Вікторія Володимирівна**, Донецький національний медичний університет ім. М.Горького, професор кафедри внутрішньої медицини-2.

Захист відбудеться "28" березня 2012 р. о 14-00 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 « 24 » лютого 2012 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради,
д.мед.н., професор

М.А. Волошин

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) посідають значне місце в структурі непрацездатності, інвалідизації та смертності населення. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, щорічно у світі від ССЗ помирає близько 50 млн. людей [Барміна Г.Х., 2009; Горбась І.М., 2007]. Серед основних причин шосту і сьому сходинки займають відповідно ішемічна хвороба серця (ІХС) та гіпертонічна хвороба (ГХ). За прогнозом, до 2020 р. ССЗ відтіснять інфекційні хвороби як провідну причину смерті та інвалідності, при цьому ІХС займатиме перше, церебро-васкулярна патологія – четверте місце у світі [Volpe M. et al., 2010].

Ураження органів-мішеней при ГХ суттєво впливає на загальну величину кардіоваскулярного ризику [Бобришев К.А., Коломієць В.В., 2010; Єльський В.Н. та ін., 2008]. Більшість пацієнтів з ураженнями органів-мішеней, зокрема дисфункцією ендотелію, мають високий або дуже високий кардіоваскулярний ризик. Проте використання рутинних методів розрахування ризику не дає можливості стратифікувати хворих належним чином до груп ризику, тому що до теперішнього часу не сформульовані принципи застосування програм з оцінкою індивідуального ризику [Фролова Л.А., Прилуцкий А.С., Фуштей І.М., Фролов А.К., 2010; Бобришев К.А., Коломієць В.В., 2010; Алахадзе Н.Г, Єна Л.М., 2009]. У цьому зв'язку подальша розробка сучасних методів стратифікації хворих із ССЗ та їх лікування на підставі вивчення основних причин формування дисфункції ендотелію є досить актуальним питанням сучасної кардіології.

Проте в роботах, присвячених вивченню функціонального стану судинного ендотелію при ГХ в поєднанні із стенокардією напруги, немає однозначної думки щодо ролі нітрозуючого стресу в формуванні і прогресуванні дисфункції ендотелію, а також терапевтичної стратегії, спрямованої на ефективне блокування цих механізмів, що є однією з найбільш актуальних проблем сучасної кардіології.

В останні роки величезна увага приділяється застосуванню нових препаратів різних груп, які рекомендуються з позицій доказової медицини для лікування гіпертонічної хвороби в поєднанні зі стенокардією напруги. Аналіз літератури показав, що класичні антиангінальні та антигіпертензивні препарати виявляються малоефективними для корекції гемоваскулярного гомеостазу, що обумовлює пошук інших груп препаратів, застосування яких дозволить зменшити інтенсивність проявів дисфункції ендотелію та ішемії, пов'язаної з порушенням вазорегулюючої функції кровоносних судин і метаболізму оксиду азоту.

Будь-який чинник, дія якого супроводжується зміною функції і структури

органів, опосередкує ефект через порушення метаболізму, перш за все - метаболізму енергетичного, тому навіть часткова нормалізація порушеного метаболізму може сприяти підтримці функціональної активності і життєздатності тканин навіть при дії патологічного чинника, що зберігається. Це пояснює сьгоднішній інтерес до застосування метаболітотропних кардіопротекторів у лікуванні хворих з кардіальною патологією [Фуштей І.М., 2010].

Залишається недостатньо вивченим підхід до диференційованого призначення метаболітотропних кардіопротекторів з урахуванням рівня вільнорадикального окислення, особливостей серцевого ремоделювання, добового профілю артеріального тиску (ДПАТ) та ішемічних змін міокарда, варіабельності серцевого ритму (ВСР) та на функціонального стану судинного ендотелію. У зв'язку з цим ставиться питання проведення ефективної терапії ГХ в поєднанні зі стенокардією напруги із застосуванням метаболітотропних кардіопротекторів, які одночасно поліпшують структурно-функціональний стан міокарда, ендотеліальну функцію судин, знижують рівень нітрозуючого стресу, нормалізують ДПАТ і ВСР.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи кафедри клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології Запорізького державного медичного університету «Клініко-біохімічні аспекти діагностики та корекції ендотеліальної дисфункції у осіб з серцево-судинною патологією» (№ держ. реєстрації 0100U001183). Автором проводився підбір хворих, їх клінічне та інструментальне дослідження, статистичний аналіз отриманих результатів.

Мета дослідження: Визначити патогенетичну роль нітрозуючого стресу у формуванні та прогресуванні дисфункції ендотелію у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні зі стенокардією напруги для з'ясування доцільності включення лікарських засобів, що корегують виявлені зміни, в базисну терапію.

Задачі дослідження:

1) Вивчити функціональний стан судинного ендотелію, характер добового профілю артеріального тиску та ішемічних змін, вегетативної нервової системи та кардіогемодинамічні показники залежно від рівня нітрозуючого стресу та активності антиоксидантної системи у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні зі стенокардією напруги.

2) Дослідити вклад нітрозуючого стресу та супресії антиоксидантної системи на формування гіпертензивного серця у хворих на гіпертонічну хворобу без та в поєднанні зі стенокардією напруги.

3) Дослідити принциповий механізм регуляції процесів кардіоваскулярного ремоделювання, поєднаний з інтенсифікацією

прооксидантної системи та дисфункцією ендотелію судин, у хворих на гіпертонічну хворобу без та в поєднанні зі стенокардією напруги.

4) Розробити методи оцінки можливої реверсії ендотеліальної дисфункції за допомогою маркерів прооксидантного нітрозуючого стресу.

5) Провести порівняльний аналіз впливу триметазидину MR та його комбінації з тіотриазоліном на структурно-функціональні характеристики міокарда, механічні властивості ендотелію судин, активність нітрозуючого стресу та антиоксидантної системи у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні зі стабільною стенокардією напруги при 12-тижневому лікуванні.

Об'єкт дослідження: хворі на гіпертонічну хворобу II стадії в поєднанні зі стенокардією напруги I-II функціональних класів.

Предмет дослідження: показники нітрозуючого стресу, функціональний стан судинного ендотелію та антиоксидантної системи, стан кардіогемодинаміки, добовий профіль артеріального тиску та характер ішемічних змін міокарда, стан вегетативної нервової системи та їх динаміка під впливом терапії, що включає метаболітотропні кардіопротектори - тіотриазолін та триметазидин MR.

