

УДК 616.12-005.4:616.12]-036.868-092-085

В.К. Ташук, Т.М. Амеліна, О.С. Полянська

Вищий державний навчальний заклад України “Буковинський державний медичний університет”, м. Чернівці

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ З УРАХУВАННЯМ НЕЙРОГУМОРАЛЬНИХ ЧИННИКІВ ФАКТОРІВ РИЗИКУ ТА СУПУТНІХ ЗАХВОРЮВАНЬ НА СТАЦІОНАРНОМУ ТА АМБУЛАТОРНОМУ ЕТАПІ РЕАБІЛІТАЦІЇ

Резюме. У статті викладено основні здобутки та результати завершеної науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини на тему: “Патогенетичне обґрунтування медикаментозного лікування хворих на ішемічну хворобу серця з урахуванням нейрогуморальних чинників факторів ризику та супутніх захворювань на стаціонарному та амбулаторному етапі реабілітації” за 2012-2016 рр.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, вільнорадикальні процеси, антиоксидантний захист, коронарний ризик, неоптерин, ендотелін.

Проблема серцево-судинних захворювань (ССЗ) є найбільш актуальною в сучасній медицині світу, що зумовлено їх значною поширеністю, високою інвалідністю і смертністю. Хвороби системи кровообігу серед усього населення України в 2015 році становили 31% від усіх захворювань, серед дорослого населення віком від 18 років – 37%, серед працездатного населення – 24%, серед населення віком, старшому від працездатного – 51%. ССЗ також є основною причиною смерті серед населення України і становлять 67% у структурі смертності громадян; цей показник є одним з найвищих в Європі. Щорічно від ССЗ помирають майже 426 тис. українських пацієнтів. ССЗ є однією з найважливіших медико-соціальних проблем в Україні ще й тому, що зумовлюють більше половини усіх випадків смерті як у жінок, так і у чоловіків, водночас частка смертності від ішемічної хвороби серця (ІХС) становить 55,5%, у працездатному віці – 51,2% [1]. Питома вага ІХС серед усіх хвороб системи кровообігу має значення

у структурі первинної інвалідності – 29,3%, в працездатному віці – 29,1%, що зумовлює необхідність оптимізації діагностики та лікування пацієнтів із ССЗ. З огляду на вищевказані тенденції, у показниках здоров'я населення України боротьба із хворобами системи кровообігу на сучасному етапі є проблемою першочергової значимості.

Вирішення зазначених проблем лягло в роботу та виконання науково-дослідної роботи (НДР) кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини на тему: “Патогенетичне обґрунтування медикаментозного лікування хворих на ішемічну хворобу серця з урахуванням нейрогуморальних чинників факторів ризику та супутніх захворювань на стаціонарному та амбулаторному етапі реабілітації” з терміном виконання 2012-2016 рр. Керівником НДР призначено завідувача кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини д.мед.н., проф. Ташука В.К., відповідальним виконавцем – доцента кафедри, к.мед.н. Амеліну

© Ташук В.К., Амеліна Т.М., Полянська О.С., 2017

Т.М. Виконавці роботи: професор, д. мед. н. Полянська О.С., доцент, к. мед. н. Поліщук О.Ю., доцент, к. мед. н. Гречко С.І., доцент, к. мед. н. Іванчук П.Р., доцент, к. мед. н. Руснак І.Т., доцент, к. мед. н. Хребтій Г.І., доцент, к. мед. н. Гінгуляк О.М., к. мед. н. Гулага О.І., к. мед. н. Бачинська І.В., к. мед. н. Кутайні Абдуль, асистент Аль Салама Мухамед Васек. Метою дослідження стала розробка критеріїв діагностики у хворих на ІХС з урахуванням наявних факторів ризику та супутніх захворювань, клініко-функціонального статусу на стаціонарному та амбулаторному етапах реабілітації із вивченням особливостей процесів вільнорадикального окиснення білків, ліпідів, стану захисних протирадикальних систем, протеїназо-інгібіторних механізмів, фібринолітичної системи та ендотеліальної дисфункції, динаміки рівня неоптерину; модифікація медикаментозної корекції шляхом порівняння ефективності різних схем лікування. Відповідно до визначеної мети перед дослідниками поставлено завдання: 1) вивчити особливості клінічно-функціонального статусу та структурно-морфологічного стану серцево-судинної системи у хворих на ІХС залежно від наявних факторів ризику та супутніх захворювань; 2) дослідити інтенсивність процесів вільнорадикального окиснення ліпідів, окиснювальної модифікації білків, захисних протирадикальних механізмів, функціонування протеїназо-інгібіторної та фібринолітичної систем крові, дисфункції ендотелію в прогресуванні ІХС залежно від наявних факторів ризику та супутніх захворювань; 3) зіставити стан коронарного та функціонального резервів із динамікою маркеру запалення при оцінці вмісту неоптерину та його зміни за різного стану коронарного та функціонального резервів з дослідженням взаємодіючих співвідношень у хворих на ІХС залежно від наявних факторів ризику та супутніх захворювань; 4) визначити стан пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту порівняно з клінічно-функціональним статусом та вмістом неоптерину у хворих на ІХС залежно від наявних факторів ризику та супутніх захворювань; 5) з'ясувати ефективність фармакологічної корекції та оптимізувати лікування через основні патогенетичні механізми у хворих на ІХС на стаціонарному та амбулаторному етапах реабілітації.

