

**АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ  
ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ ім. акад. М.Д. СТРАЖЕСКА**

**ТОРОНЧЕНКО ОЛЬГА МИКОЛАЇВНА**

УДК 616.12 – 005.+ 616.831 – 005

**ПЕРІОДИЧНА НОРМОБАРИЧНА ГІПОКСІЯ  
ТА КВЕРЦЕТИН У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ  
ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ  
ІЗ СУПУТНЬОЮ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ**

14.01.11 - кардіологія

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

**К И Ї В — 2005**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Українській медичній стоматологічній академії МОЗ України (м. Полтава)

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор **Козаков Юрій Михайлович**, завідувач кафедри поліклінічної терапії з основами сімейної медицини Української медичної стоматологічної академії МОЗ України (м. Полтава).

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор **Пархоменко Олександр Миколайович**, завідувач відділом реанімації та інтенсивної терапії Інституту кардіології ім.акад.М.Д.Стражеска АМН України (м.Київ);

доктор медичних наук, професор **Стаднюк Леонід Антонович**, завідувач кафедри терапії та геріатрії Київської медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика МОЗ України (м. Київ).

**Провідна установа:** Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця МОЗ України (м.Київ), кафедра факультетської терапії №2, м.Київ

Захист відбудеться 29.06.2005 року о 12 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.616.01 при Інституті кардіології ім. акад. М.Д.Стражеска АМН України (03680 м. Київ, вул. Народного ополчення, 5 ).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Інституту кардіології ім. акад. М.Д.Стражеска АМН України за адресою: 03680, м, Київ, вул. Народного ополчення, 5.

Автореферат розісланий 27.05.2005 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради

С.І. Деяк

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Хвороби органів кровообігу посідають перше місце в структурі смертності громадян України і представлені в основному ішемічною хворобою серця (ІХС) та цереброваскулярними хворобами, патогенетичною основою яких є атеросклеротичне ураження кровонесних судин. Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів з профілактики серцево-судинних хвороб, складених представниками восьми товариств та запрошеними експертами з актуальних проблем профілактичної кардіології (Відень, 2003), профілактика серцево-судинних хвороб у клінічній практиці має поширюватися на всі хвороби, обумовлені атеросклерозом, насамперед на ІХС та ішемічний інсульт. Такий підхід обумовлено не лише з точки зору патогенетичної спорідненості ІХС та цереброваскулярних хвороб, а й з точки зору однотипності профілактики, лікування та запобігання їхнім ускладненням (В.М.Коваленко, 2004). Артеріальна гіпертензія, на яку хворіє майже третина населення України, - це основний фактор ризику ІХС та мозкового інсульту, що в сукупності дають 88,6 % загальної смертності від хвороб системи кровообігу в Україні (Ю.М.Сіренко, І.М.Горбась і співавт., 2004). Крім того, їй відводиться провідна роль у формуванні хронічної прогресуючої недостатності мозкового кровообігу – дисциркуляторної енцефалопатії (ДЕ). Актуальність проблеми серцево-судинних хвороб є очевидною як для урядів, так і для науковців та практичних лікарів багатьох країн світу, зокрема і в Україні. Зважаючи на це, особливо своєчасним є питання про поєднану кардіocereброваскулярну патологію, діагностувати та лікувати яку в першу чергу має сімейний лікар широкого профілю, та пошук шляхів впливу на спільні патогенетичні механізми захворювання (атеросклероз, порушення регуляції судинного тонуусу та інші).

Поєднання ІХС із церебральними судинними порушеннями в літературі називається кардіocereброваскулярним синдромом (І.П.Шмакова і співавт., 1998). Дослідженнями науковців (В.М.Шевага і співавт., 1998) показано, що така поєднана патологія має досить тяжкий перебіг, погано піддається лікуванню, що призводить до значних матеріальних втрат. Описані кардіocereбральні та цереброкардіальні синдроми при гострих порушеннях мозкового кровообігу. Доведено, що ІХС – це найчастіша причина смерті у пацієнтів із цереброваскулярною патологією (S.Sanchez Valiente et al., 1994). За даними різних авторів (ММ. Bodenheimer et al., 1994, Т. Моое, 1997), інфаркт міокарда підвищує ризик виникнення гострих порушень мозкового кровообігу. З іншого боку, визначена висока частота ІХС та інфаркту міокарда у хворих із цереброваскулярною патологією (М. Baranska-Gieruscsak et al., 1993, G.A. Pop et al., 1994, М. Fleisch et al., 1995). Незважаючи на велику кількість досліджень, які були присвячені цій проблемі в минулому столітті, досі багато питань не вирішені. Недостатньо вивчені особливості клінічного перебігу і патогенетичні взаємозв'язки кардіальної та церебральної патології на ранніх етапах хвороби, за стабільного перебігу, коли терапевтичні заходи досить ефективні та можуть бути спрямовані на профілактику розвитку