Методи дослідження: Загальноклінічні, інструментальні (холтеровське моніторування артеріального тиску та електрокардіограми з аналізом ішемічних змін і варіабельності серцевого ритму, дослідження кровотоку в брахіальній артерії з визначенням ендотелійзалежної (ЕЗВД) та ендотелійнезалежної (ЕНВД) вазодилатації, ультразвукове дослідження серця); біохімічні (рівень стабільних метаболітів оксиду азоту, карбоксильних і карбонільних груп білків, активність глутатіонредуктази, каталази; рівень L-аргініну), імуноферментні (3-нітротирозин).

Наукова новизна отриманих результатів. Встановлено кореляційну залежність між показниками стану судинного ендотелію, рівнем антиоксидантної системи, характером добового профілю артеріального тиску та характером ішемічних змін міокарда, станом кардіогемодинаміки та вегетативної нервової системи з рівнем нітрозуючого стресу у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні зі стенокардією напруги. Встановлено стан кардіогемодинаміки, структурно-функціональні зміни лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні зі стенокардією напруги, антиокислювальних резервів та стабільних метаболітів оксиду азоту. Одержано нові дані щодо комплексного впливу терапії тіотриазоліном і триметазидином MR на тлі базисної терапії на рівень нітрозуючого стресу, функціональний стан судинного ендотелію та рівень антиоксидантної системи, характер добового профілю артеріального тиску та ішемічних змін міокарда, стан кардіогемодинаміки та вегетативної нервової системи у хворих на гіпертонічну

хворобу в поєднанні зі стенокардією напруги.

Практичне значення одержаних результатів. Встановлений взаємозв'язок між показниками функціонального стану судинного ендотелію та рівнем антиоксидантної системи, характером добового профілю артеріального тиску та ішемічних змін міокарда, параметрами кардіогемодинаміки і вегетативної нервової системи у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні зі стенокардією напруги. Патогенетичний вплив на механізми нітрозуючого стресу дає підставу вважати, що в корекції цих порушень необхідна комплексна терапія, яка включає метаболітотропні кардіопротектори. Зважаючи на встановлений тісний кореляційний зв'язок між параметрами функціонального стану ендотелію, характером добового профілю артеріального тиску, станом кардіогемодинаміки та вегетативної нервової системи, з одного боку, і показниками вільнорадикального окислення та антиоксидантної системи, з іншого, рівень нітрозуючого стресу може бути маркером ступеня тяжкості гіпертонічної хвороби і ремоделювання серцево-судинної системи. Тіотриазолін, триметазидин MR, з урахуванням позитивного комплексного впливу на кардіогемодинаміку, процеси ремоделювання серцево-судинної системи, ендотеліальну функцію та рівень нітрозуючого стресу, можуть бути рекомендовані для терапії гіпертонічної хвороби в поєднанні зі стенокардією напруги.

Основні результати проведеного дослідження впроваджені і використовуються в роботі відділень кардіологічного та госпітального відділення Запорізької обласної клінічної лікарні, в терапевтичному відділенні міської клінічної лікарні №6, відділенні терапевтичного профілю міської клінічної лікарні №10. Також результати проведеного дослідження впроваджені і використовуються у навчальному процесі на кафедрі клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології Запорізького державного медичного університету, на кафедрі внутрішніх хвороб №3 Запорізького державного медичного університету, на кафедрі клінічної фармакології, клінічної фармації та фармакотерапії Донецького національного медичного університету ім. М. Горького, на кафедрі терапії, клінічної фармакології та ендокринології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України». За матеріалами дисертаційного дослідження отримано патент на корисну модель.

Особистий внесок здобувача. Автором роботи разом з керівником сформульовано мета і задачі дослідження, проведено інформаційний і патентний пошук, аналіз і узагальнення літературних джерел з даної проблеми, розроблений план проведення дослідження, виконано клінічне обстеження хворих на гіпертонічну хворобу та в поєднанні з ішемічною хворобою серця й осіб, що ввійшли до контрольної групи, виконано інструментальні і лабораторні

дослідження спільно зі співробітниками Центральної науково-дослідної лабораторії Запорізького державного медичного університету; лікування хворих і контроль за його ефективністю. Автором самостійно зроблено статистичний аналіз матеріалів дослідження, сформульовано висновки, практичні рекомендації, відібрано дані, які послужили основою для опублікованих статей, написана дисертаційна робота.

Апробація результатів дисертації. Основні положення і результати дисертаційної роботи висвітлені й обговорювалися на XXVI науково-практичній конференції «Сучасні проблеми створення, дослідження та апробації лікарських засобів» (м. Харків 2009 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2009» (м. Запоріжжя, 2009 р.), Міжнародній науково-практичній конференції «Тіотриазолін і його композиційні лікарські препарати: досягнення та перспективи» (м. Запоріжжя, 2010 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2011» (м. Запоріжжя, 2011 р.). Апробація роботи пройшла на розширеному засіданні кафедри клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології, кафедри внутрішніх хвороб-3, кафедри внутрішніх хвороб-2 Запорізького державного медичного університету та кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології Запорізької медичної академії післядипломної освіти МОЗ України 27 вересня 2011.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 8 робіт, з них 4 статті – у фахових наукових виданнях; одна робота написана без співавторів. Отримано 1 патент України на винахід.

Структура й обсяг дисертації. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали і методи дослідження», двох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел. Дисертація викладена на 158 сторінках друкованого тексту, фактичні дані висвітлені у 37 таблиці. Список літератури містить 236 джерел, з них 78 робіт кирилицею і 158 - латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал і методи дослідження. Матеріалом проведеного дослідження були дані клінічного обстеження і динамічного спостереження за 106 хворими на ГХ II стадії з артеріальною гіпертензією першого-другого ступеня, з них 78 - в поєднанні з ІХС виключно зі стенокардією напруги I-II ФК (за класифікацією Європейського товариства гіпертензії, Європейського товариства кардіологів (2007р.) та Українського товариства кардіологів (2008р.), які знаходилися на

стаціонарному обстеженні і лікуванні в кардіологічному відділенні комунальної установи «Запорізька обласна клінічна лікарня» або звертались амбулаторно в поліклініку Запорізької обласної клінічної лікарні. Контрольну групу склали 30 здорових осіб, віком від 33 до 70 років. Всі досліджувані пройшли загальноклінічне, лабораторне та інструментальне обстеження з метою верифікації діагнозу, визначення ускладнень і супутньої патології. Дизайн дослідження виглядав таким чином, як представлено в табл. 1.