Загальний дизайн дослідження налічував 233 хворих на хронічну ІХС (стабільну стенокардію (СС) напруження), які перебували на лікуванні та обстеженні у відділеннях хронічної ІХС і реабілі-

тації Чернівецького обласного клінічного кардіологічного диспансеру та, відповідно поставленій меті та завданням дослідження, розподілені на групи. Повний обсяг обстежень проведений при надходженні та на тлі лікування і спостереження через 14 діб (госпітальний етап) та 9 міс (амбулаторний етап).

У результаті реалізації поставлених завдань встановлено низку новітніх науково-практичних результатів, що дозволять покращити діагностику, лікування, запобігти розвитку ускладнень ІХС. Зокрема встановлено, що функціональний клас стабільної стенокардії (СС) за наростання вірогідно поєднується з розвитком тяжкості серцевої недостатності (СН) і супроводжується більш вираженими ішемічними змінами на електрокардіограмі (ЕКГ) і значним обмеженням коронарного резерву за результатами стрес-тестів, на відміну від стану функціонального резерву за даними ехокардіографії (ЕхоКГ). За наявності поєднання ІХС і надмірної маси тіла не виявлено значнішого, порівняно з нормальною масою тіла, обмеження стану коронарного резерву за результатами навантажувальних тестів. У пацієнтів з ІХС та артеріальною гіпертензією (АГ) концентрична гіпертрофія лівого шлуночка (ЛШ) поєднується з наявністю надмірної ваги ($p < 0,05$), більш значною, порівняно з нормальною геометрією ЛШ, сумарною депресією сегмента ST (ΣST) ($p < 0,05$), помірним збільшенням лівого передсердя, максимальними показниками товщин стінок ($p < 0,001$) при більшій масі міокарда ЛШ ($p < 0,001$). За СН зі збереженою фракцією викиду (ФВ) ЛШ більший вплив на стан коронарного резерву в осіб з ІХС та АГ має тип ремоделювання ЛШ, а не динаміка ФВ. Зниження рівня загального холестеролу крові асоціюється з менш тяжкою СН ($p < 0,05$), більш частим приростом досягнутого навантаження ($p < 0,001$) та виконаної роботи ($p < 0,001$) без впливу на структурно-функціональний стан ЛШ, його ремоделювання та вираженість ішемічних змін на ЕКГ спокою та при стрес-тесті [2].

Доведено, що підвищений рівень неоптерину сироватки крові прямо вірогідно корелює з ΣST ($r = 0,3$, $p < 0,05$) на ЕКГ спокою, зворотно вірогідно з визначеними під час проби з дозованим фізичним навантаженням показниками досягнутого навантаження та виконаної роботи ($r = -0,3$, $p < 0,05$), що вказує на роль запалення в прогресуванні атерогенезу при ІХС. Зниження рівня неоптерину сироватки крові асоціюється зі зростанням показни-

ків працездатності ($p < 0,05$), збільшенням питомої ваги нормальної геометрії ЛШ ($p < 0,01$) та зменшенням частоти розвитку концентричного ремоделювання ЛШ ($p < 0,05$). Крім того, неоптерин є непрямим показником вираженості оксидативного стресу, оскільки зворотно вірогідно корелює з показником SH-груп ($r = -0,4$, $p < 0,05$). Зростання неоптерину в крові асоціюється зі зменшенням антиоксидантного захисту у вигляді зменшення рівня SH-груп ($p < 0,05$) [3].