гострих кардіальних та церебральних синдромів. Потребує уваги питання оптимізації лікування хворих із поєднаною кардіocereброваскулярною патологією з урахуванням дії традиційних антиангінальних та антигіпертензивних засобів на мозковий кровообіг, пов'язаних з артеріальною чи венозною вазодилатацією. З огляду на необхідність комплексного впливу на стан кардіальної та церебральної гемодинаміки, актуальним є вивчення впливу періодичної нормобаричної гіпоксії (ПНГ), яка активізує компенсаторно-регуляторні системи організму у комплексному лікуванні хворих на ІХС із ДЕ. З точки зору впливу на серцево-судинну систему заслуговує на увагу також препарат вітчизняного виробництва кверцетин - біофлавоноїд, інгібітор 5-ліпоксигенази, який має кардіопротекторні та ангіопротекторні властивості. Науково-дослідні роботи останнього часу показали його здатність впливати на активність ферментів, що беруть участь у деградації фосфоліпідів, у вільнорадикальному окисленні, ферментів продукції оксиду азоту, що дає можливість застосовувати препарат для лікування гострого інфаркту міокарда (А.Н. Пархоменко и соавт., 2001), лейкопенії, онкохвороб (Н.П.Максютіна і співавт., 2000). Але можливості розширення застосування кверцетину в лікуванні хронічних серцево-судинних хвороб, обумовлених атеросклерозом, насамперед ІХС із ДЕ, досі повністю не використані. Тому ці аспекти потребують подальшої розробки та всебічного вивчення.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Виконана наукова робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедр терапевтичного профілю Української медичної стоматологічної академії “Дисгормональні, органоспецифічні фактори впливу на гемо-гомеостаз хворих з патологією серцево-судинної системи та шляхи корекції виявлених порушень”. Реєстраційний номер № 04/1790 від 10.09.95, код № 2, № держреєстрації 0195V026212, яка виконувалася на кафедрі поліклінічної терапії Української медичної стоматологічної академії, м. Полтава. Дисертант є співвиконавцем теми.

**Мета і завдання дослідження:** Оптимізація лікувально-діагностичної тактики при ішемічній хворобі серця, зокрема стенокардії напруження ФК II – III із супутньою ДЕ, з включенням комплексних методів лікування із застосуванням ПНГ та кверцетину.

Для досягнення поставленої мети вирішувалися такі завдання:

- 1 Виявити особливості стану центральної та церебральної гемодинаміки у хворих на ІХС із ДЕ.
- 2 Вивчити стан перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), антиоксидантного захисту (АО), ліпідного обміну, показників гемостазу при поєднаній патології.
- 3 Дослідити ефекти застосування ПНГ у хворих на ІХС із ДЕ та оцінити ближні й віддалені результати лікування.
4. Проаналізувати ближні та віддалені результати комплексного застосування кверцетину у хворих на ІХС із ДЕ.

*Об'єкт дослідження.* Стабільна стенокардія напруження функціонального класу (ФК)

II-III із супутньою ДЕ на фоні церебрального атеросклерозу та із супутньою ДЕ на фоні церебрального атеросклерозу і артеріальної гіпертензії.

*Предмет дослідження.* Особливості клінічного перебігу, стан центральної та церебральної гемодинаміки, ПОЛ, АО захисту, ліпідного обміну, коагуляційного та тромбоцитарного гемостазу під впливом комплексного лікування з використанням ПНГ та кверцетину у хворих на ІХС зі стабільною стенокардією напруження функціонального класу (ФК) II-III із супутньою ДЕ на фоні церебрального атеросклерозу чи ДЕ на фоні церебрального атеросклерозу та артеріальної гіпертензії.