Таблиця 1

Характеристика обстежених осіб

Група осіб	Усього обстежено 136 осіб		
	Хворі на ІХС	Хворі на ГХ з ГХ	Здорові особи
Кількість обстежених осіб	78	28	30
Кількість жінок	49	21	18
Кількість чоловіків	29	7	12
Середній вік	57,3±0,8	54,9±1,0	55,5±1,3
Середня тривалість ГХ	5,7±0,5	5,5±0,7	-
Середня тривалість ІХС	2,9±0,3	-	-

На момент включення в дослідження пацієнти одержували систематизовану, ефективну фармакотерапію з використанням рекомендованих доз бета-адреноблокаторів, інгібіторів АПФ, статинів, ацетилсаліцилової кислоти. Хворі, які на момент включення в дослідження не мали контрольованої артеріальної гіпертензії та цільової величини ЧСС, не брали участь у подальшому спостереженні.

Із 78 пацієнтів, що були зіставлені з критеріями включення/виключення, було відібрано 38 осіб, які були розподілені у дві групи лікування по 19 осіб у кожній відповідно. До 1-ї групи увійшли пацієнти, що отримували традиційну антигіпертензивну та антиангінальну терапію, яким додавався триметазидин («предуктал MR» виробництва Servier, Франція) в дозі 70 мг на добу. До 2-ї групи увійшли особи, які отримували комбінацію триметазидину MR та тіотриазоліну (100-300 мг/доб) на тлі базисної терапії.

Весь період лікування склав 12 тижнів. Всі пацієнти, дані яких були враховані у дослідженні, завершили лікування. Після підписання інформованої згоди щодо участі у дослідженні усім пацієнтам проводилося загальноклінічне, а також спеціальне обстеження. Загальноклінічне дослідження здійснювалося у відповідності зі стандартами якості лікувально-діагностичного процесу, прийнятими в Запорізькій обласній клінічній лікарні. Проводився збір скарг пацієнтів, анамнезу захворювання, даних об'єктивного обстеження,

лабораторних (розгорнутий аналіз крові, біохімічний аналіз крові, функціональні проби печінки, аналіз крові на вміст глюкози, електролітів, показників згортальної й антизгортальної системи крові; загальний аналіз сечі, аналіз сечі за Нечипоренком й ін.) та інструментальних (ЕКГ, ехокардіографія, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини й ін.) методів дослідження. Верифікацію добового профілю та рівня артеріального тиску, а також аналіз показників варіабельності серцевого ритму здійснювали методом добового моніторингу АТ та ЕКГ з подальшим комп'ютерним аналізом даних. Для оцінки вираженості процесів ремоделювання судин проводили визначення товщини інтимо-медіального сегмента та лінійних швидкостей кровотоку загальної сонної артерії ультразвуковим методом з імпульсно-хвильовою доплерографією. Для вивчення ендотеліальної функції проводили визначення ЕЗВД плечової артерії (ПА) (відсоток гіперемії) і ЕНЗВД (відсоток вазодилатації) з використанням ехолокації правої ПА. Вивчення структурно-функціональних показників лівих відділів міокарда і центральної гемодинаміки проводили ехокардіографічним методом.

Визначення вмісту кінцевих метаболітів оксиду азоту, а саме нітратів та нітритів, вмісту окислювальної модифікації та ступеня фрагментації білків, активності каталази та глутатіонредуктази у сироватці крові проводили спектрофотометричним методом за допомогою спектрофотометра. Вміст рівня L-аргініну у сироватці крові визначали за допомогою хроматографії згідно з доданою інструкцією. Рівень 3-нітротирозину у сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою оригінального набору «Nitrotyrosine» фірми «HyCult biotechnology b.v.» (Голандія) згідно з доданою інструкцією. Опрацювання отриманих даних проводилося із використанням параметричних і непараметричних методів статистичного аналізу за допомогою пакету комп'ютерних програм «STATISTICA® for Windows 6.0». При перевірці статистичних гіпотез нульову гіпотезу відкидали при рівні статистичної значущості нижче 0,05.

Результати власних досліджень та їх обговорення. При аналізі показників, які характеризують ДМАТ, було встановлено, що у хворих на ГХ в поєднанні зі стенокардією напруги І-ІІ ФК спостерігається велика варіабельність систолічного та діастолічного АТ вночі в порівнянні з практично здоровими особами, що, разом зі статистично значущим підвищенням в цій групі хворих усіх індексів «навантаження» органів-мішеней тиском, може бути однією з причин набагато вищого ризику кардіоваскулярних ускладнень у хворих цієї категорії. Звертає на себе увагу, що у хворих на ГХ без ІХС встановлено достовірне підвищення показника індексу часу гіпертензії (ІЧГ)

систоличного артеріального тиску (САТ) вдень на 8,6 % ($p < 0,05$) по відношенню до хворих на ГХ і ІХС. Майже у 78,3% хворих на ГХ і ІХС відсутнє достатнє зниження АТ вночі, що характеризується як ознака несприятливого віддаленого прогнозу.

Можна припустити, що порушення системи регуляції добового циклу АТ є закономірними у пацієнтів із супутньою ІХС і можуть асоціюватися із неоптимальним станом ВСР. Дійсно, результати спостережень виявили, що по відношенню до групи практично здорових осіб у хворих на ГХ і ІХС виявлено достовірне зниження величини циркадного індексу на 4,88 % ($p < 0,05$), що свідчить про "вирівнювання" ЧСС вдень і вночі. Крім того, значення SDNN індексу були найбільш низькими у когорті хворих на ГХ і ІХС на 35,48 % ($p < 0,05$) відносно здорових осіб та на 21,57 % ($p < 0,05$) відносно хворих на ГХ. Це супроводжувалось погіршенням потужності спектру дуже низьких (на 47,51 %, $p < 0,05$) і низьких (на 63,48 %, $p < 0,05$) частот відносно здорових осіб. Це відображає зниження рівня регуляції центрального контуру управління, що відбиває вплив гуморально-метаболических чинників на активність синусового вузла, загального рівня вегетативної регуляції і симпатичного відділу в групі хворих на ГХ і ІХС.

У хворих на ГХ і ІХС має місце значуще зниження, відносно здорових осіб, таких показників, як RMSSD на 53,85 % ($p < 0,05$), pNN50 на 87 % ($p < 0,05$), HF на 70,7 % ($p < 0,05$), симпатичної складової ВСР, що проявляється зниженням LF на 63,48 % ($p < 0,05$), зниженням рівня регуляції центрального контуру управління, що відображає вплив гуморально-метаболических чинників на активність синусового вузла (VLF) і сумарних критеріїв порушення ВСР – TP на 52,45 % ($p < 0,05$), SDNN на 33,8 % ($p < 0,05$), SDANN на 29,1 % ($p < 0,05$), відповідно. Враховуючи, що у хворих на ГХ і ІХС, по відношенню до здорових осіб, баланс впливу цих ланок на серцеву діяльність за показниками LFn, HFn, LF/HF значущих змін не зазнав, можна припустити, що така «псевдонормалізація» співвідношення симпатичних і парасимпатичних впливів на ВСР є характерною для цієї категорії пацієнтів. Це відбувається за рахунок більш вираженого ураження симпатичної ланки регуляції серцевої діяльності при наявності ІХС.