Дослідження впливу коморбідної патології, зокрема хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), на функціональний стан міокарда виявило, що збільшення розміру правого шлуночка є первинним проявом формування вторинної легеневої гіпертензії. На тлі ІХС ХОЗЛ призводить до порушень функції зовнішнього дихання, які властиві обструктивному типу розладів легеневої вентиляції. В міру прогресування обох нозологій вираженість обструктивних змін дещо стирається, приєднуються рестриктивні розлади легеневої вентиляції. Перебіг ІХС із супутнім ХОЗЛ характеризується підвищенням інтенсивності процесів вільнорадикального окиснення ліпідів за рахунок збільшення рівня малонового альдегіду ($p < 0,05$) при зниженому функціонуванні системи антиоксидантного захисту зі зменшенням активності каталази ($p < 0,05$), збільшенням рівня церулоплазміну ($p < 0,05$), зменшенням лізису низькомолекулярних протеїнів і колагенолітичної активності плазми крові, що корелює з проявами ендотеліальної дисфункції ($r = -0,62$; $p < 0,05$) і ($r = -0,56$; $p < 0,05$) відповідно, та може потенціювати ремоделювання судинної стінки. Доведено, що в основі прогресування ІХС при поєднанні з ХОЗЛ зростання рівня ендотеліну-1 (ЕТ-1) є основною ланкою патогенетичних перетворень, що негативно впливає на функціональний стан міокарда, інтенсифікує оксидативний стрес, виснажує антиоксидантний захист, прискорює ремоделювання серцево-судинної системи та бронхолегеневого апарату, посилює тромбоутворення, погіршує мікроциркуляцію, сприяє дестабілізації ІХС та прогресуванню розладів легеневої вентиляції [4].

Виявлення патогенетичних особливостей дозволило розробити та впровадити сучасні схеми патогенетичного лікування зазначеної нозології з використанням основних груп препаратів. Встановлено, що прийом аторвастатину у хворих на СС, на відміну від симвастатину, супроводжується переважанням відносного ефекту лікування

щодо інтенсифікації уповільнення вихідної частоти серцевих скорочень [ВР 2,55 (95% ДІ 1,48-4,38, $p < 0,001$)], зниження рівня загального холестеролу крові [ВР 1,21 (95% ДІ 1,01-1,46, $p < 0,05$)], покращує фазу реполяризації ЕКГ, оптимізує систолічну функцію міокарда ЛШ й вірогідно підвищує фракцію викиду ЛШ ($p < 0,05$) та вірогідно збільшує коронарний резерв. Прийом аторвастатину сприяє досягненню вірогідно нижчого порівняно з базовою антиішемічною терапією рівня неоптерину сироватки крові ($p < 0,01$), що є свідченням плейотропних ефектів аторвастатину. Використання карведилолу покращує антиоксидантний захист плазми крові у хворих на ІХС із ХОЗЛ за рахунок вірогідного зростання активності каталази, загальної антиоксидантної активності, вмісту SH-груп, зменшення рівня церулоплазміну і, як наслідок, пригнічення процесів вільнорадикального окиснення ліпідів і білків. Застосування карведилолу знижує рівень ЕТ-1 ($p < 0,002$), цим самим нормалізуючи прояви ендотеліальної дисфункції у хворих на ІХС при поєднанні з ХОЗЛ [5, 6].

Виконання НДР супроводжувалось плануванням і захистом кандидатських дисертацій молодих науковців, зокрема захищено 4 кандидатські (Бачинська І.В., Гулага О.І., Абдуль Рахман Кутайні, Гінгуляк О.М.) і заплановано докторську дисертацію (Поліщук О.Ю.).

Результати наукового дослідження висвітлені в численних вітчизняних і закордонних працях, зокрема опубліковано 5 монографій, 7 методичних рекомендацій, 140 статей, з них – 53 у фахових виданнях, 12 – у закордонних виданнях, 218 тез доповідей, 16 – у збірках тез закордонних конференцій, 3 нововведення, 37 рацпропозицій.