*Методи дослідження:*

1. Клінічне спостереження за хворими на ІХС із супутньою дисциркуляторною енцефалопатією.
2. Інструментальні методи дослідження: електрокардіографія (ЕКГ), ЕКГ з велоергометричним навантаженням, ехокардіографія, комп'ютерна реоенцефалографія, електроенцефалографія.
3. Визначення вмісту загальних ліпідів, холестерину, ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності, концентрації малонового діальдегіду (МДА), дієнових кон'югатів (ДК), перекисної резистентності еритроцитів (ПРЕ), активності супероксиддисмутази (СОД) та каталази.
4. Коагулограма – визначали концентрацію фібриногену, тромбінового, протромбінового часу, часу рекальцифікації та фібринолізу.
5. Агрегатограма – визначали кут агрегації, час агрегації, ступінь агрегації, сумарний індекс агрегації тромбоцитів (СІАТ).

**Наукова новизна одержаних результатів.** У роботі набула подальшого розвитку концепція комплексного підходу до лікування хворих із поєднаною кардіocereброваскулярною патологією з урахуванням спільних патогенетичних ланок ІХС та ДЕ з позицій ангіології – атеросклерозу мозкових та вінцевих судин, що часто ускладнюється артеріальною гіпертензією. За результатами проведеного комплексного клінічного обстеження вивчені клініко-патогенетичні особливості перебігу стабільної стенокардії напруження ФК II - III у поєднанні з ДЕ (характер перебігу, ступінь вираженості цереброваскулярних дисфункцій, кардіальної патології, їхній взаємозв'язок), стану ПОЛ, АО захисту, ліпідного обміну, гемокоагуляції та агрегації тромбоцитів). Отримані результати обстежень розширюють відомості про механізми взаємообтяжувального впливу цереброваскулярних розладів та ІХС. Обґрунтована доцільність та показана ефективність антиоксиданту кверцетину в лікуванні хворих на ІХС із ДЕ на фоні церебрального атеросклерозу та його позитивний вплив на стан центральної і церебральної гемодинаміки, ПОЛ, коагуляційного та тромбоцитарного гемостазу. Уперше запропоновано оптимізувати схему лікування хворих на ІХС із ДЕ на фоні артеріальної гіпертензії та церебрального атеросклерозу методом ПНГ, який активізує компенсаторно-регуляторні можливості організму; продемонстровано його антиангінальний і гіпотензивний ефекти, позитивний вплив на центральну та церебральну гемодинаміку, ПОЛ, ліпідний обмін, коагуляційний та

тромбоцитарний гемостаз.

**Практичне значення одержаних результатів.** Проведені комплексні клініко-лабораторні, інструментальні дослідження хворих поєднаною патологією серця та мозку обґрунтовують необхідність ранньої діагностики супутніх цереброваскулярних розладів у клінічній практиці у хворих на ІХС із метою комплексного лікування, реабілітації та профілактики ускладнень. Апробований та рекомендований для застосування в клінічній практиці метод ПНГ із використанням суміші ГГС-12 для лікування і реабілітації хворих на ІХС із супутньою ДЕ. Показана доцільність застосування вітчизняного препарату кверцетину як ангіо- та кардіопротектора у комплексному лікуванні хворих на ІХС із ДЕ.

Результати роботи впроваджені в роботу поліклінічного відділення Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського, в Карлівській центральній районній лікарні Полтавської області, в поліклінічному відділенні Кобеляцької центральної районної лікарні Полтавської області, в Луганській обласній лікарні, в Донецькому обласному територіальному клінічному медичному об'єднанні, що підтверджено актами впровадження. За матеріалами дисертації видано інформаційний лист № 101 – 2001, випуск 5 з проблем “Кардіологія та ревматологія” “Методика використання періодичної нормобаричної гіпоксії при лікуванні хворих на стабільну стенокардію напруги у поєднанні з дисциркуляторною енцефалопатією”. Теоретичні положення та результати даної роботи використовуються в читанні відповідних розділів лекційних курсів та на практичних заняттях на кафедрі поліклінічної терапії з основами сімейної медицини та на кафедрі неврології Української медичної стоматологічної академії МОЗ України.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертація є самостійною працею здобувача. Робота виконана на кафедрі поліклінічної терапії, в Центральній науково-дослідній лабораторії Української медичної стоматологічної академії (УМСА), на базах 3-ї міської поліклінічної лікарні, Полтавського обласного клінічного кардіологічного диспансеру. Автором особисто проведений патентний пошук. Результати пошуку, наведені в розділі “Огляд літератури”, свідчать про відсутність аналогів наукових розробок. На основі аналізу літератури визначені мета і завдання дослідження. Самостійно вибрані методи дослідження, організовані та проведені клініко-інструментальні обстеження хворих, здійснені статистична обробка й аналіз матеріалів обстеження. Автором самостійно проведені теоретичні узагальнення, обґрунтовані висновки і практичні рекомендації. Провідною є участь здобувача в підготовці результатів проведених досліджень до публікацій.