У хворих на ГХ виявлені менш виражені порушення ВСР, які полягають у переважанні симпатичної складової і пригніченні парасимпатичної вегетативної регуляції серцевого ритму, а саме: достовірне зниження циркадного індексу на 7,3 % ($p < 0,05$), SDNN index на 17,74 % ($p < 0,05$), VLF на 32,95 % ($p < 0,05$), LF на 45,28 % ($p < 0,05$), HF на 68,9 % ($p < 0,05$) в порівнянні зі здоровими особами. Сумарні критерії порушення ВСР зазнали змін: TP достовірно знизився на 34,3 % ($p < 0,05$), SDNN на 30,3 % ($p < 0,05$), SDANN на 17,02 % ($p < 0,05$), відповідно.

Таким чином, хворі на ГХ і ІХС, в порівнянні зі здоровими особами, мають клінічно значущі порушення ВСР, але, в порівнянні з хворими на ГХ без ІХС, у яких в значній мірі уражена парасимпатична ланка ВСР з переважанням симпатичного тону, вони мають значні ураження як парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи, так і симпатичного відділу зі значним супутнім, прогностично несприятливим зниженням загальної ВСР.

Зареєстровано достовірне збільшення загальної тривалості та кількості епізодів елевації та депресії сегмента ST у хворих на ГХ в порівнянні з групою контролю, більш виражене при супутній ІХС. Ступінь підйому сегмента ST та його тривалість у хворих на ГХ достовірно перевищувала аналогічні показники групи контролю на 50,96 % та 72,13 % відповідно. У хворих на ГХ в поєднанні з ІХС мало місце достовірне збільшення елевації сегмента ST в порівнянні з групою контролю та хворими на ГХ на 61,57 % та 21,64 % відповідно, а також збільшення тривалості елевації сегмента ST на 82,14 % та 35,94 % відповідно. Аналогічних змін зазнали показники депресії сегмента ST в обстежених осіб. Ступінь зниження сегмента ST та його тривалість у хворих на ГХ на 41,68 % та 86,93 % перевищували аналогічні показники в групі контролю, а у пацієнтів з супутньою ІХС вони були на 62,14 % і 90,5 % більше даних показників контрольної групи та на 35,08 % і 27,33 % в порівнянні з групою хворих на ГХ. В групі хворих на ГХ в поєднанні зі стенокардією напруги було зареєстровано максимальну кількість надшлуночкових та шлуночкових екстрасистол. Так, кількість надшлуночкових екстрасистол на 87,68 % перевищувала даний показник в групі контролю та на 56,16 % в порівнянні з групою хворих на ГХ. Кількість шлуночкових екстрасистол у хворих з поєднанням ГХ і ІХС на 92,39 % та 63,37 % перевищувала даний показник в групі здорових осіб та серед хворих на ГХ відповідно.

При проведенні ультразвукових досліджень було встановлено, що хворі на ГХ в порівнянні зі здоровими особами мають значні порушення геометрії міокарда ЛШ, обумовлені ремоделюванням серця, що також зумовлює порушення діастолічної функції міокарда ЛШ. Так, достовірно вищими були КДР лівого шлуночка на 7,31 % ($p < 0,05$), КСО на 23,2 % ($p < 0,05$), ТМШП на 25 % ($p < 0,05$), ТЗСЛШ на 24 % ($p < 0,05$), ІММЛШ на 41,8 % ($p < 0,05$), відповідно. Проте наявність супутньої ІХС негативно впливала на тяжкість порушень релаксаційної функції міокарда у цієї групи хворих: КДР лівого шлуночка на 10,84 %, КСО на 31,83 %, ТМШП на 25 %, ТЗСЛШ на 25,81 %, ІММЛШ на 44,61 % ($p < 0,05$ у всіх випадках), відповідно. Ехокардіографічні показники у пацієнтів обох груп виявились дуже близькими і відрізнялись лише вираженістю гіпертрофії лівого шлуночка та порушеннями релаксації лівого шлуночка.

Крім того, у пацієнтів обох груп було встановлено підвищення товщини комплексу інтима-медія. Так, достовірно більшими були показники максимальної швидкості пізнього діастолічного наповнення на 11,7 %, DecT на 9,9 %, IVRT на 25,8 %, TИМС на 27,03 % у хворих на ГХ відносно здорових осіб. Дані показники у хворих на ГХ і ІХС були також підвищеними на 11,7 %, 16,7 %, 26,4 %, 28,3 % ($p < 0,05$ у всіх випадках), відповідно.

У групі хворих на ГХ, на відміну від контрольної групи, спостерігаються істотні порушення функції ендотелію незалежно від ІХС. Було відзначено достовірне зниження відсотка гіперемії і відсотка вазодилатації ПА у хворих на ГХ в порівнянні з групою контролю, на 102,87 % ($p < 0,05$) і на 3,4 % ($p < 0,05$) відповідно. У хворих на ГХ і ІХС, в порівнянні з групою контролю, було відзначено достовірне зниження відсотка гіперемії і відсотка вазодилатації ПА на 152,4 % ($p < 0,05$) і 25,19 % ($p < 0,05$) відповідно. Максимальна швидкість потоку крові в ПА після прийому нітрогліцерину у хворих на ГХ була достовірно зменшена, у порівнянні з групою контролю, на 26,09 % ($p < 0,05$). Було відзначено достовірне збільшення величини напруги зсуву на ендотелії після прийому нітрогліцерину та в перші секунди реактивної гіперемії у цієї групи хворих на 45,74 % ($p < 0,05$) і на 26,24 % ($p < 0,05$) відповідно. У хворих на ГХ і ІХС, в порівнянні з групою контролю, ці показники набули значень 34,58 %, ($p < 0,05$), 39,06 % ($p < 0,05$), 29,08 % ($p < 0,05$) відповідно. Також було відзначено достовірне зниження здатності плечової артерії до вазодилатації у хворих на ГХ, в порівнянні з групою контролю, на 102,36 % ($p < 0,05$), а у хворих на ГХ і ІХС - на 142,04 % ($p < 0,05$) відповідно.