Результати НДР активно впроваджувались у практичну діяльність сфери охорони здоров'я лікувально-профілактичних закладів Чернівецької, Дніпропетровської, Вінницької, Тернопільської, Львівської, Одеської, Київської областей, що підтверджено 23 актами впровадження.

У результаті виконання наукового дослідження отримано певний соціальний та економічний ефект, суть якого полягає у покращенні якості та збільшенні тривалості життя пацієнтів за рахунок покращання результатів лікування та виявлення маркерів дестабілізації залежно від встановлених нейрогуморальних чинників у хворих на ІХС з урахуванням наявних факторів ризику та супутніх захворювань. Це призвело до скорочення фінансових витрат на лікування та скоро-

чення часу госпіталізації шляхом підвищення ефективності лікувальних заходів за рахунок оптимального використання відповідних засобів корекції.

На перспективу перед виконавцями НДР сто-

їть завдання продовжити впровадження отриманих результатів, вдосконалення підходів до ранньої діагностики та профілактики розвитку дестабілізації ІХС з метою підвищення якості надання медичної допомоги населенню України.

Список використаної літератури

1. Гендерные особенности факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов Украины и Европы по данным EUROASPIRE IV: общая практика / В.М. Коваленко, М.Н. Долженко, Е.Г. Несукай [и др.] // Укр. кардіолог. ж. – 2016. – № 4. Додаток 3. – С. 15-23.
2. Гулага О.І. Основні механізми дестабілізації ішемічної хвороби серця / О.І. Гулага, В.К. Тащук., О.С. Полянська // Галицький лікар. вісн. – 2014. – Т. 21, № 4. – С. 26-29.
3. Тащук В.К. Реєстр гострого інфаркту міокарда в Північній Буковині – мотивація нейрогуморального розподілу / В.К. Тащук, О.С. Полянська, О.І. Гулага // Бук. мед. вісн. – 2013. – Т. 17, № 3(67). – С. 79-83.
4. Вплив дисфункції ендотелію на основні патогенетичні механізми прогресування ішемічної хвороби серця при поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень / В.К. Тащук, Т.М. Амеліна, О.С. Полянська [та ін.] // Укр. кардіолог. ж. – 2013. – № 3. – С. 39-42.
5. Окремі аспекти лікування стабільної стенокардії: оцінка ризику розвитку ускладнень при поєднаному перебігу з ХОЗЛ / В.К. Тащук, Т.М. Амеліна, О.С. Полянська та ін. // Бук. мед. вісн. – 2015. – Т. 18, № 4(72). – С. 155-157.
6. Сучасні аспекти діагностики та лікування серцево-судинних захворювань / В.К. Тащук, О.С. Полянська, О.Ю. Поліщук [та ін.] // Навчальний посібник. Рекомендовано до друку Вченою радою БДМУ, протокол № 5 від 25.12.2014 р. – 252 с.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С УЧЕТОМ НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФАКТОРОВ РИСКА И СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА СТАЦИОНАРНОМ И АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ РЕАБИЛИТАЦИИ

Резюме. В статье изложены основные достижения и результаты завершенной научно-исследовательской работы кафедры внутренней медицины, физической реабилитации и спортивной медицины на тему “Патогенетическое обоснование медикаментозного лечения больных ишемической болезнью сердца с учетом нейрогуморальных факторов риска и сопутствующих заболеваний на стационарном и амбулаторном этапе реабилитации” за 2012-2016 гг.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, свободнорадикальные процессы, антиоксидантная защита, коронарный риск, неоптерин, эндотелин.

PATHOGENETIC SUBSTANTIATION OF MEDICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE CONSIDERING NEUROHUMORAL RISK FACTORS AND COMORBIDITIES AT IN-PATIENT AND OUT-PATIENT REHABILITATION STAGES

Abstract. The article presents the main achievements and the results of the scientific research of the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sports Medicine on the subject: “Pathogenic substantiation of medical treatment of patients with ischemic heart disease considering neurohormonal risk factors and comorbidities at inpatient and outpatient rehabilitation stages” for the period of 2012-2016.

Key words: ischemic heart disease, free radical processes, antioxidant protection, coronary risk, neopterin, endothelin.

Higher State Educational Institution of Ukraine
“Bukovinian State Medical University”, (Chernivtsi)

Надійшла 19.12.2016 р.