Біохімічні дослідження проведені на базі Центральної науково-дослідної лабораторії Української медичної стоматологічної академії, м. Полтави.

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали дисертації доповідалися на звітних наукових конференціях Української медичної стоматологічної академії (1998-2001), на Українській республіканській науково-практичній конференції “Актуальні питання клінічної

медицини та екології” (Полтава, 1998), на III Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих учених (Тернопіль, 1999) та IV Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих учених (Тернопіль, 2000), на III Республіканській науково-практичній конференції “Новое в клинической фармакологии и фармакотерапии внутренних органов” (Харьков, 2000), на Республіканській науково-практичній конференції молодих учених “Достижения и перспективы развития терапии в канун XXI века” (Харків, 2000), на науково-практичній конференції з міжнародною участю Українського державного науково-дослідного інституту медико-соціальних проблем інвалідності “Сучасні проблеми медико-соціальної експертизи і реабілітації хворих та інвалідів внаслідок серцево-судинних захворювань” (Дніпропетровськ, 2002), у матеріалах IV Всеукраїнської науково-практичної конференції “Новое в клинической фармакологии и фармакотерапии заболеваний внутренних органов”(Харків, 2002).

Апробація дисертаційної роботи проведена на засіданні апробаційної ради №1 Української медичної стоматологічної академії 18 травня 2004 року.

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 15 наукових праць, серед яких 5 статей у фахових виданнях, ліцензованих ВАК України, 7 тез та 2 статті у матеріалах конгресів, з’їздів, конференцій, 1 патент на винахід (Патент 39510 А України від 15.06.2000 р.).

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація викладена на 190 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів досліджень, 2 розділів власних досліджень, обговорення отриманих результатів, висновків, списку використаних літературних джерел. Бібліографія містить 284 джерела, з яких 53 іноземні.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи досліджень.** Для вирішення поставлених завдань нами була обстежена група з 128 осіб, яка складалася з 108 хворих на ІХС зі стабільною стенокардією напруження ФК II-III, серед яких у 83 хворих була виявлена неврологічна симптоматика, і 20 практично здорових людей.

Розподіл по групах проводився залежно від наявності неврологічної симптоматики. Першу групу склали 25 хворих на ІХС, у яких комплексним обстеженням не було виявлено ознак ДЕ, другу - 38 хворих на ІХС із супутньою ДЕ на фоні церебрального атеросклерозу та артеріальної гіпертензії, третю - 45 хворих на ІХС із супутньою ДЕ на фоні церебрального атеросклерозу. Перша група була контролем для інших груп хворих на ІХС із супутньою ДЕ. Вона складалася з 18 чоловіків (72%) і 7 (28%) жінок, середній вік -  $50 \pm 5,6$  років. Стенокардію напруження стабільну ФК II визначили у 20 осіб (80%), ФК III – у 5 (20%), серцеву недостатність (СН) I – у 13 (52%). Друга група (38 хворих на ІХС у поєднанні з ДЕ на фоні артеріальної гіпертензії та церебрального атеросклерозу) складалася з 26 (68,4%) чоловіків та 12 (31,6%) жінок, середній вік -  $52 \pm 7,4$  роки. Стабільну стенокардію напруження ФК II діагностували у 28 (73,7%) хворих, ФК III - у 10 (26,3%). До групи ввійшли хворі з гіпертонічною хворобою II, давність якої складала від 3 до 12 років. Середній систолічний тиск

(ССТ) -  $164 \pm 13,8$  мм рт. ст., середній діастолічний тиск (СДТ) -  $99 \pm 6,4$  мм рт. ст. ДЕ I стадії спостерігалася в 11 хворих (28,9%), II стадії - у 27 (71,1%). СН I - у 32 хворих (88,9%). Третя група складалася з 45 хворих на ІХС у поєднанні з ДЕ на фоні церебрального атеросклерозу, середній вік -  $56 \pm 5,8$  років, серед яких жінок було 18 (40%), чоловіків - 27 (60%). Стабільну стенокардію напруження ФК II діагностували у 31 (68,9%) хворих, ФК III - у 14 (31,1%) хворих. ДЕ I стадії спостерігалася у 12 хворих (26,7%), II стадії - у 33 (73,3%). СН I - у 45 хворих (100%).