Звертає на себе увагу наявність дисбалансу про- та антиоксидантної системи у хворих на ГХ з та без ІХС. Так, рівень стабільних метаболітів NO прогресивно знижується і досягає найменшого рівня у пацієнтів із ГХ в поєднанні з ІХС, достовірно знижуючись на 10,5 % ($p < 0,05$) та 38,4 % ($p < 0,05$), що свідчить про певний дефіцит продукції оксиду азоту у цієї когорти пацієнтів в порівнянні зі здоровими особами. При цьому, концентрація L-аргініну у хворих на ГХ достовірно нижче на 9,5 % ($p < 0,05$) в порівнянні із пацієнтами, які мали ГХ та ІХС. Необхідно відзначити, що цей механізм має утворюватися при втраті антиоксидативних властивостей крові, про що й свідчить прогресивне зниження активності глутатіонредуктази та каталази в сироватці крові у хворих на ГХ на 20 % ($p < 0,05$) та 40 % ($p < 0,05$), відповідно. Вони досягають найменших значень в групі хворих із поєднанням ГХ і ІХС: достовірне зниження на 28 % ($p < 0,05$) та 50 % ($p < 0,05$) відповідно до здорових осіб. Все це вказує на можливість підвищеної деградації оксиду азоту у хворих на ГХ в поєднанні з ІХС.

Мав місце надмірний рівень 3-нітротирозину у хворих на ГХ та в поєднанні із ІХС відповідно до здорових осіб. Так, достовірне збільшення було на 49,1 % ($p < 0,05$) та 85,4 % ($p < 0,05$). Кореляційний аналіз показав наявність статистично значущих зв'язків між рівнями стабільних метаболітів NO в сироватці крові та рівнями АТсист., АТ діаст., АТ сер. ($r = -0,45$; $r = -0,47$; $r = -0,5$; $p < 0,05$), а також величиною ЗПСО ($r = -0,41$; $p < 0,05$), ТдЗСЛШ ($r = -0,50$; $p < 0,05$), ТдМШП ($r = -0,42$; $p < 0,05$), КДО ($r = 0,32$; $p < 0,05$), КСО ($r = 0,48$; $p < 0,05$), ТІМС ($r = 0,52$; $p < 0,05$). Достовірні взаємозв'язки були верифіковані між рівнем каталази в сироватці крові та деякими кардіогемодинамічними показниками, а саме: ТдЗСЛШ ($r = -0,38$; $p < 0,05$), ТдМШП ($r = -0,30$; $p < 0,05$), КДО ($r = -0,44$; $p < 0,05$), КСО ($r = -0,42$; $p < 0,05$), ТІМС ($r = 0,56$; $p < 0,05$). При зіставленні рівня 3-нітротирозину та параметрів, які відображають структурно-функціональні характеристики міокарда лівого шлуночка, було встановлено такі кореляційні зв'язки: ТдЗСЛШ ($r = +0,31$; $p < 0,05$), ТдМШП ($r = +0,32$; $p < 0,05$), КДО ($r = 0,3$; $p < 0,05$), КСО ($r = 0,43$; $p < 0,05$), ТІМС ($r = 0,48$; $p < 0,05$). Крім того, було встановлено кореляційний зв'язок між ТІМС та концентрацією L-аргініну ($r = -0,42$; $p < 0,05$), активністю каталази ($r = -0,32$; $p < 0,05$) та величиною спонтанної АФГ ($r = -0,34$; $p < 0,05$).

Формування значного дефіциту оксиду азоту внаслідок недостатнього його синтезу або надмірної деградації, який був більш виражений у пацієнтів з поєднанням ГХ та ІХС, сприяє ремоделюванню лівого шлуночка, підвищенню його маси та зниженню тотальної контрактильної здатності, а також підвищенню ЗПСО та погіршенню ендотеліальної дисфункції.

Застосування метаболітотропних кардіопротекторів триметазидину MR і тіотриазоліну у групах спостереження позитивно відбилося на стані кардіогемодинамічних показників, проте достовірне поліпшення ФВ (13 % проти 4,5 % у першій групі) та УО (6,3 % проти 3 % у першій групі), а також зменшення КДО (-7,18 % проти -1,4 % у першій групі) було досягнуто лише у пацієнтів другої групи. При цьому еволюція показників, що характеризують взаємовідносини структурно-геометричних характеристик та індексів контрактильності міокарда лівого шлуночка в обох групах хворих свідчить про наявність суттєвого зниження МС ($\Delta = -23,7$ % проти -1,130 % у першій групі), що супроводжувалося значним приростом відносній товщини стінок (13,9 % проти 2,76 % у першій групі) лише у пацієнтів другої групи. Звертає на себе увагу глибоке і достовірне зниження рівня ЗПСО в другій групі хворих на 17,19 %. Навпаки, у першій групі пацієнтів редукція ЗПСО мала недостовірний характер і значно меншу величину (8,34 %).

Основні кінетичні характеристики трансмітрального кровотоку (Е, А та Е/А) в процесі лікування змінювалися у хворих обох груп. Проте лише в другій

групі хворих мало місце достовірне зниження інтервалу IVRT (на 15,05 % проти 5,47 % у першій групі), що асоціювалося зі сприятливими змінами трансмітрального кровотоку із переважанням наповнення лівого шлуночка у ранню діастолу.

Таким чином, отримані результати свідчать про наявність позитивного впливу комбінації метаболітотропних кардіопротекторів на центральну і периферійну гемодинаміку, інтенсивність процесів ремоделювання серця у хворих на ГХ і ІХС протягом 12 тижнів терапії. Як свідчать отримані нами дані, триметазидин MR та його комбінація з тіотриазоліном сприяє поліпшенню вегетативної регуляції серцевого ритму. На відміну від триметазидину MR, комбінація метаболітотропних кардіопротекторів сприяє статистично значущим зниженням симпато-вагального індексу (LF/HF) та підвищенню загальної ВСР (TP, SDNN index, SDNN) ($p < 0,05$).

Вивчаючи вплив метаболітотропних кардіопротекторів на показники ішемії та порушень ритму міокарда у хворих на ГХ і ІХС було встановлено, що рівні елевації і депресії сегмента ST, їх тривалість та частота, а також кількість шлуночкових і надшлуночкових екстрасистол знижувались в обох групах спостереження. Найбільш виражений вплив на ці показники був зареєстрований при застосуванні комбінації тіотриазоліну та триметазидину MR (39,82 %, 47,21 %, 35,38 %, 12,87 % проти 25,5 %, 37,29 %, 16,38 %, 14,55 % у першій групі), а також 31,27 % та 42,15 % проти 15,66 %, 25,8 % в першій групі хворих.

При аналізі впливу метаболітотропних кардіопротекторів на маркери нітрозуючого стресу хворих на ГХ і ІХС було встановлено, що рівень стабільних метаболітів оксиду азоту у пацієнтів обох груп мав тенденцію до збільшення. Найбільш виражений вплив на ці показники був зареєстрований при застосуванні комбінації тіотриазоліну та триметазидину MR (31,3 % проти 26,1 % у першій групі). Рівень 3-нітротирозину, який відображає інтенсивність процесів оксидації білків, також зменшувався більш вірогідно у хворих другої групи (38,9 % проти 15,8 % у першій групі). Проте активність компонентів антиоксидантної системи мала тенденцію до відновлювання. Таким чином, результати дослідження свідчать про здатність метаболітотропних кардіопротекторів знижувати рівень нітрозуючого стресу за рахунок стимуляції антиоксидантної активності, що сприяє підвищенню біодоступності оксиду азоту. Проте роль збереження антиоксидантного потенціалу у відновлюванні дисфункції ендотелію та покращенні локальної контрактильної та релаксаційної функції лівого шлуночка було доведено лише для хворих другої групи.

Вихідний діаметр ПА в процесі лікування збільшувався в обох групах. Проте темп приросту цього показника в другій групі хворих в порівнянні з

першою був вищим і мав достовірний характер (на 7,46 % проти 1,61 % у першій, $p < 0,05$). Діаметр ПА при проведенні тесту із нітрогліцерин-індукованою вазодилатацією прогресивно збільшувався у хворих обох груп, проте найбільш значимий приріст був зареєстрований у другій групі (на 8,56 % проти 2,12 % у першій). Аналогічна по спрямованості тенденція була відзначена по відношенні діаметра ПА при проведенні тесту із реактивною гіперемією. Так, у другій групі пацієнтів приріст цього показника склав 12,5 %, тоді як у першій групі лише 2,79 %.

Спроможність артерії до індукованої нітрогліцерином вазодилатації недостовірно збільшувалася в обох групах, проте більш значний приріст цього показника був зареєстрований у пацієнтів другої групи (на 6,1 % проти 2,61 % у першій).

Вплив проведеної терапії на стан ендотеліозалежної вазодилатації виявився більш вираженим у пацієнтів другої групи. Мала місце часткова реверсія вазоконстрикторної реакції ПА, що розвивається при проведенні тесту із реактивною гіперемією. У хворих цієї групи вихідний діаметр ПА збільшувався до кінця терапії на 2,29 %, тоді як до лікування мало місце його зменшення на 3,23 %. У пацієнтів першої групи в результаті лікування зберігалася вазоконстрикторна реакція ПА, викликана збільшенням у ній швидкості потоку крові. Водночас, у першій групі зберігалась вазоконстрикторна реакція ПА на неспецифічні стимули. Навпаки, у другій групі був зареєстрований регрес вазоконстрикторної реакції ПА, асоційований із підвищенням її чутливості до вазодилатації. При цьому показник К збільшився в першій групі на 59,18 %, тоді як у другій приріст склав 216,7 %.

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що комбінація метаболітотропних кардіопротекторів в порівнянні з ізольованим застосуванням триметазидину MR суттєво покращує механічні властивості ендотелію, сприяє більш вираженому відновленню ендотеліозалежної вазодилатуючої активності ПА.

ВИСНОВКИ

В дисертації вирішена актуальна задача для кардіології щодо патогенетичної ролі, яку відіграє надмірна активність нітрозуючого стресу у розвитку уражень міокарда та судин у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ішемічною хворобою серця, та доцільність застосування комбінації метаболітотропних кардіопротекторів- триметазидину MR та тіотриазоліну в базисній терапії.

1. У хворих на гіпертонічну хворобу виявлені помірні порушення варіабельності серцевого ритму, які полягають у переважанні симпатичної складової і пригніченні парасимпатичної вегетативної регуляції серцевого ритму в порівнянні зі здоровими особами. Хворі на гіпертонічну хворобу в поєднанні зі стенокардією напруги мають клінічно значущі порушення варіабельності серцевого ритму, але, на відміну від хворих на гіпертонічну хворобу без ішемічної хвороби серця, у яких в значній мірі уражена парасимпатична ланка варіабельності серцевого ритму з переважанням симпатичного тону, вони мають значні ураження як парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи, так і симпатичного відділу зі значним супутнім, прогностично несприятливим зниженням загальної варіабельності серцевого ритму.

2. Встановлено, що дисфункція ендотелію артерій, асоційована з дефіцитом оксиду азоту внаслідок недостатнього його синтезу або надмірної деградації, більш виражена у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні зі стенокардією напруги в порівнянні з хворими на гіпертонічну хворобу і сприяє патологічному ремоделюванню лівого шлуночка, підвищенню його маси ($44,5 \pm 1,10$ % і $41,8 \pm 1,02$ % відповідно; $p < 0,05$) та зниженню тотальної контрактильної здатності ($-4,47 \pm 0,31$ % і $-7,96 \pm 0,23$ % відповідно; $p < 0,05$), а також підвищенню ЗПСО та погіршенню вазодилатуючих властивостей артеріальної стінки ($3,4 \pm 0,08$ % і $25,2 \pm 2,36$ % відповідно, $p < 0,05$).

3. За результатами кореляційного та регресійного аналізу встановлено, що активність оксиду азоту, за рівнем стабільних метаболітів оксиду азоту, грає важливу роль в процесах ремоделювання серцево-судинної системи, про що свідчить статистично значущий взаємозв'язок з рівнями АТсист., АТ діаст., АТ сер. ($r = -0,45$; $r = -0,47$; $r = -0,5$; $p < 0,05$ відповідно), а також з величиною ЗПСО ($r = -0,41$; $p < 0,05$), ТЗСЛШ ($r = -0,42$; $p < 0,05$), ТМШП ($r = -0,42$; $p < 0,05$), КДО ($r = -0,32$; $p < 0,05$), КСО ($r = -0,44$; $p < 0,05$), ТІМС ($r = -0,52$; $p < 0,05$).

4. Встановлено, що механізм, який безпосередньо впливає на процеси утворення оксиду азоту, обумовлює формування гіпертензивного серця через гемодинамічні впливи, про що свідчить кореляційний взаємозв'язок між рівнем 3-нітротирозину та параметрами, які відображають структурно-функціональні характеристики міокарда лівого шлуночка та судин: ТЗСЛШ ($r = +0,31$; $p < 0,01$), ТМШП ($r = +0,32$; $p < 0,05$), КДО ($r = 0,30$; $p < 0,05$), КСО ($r = 0,43$; $p < 0,05$), ТІМС ($r = 0,48$; $p < 0,05$).

5. У хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ішемічною хворобою серця метаболітотропні кардіопротектори – триметазидин MR та тіотриазолін, сприяють покращенню клінічного стану хворих та

перешкоджають негативній еволюції кардіогемодинамічних показників за період 12-тижневого лікування.

6. Застосування комбінації триметазидину MR та тіотриазоліну має суттєві переваги перед ізольованим використанням триметазидину MR на тлі традиційної базисної терапії у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ішемічною хворобою серця за здатністю відновлювати варіабельність серцевого ритму, покращувати механічні властивості ендотелію.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Моніторинг вмісту стабільних метаболітів оксиду азоту у сироватці крові доцільно використовувати з метою оцінки реверсії ендотеліальної дисфункції, яка має генералізований характер і розглядається як валідний фактор ризику кардіоваскулярних ускладнень.

2. В комбінованій терапії хворих на гіпертонічну хворобу II стадії в поєднанні з ішемічною хворобою серця стенокардією напруги I-II ФК доцільно використовувати комбінацію метаболітотропних кардіопротекторів – триметазидину MR 70 мг/добу та тіотриазоліну 300 мг/добу, які сприяють відновлюванню вегетативної регуляції серцевого ритму та поліпшують ендотеліальну функцію переважно за рахунок реверсії надлишкової активності нітрозуючого стресу.

3. Хворим на гіпертонічну хворобу II стадії в поєднанні з ішемічною хворобою серця, стенокардією напруги I-II ФК при наявності больової ішемії міокарда та екстрасистолічної аритмії показана комбінація триметазидину MR та тіотриазоліну з приводу ефективного зниження середньої тривалості та кількості епізодів больової ішемії міокарда на 15,91 %, а також екстрасистолічної аритмії на 31,27 %.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Михайлик О.А. Роль нітрозуючого стресу в формуванні ендотеліальної дисфункції у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні зі стенокардією напруги і шляхи її корекції / О. А. Михайлик // Вісник наукових досліджень. – 2011. - № 2. – С. 22-25.

2. Крайдашенко О. В. Порівняльна оцінка впливу метаболічно-активних препаратів на рівень нітрозуючого стресу у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні зі стенокардією напруги / О. В. Крайдашенко, О. А. Михайлик // Запорозж. мед. журн. – 2010. - № 5. – С. 46-49. (здобувачем проведено відбір хворих, виконано клінічне обстеження і статистична обробка матеріалу).

3. Крайдашенко О. В. Порівняльна характеристика впливу метаболічно-активних засобів на добовий профіль артеріального тиску і варіабельність серцевого ритму у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні із ішемічною хворобою серця / О. В. Крайдашенко, О. А. Михайлик, Б. М. Папіашвілі // Вісник морської медицини. – 2011. - № 1. – С. 64-69. *(здобувачем проведено відбір хворих, виконано клінічне обстеження і статистична обробка матеріалу).*

4. Пат. 57927 А Україна МПК⁷ А61К31/00. Спосіб корекції ендотеліальної дисфункції / Крайдашенко О. В., Михайлик О. А. - № u201003580 заявл. 29.03. 10, опубл. 25.03.11, Бюл. № 6. *(здобувачем проводилось обстеження хворих, аналізувався отриманий матеріал, формулювання формули винаходу).*

5. Михайлик Е. А. Динамика нарушених суточного профіля артеріального тиску у больних гіпертонічної болєзнью и в сочетании со стенокардией напряжения под влиянием метаболіческой терапії / Е. А. Михайлик // Матеріали ХХVI наук.-прак. конф. «Сучасні проблеми створення, дослідження та апробації лікарських засобів». – Х., 2009. – С. 57-58. *(проводився збір первинного матеріалу, статистична обробка результатів дослідження, аналізувався отриманий матеріал, формулювались висновки).*

6. Михайлик Е. А., Крайдашенко. Особенности суточного профіля АД и степень выраженности нитрозирующего стресса у больних гипертонической болєзнью и в сочетании со стенокардией напряжения / Е. А. Михайлик, О. В. Крайдашенко // Матеріали Всеукр. конф. молодых ученых та студентів з міжнар. участю «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2009». – Запоріжжя, 2009. – С. 6. *(проводився збір первинного матеріалу, статистична обробка результатів дослідження, аналізувався отриманий матеріал).*

7. Крайдашенко О. В. Порівняльна характеристика кардіогемодинамічних показників та тяжкості нитрозирующего у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні зі стенокардією напруги / О. В. Крайдашенко, О. А. Михайлик, Г. М. Кашнікова // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2011. - № 1. – С. 89-93. *(здобувачем проведено відбір хворих, виконано клінічне обстеження і статистична обробка матеріалу).*

8. Михайлик Е. А., Крайдашенко О. В. Оценка влияния метаболічески-активных препаратов на уровень нитрозирующего стресса и кардіогемодинамику у больних гипертонической болєзнью в сочетании со стенокардией напряжения // Матеріали Всеукраїнської конференції молодых ученых та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2011». – Запоріжжя, 2011. – С. 45-46. *(здобувачем проведено відбір хворих, виконано клінічне обстеження і статистична обробка матеріалу).*

АНОТАЦІЯ

Михайлик О.А. Роль нітрозуючого стресу в формуванні та прогресуванні ендотеліальної дисфункції у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні зі стенокардією напруги та її корекція за допомогою метаболіотропних кардіопротекторів. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, 2012.

Дисертація присвячена дослідженню показників нітрозуючого стресу та рівня антиоксидантної системи, функціонального стану судинного ендотелію, характеру добового профілю артеріального тиску та ішемічних змін міокарда лівого шлуночка; стану кардіогемодинаміки та вегетативної нервової системи у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні зі стенокардією напруги; виявленню взаємозв'язку між досліджуваними показниками залежно від рівня нітрозуючого стресу, а також вивченню впливу метаболіотропних кардіопротекторів, триметазидину MR і тіотріазоліну, на нормалізацію показників нітрозуючого стресу, стану судинного ендотелію, кардіогемодинаміки, варіабельності серцевого ритму.

Проведено обстеження 106 хворих на ГХ II стадії, з них 78 - в поєднанні з ішемічною хворобою серця виключно зі стенокардією напруги I-II ФК. Дослідження проводили до початку лікування, а також через три місяці комбінованої терапії з використанням метаболіотропних кардіопротекторів. Дослідження показали, що у хворих на ГХ та в поєднанні з ІХС виявлені порушення показників структурно-функціонального стану міокарда лівого шлуночка та артеріальних судин, варіабельності серцевого ритму, добового профілю артеріального тиску та ішемічних змін міокарда на тлі надмірного рівня нітрозуючого стресу. Проведен аналіз ефективності комбінованої терапії в поєднанні з метаболіотропними кардіопротекторами.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, стенокардія напруги, нітрозуючий стрес, ендотеліальна дисфункція, метаболіотропні кардіопротектори.

АННОТАЦИЯ

Михайлик О.А. Роль нитрозирующего стресса в формировании и прогрессировании эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью в сочетании со стенокардией напряжения и ее коррекция с помощью метаболитотропных кардиопротекторов. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 - кардиология. - Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, 2012.

Диссертация посвящена исследованию показателей нитрозирующего стресса, уровня антиоксидантной системы, функционального состояния сосудистого эндотелия, характера суточного профиля АД и ишемических изменений миокарда левого желудочка; состояния кардиогемодинамики и вегетативной нервной системы у больных гипертонической болезнью в сочетании со стенокардией напряжения; выявлению взаимосвязи между исследуемыми показателями в зависимости от уровня нитрозирующего стресса, а также изучению влияния метаболитотропных кардиопротекторов триметазидина MR и тиотриазолина на показатели нитрозирующего стресса, состояния сосудистого эндотелия, кардиогемодинамики, показатели суточного профиля артериального давления и ишемических изменений миокарда левого желудочка, вариабельности сердечного ритма.

Обследовано 106 больных ГБ II стадии, из них 78 - в сочетании с ИБС: стенокардией напряжения I-II ФК. В контрольную группу было включено 30 практически здоровых лиц. Все обследуемые лица прошли общеклиническое, лабораторное и инструментальное обследования с целью верификации диагноза, определения сопутствующей патологии. На момент включения в исследование пациенты получали эффективную фармакотерапию с использованием рекомендованных доз бета-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, статинов, ацетилсалициловой кислоты. Больные, у которых на момент включения в исследования не было достигнуто контролируемых величин артериального давления и частоты сердечных сокращений, не принимали участие в дальнейшем наблюдении. Исследование проводили до начала лечения, а также через три месяца комбинированной терапии с использованием метаболитотропных кардиопротекторов.

У больных ГБ и в сочетании с ИБС выявлены нарушения показателей структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка и артериальных сосудов, вариабельности сердечного ритма, суточного профиля АД и ишемических изменений миокарда левого желудочка на фоне повышенного уровня нитрозирующего стресса. Проведен анализ эффективности комбинированной терапии в сочетании с метаболитотропными кардиопротекторами триметазидином MR и тиотриазолином. Данная комбинация метаболитотропных кардиопротекторов на фоне базисной терапии способствует более эффективному восстановлению вегетативной регуляции сердечного ритма, снижению продолжительности и количества эпизодов болевой ишемии миокарда и экстрасистолической аритмии, а также улучшению функционального состояния сосудистого эндотелия за счет реверсии чрезмерной активности нитрозирующего стресса.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, стенокардия напряжения, нитрозирующий стресс, эндотелиальная дисфункция, метаболитотропные кардиопротекторы.

SUMMARY

Mikhailik O. A. Role of Nitrosative stress in formation and progressive of endothelial dysfunction in hypertensive patients in conjunction with angina pectoris and its correction by metabolically active drugs. – Manuscript.

Thesis for the degree of candidate of medical sciences, specialty 14.01.11 - cardiology. - Zaporozhye State Medical University Ukraine, Zaporozhye, 2012.

The thesis is devoted nitrosative stress, antioxidant levels, the functional state of the vascular endothelium, the nature of the daily profile of blood pressure and ischemic changes of left ventricular myocardium; cardiohemodynamics state and autonomic nervous system in patients with hypertension combined with effort angina, identifying the relationship between the studied parameters in depending on the level nitrosative stress, as well as the effect metabolitotropnyh cardioprotectors, trimetazidine MR and thiotriazolin on nitrosative stress status of vascular endothelium, cardiohemodynamics, heart rate variability. We examined 106 patients with hypertension, of which 78 - in conjunction with angina pectoris. The study was conducted before treatment and after three months of combination therapy with metabolitotropnih cardioprotectors. In patients revealed violations of the indicators of structural and functional state of the left ventricular myocardium and arteries, heart rate variability, ischemic changes of the myocardium accompanied by increased levels of nitrosative stress. The analysis of the effectiveness of combination therapy in combination with metabolitotropnymi cardioprotectors.

Key words: hypertension, angina pectoris, nitrosative stress, endothelial dysfunction, metabolitotropnye cardioprotectors.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АТ	артеріальний тиск
ВСР	варіабельність серцевого ритму
ГХ	гіпертонічна хвороба
ДПАТ	добового профілю артеріального тиску
ІММЛШ	індекс маси міокарда лівого шлуночка
ІХС	ішемічна хвороба серця
ІЧГ	індекс часу гіпертензії
К	здатність плечової артерії до вазодилатації
КДР	кінцево-діастолічний розмір
ПА	плечова артерія
САТ	сistolічний артеріальний тиск
ССЗ	серцево-судинні захворювання
ТЗСЛШ	товщина задньої стінки лівого шлуночка
ТІМС	товщина інтимо-медіального сегмента
ТМШП	товщина міжшлуночкової перетинки
ФК	функціональний клас
DecT	час уповільнення потоку в період раннього діастолічного наповнення (декселераційний час)
HF	потужність спектру частот високого діапазону (0,15 - 0,4 (0,5) Гц) варіабельності інтервалів R-R
IVRT	час ізвольоміченого розслаблення
LF	потужність спектру частот низького діапазону (0,04 - 0,15 Гц) варіабельності інтервалів R-R
pNN ₅₀	відсоток різниць між черговими інтервалами R-R, що перевищують 50 мс
RMSSD	корінь квадратний з середньої суми квадратів різниць між черговими інтервалами R-R
SDANN	стандартне відхилення від середнього значення інтервалів R-R в чергових 5 - хвилинних інтервалах (за добу)
SDNN	стандартне відхилення від середнього арифметичного тривалості чергових інтервалів R-R за період спостереження (доба)
VLF	потужність спектру частот дуже низького діапазону (0,0033 - 0,04 Гц)

Підписано до друку 20.02.2012 р. Гарнітура Times New Roman.

Папір друкарський. Формат 60x90/16. Умовн. друк. арк. 0,83.

Наклад – 100 прим. Зам. № 5064.

Надруковано з оригінал-макету в типографії
Запорізького державного медичного університету
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26