Клінічним проявом ІХС у всіх хворих стала стабільна стенокардія напруження, діагноз якої ґрунтувався на наявності типових нападів стенокардії та відповідних змін електрокардіограми у стані спокою і під час дозованого фізичного навантаження. Для формулювання діагнозу ІХС використовували клінічну класифікацію ІХС – стабільна стенокардія напруження із зазначенням ФК (I20.8 за МКХ-X). Верифікація функціональних класів стабільної стенокардії проводилася відповідно класифікації, яка була прийнята Канадською асоціацією кардіологів, а також за даними велоергометрії (М.І. Лутай і співавт., 2002). Під час обстеження хворих на гіпертонічну хворобу використана класифікація за стадіями, яка рекомендується для застосування в Україні згідно з наказом № 247 від 1.08.98 р. [В.М.Коваленко, М.І.Лутай, 2002].

Якість життя визначали за допомогою “Сіетлського опитувальника для стенокардії” (А.Л.Сыркін і соавт., 1998). Усіх хворих обов’язково консультували лікар-невропатолог та лікар-окуліст 3-ї міської поліклініки і Полтавського обласного клінічного кардіодиспансеру. Неврологічний дефіцит типу ДЕ виявляли згідно з класифікацією судинних уражень головного мозку (Є.В.Шмідт, 1985) на підставі скарг, анамнестичних, клінічних даних, урахувавши неврологічний статус, показники реоенцефалограми та електроенцефалограми. ДЕ I стадії діагностована у 23 (27,7%) хворих, II стадії - у 60 (72,3%) хворих. Етіологічно виділяли атеросклеротичну ДЕ – I67.8 за МКХ-X та гіпертонічну ДЕ – I67.4 за МКХ-X. В анамнезі 23 хворі (21,3%) перенесли інфаркт міокарда.

У всіх обстежених хворих проводились у динаміці загальний та біохімічний аналізи крові. Для визначення вмісту загальних ліпідів і холестерину використовували діагностичний набір “Біотест” фірми “Lachema” (Чехія). Показники ПОЛ та АО захисту визначали за загальноприйнятими методиками (І.П. Кайдашев та співавт., 1997). Рівень пероксидації оцінювали в реакції утворення МДА в крові, визначення концентрації якого проводили тіобарбітуровим методом. ДК - за поглинанням світла 233 нм. АО захист оцінювали, визначаючи приріст концентрації МДА при півторагодинній інкубації в прооксидантному залізоаскорбатному буферному розчині, за показником ПРЕ, а також за активністю антиоксидантних ферментів. Активність СОД визначали методом гальмування автоокислення адреналіну. Каталазну активність оцінювали в реакції розкладання перекису водню ферментом.



Коагуляційний гемостаз та тромбоцитарний гемостаз визначали за загальноприйнятими методиками (В.П.Балуда та співавт., 1980). Визначали концентрацію фібриногену в сироватці крові, тромбіновий, протромбіновий час, час рекальцифікації та фібринолізу. Агрегацію тромбоцитів реєстрували за допомогою однопроменевого фотоелектроколориметра ФЕК-М та потенціометра КСП-4. Як індуктор був використаний АДФ (Reanal, Угорщина), розведений забуференим фізіологічним розчином у концентрації 10 М. На агрегатограмі визначали такі показники: кут  $\alpha$  - величину, яка відображає швидкість настання агрегації, що визначається крутістю спаду кривої агрегатограми після добавлення агрегуючого агента;  $t$  - час агрегації, який відраховується від моменту добавлення агрегуючого агента до точки, що відповідає максимальній агрегації;  $h$  - ступінь агрегації, що визначається максимальним відхиленням під час агрегації від того моменту, коли був добавлений агрегуючий агент; СІАТ - сумарний індекс агрегації тромбоцитів.

У всіх хворих реєстрували ЕКГ у 12 стандартних відведеннях. ЕКГ із велоергометричним навантаженням проводили для діагностики ІХС та кількісного визначення коронарного резерву і функціонального стану серцево-судинної системи згідно зі стандартним протоколом. Вона була проведена 98 хворим, іншим не проводилася у зв'язку з наявністю відносних протипоказань. Стан регіонарної гемодинаміки досліджували за даними реоенцефалографії, яка проводилася за допомогою комп'ютерного реоенцефалографа "Реоком" у фронтотастодальних відведеннях. Для розрахунків приймалися такі показники: реографічний індекс (РІ), діастолічний індекс, дикротичний індекс, тривалість анакроти, тривалість Q - а. Електроенцефалограма проводилася за допомогою комп'ютерного електроенцефалографа DX - 4000 з установкою електродів за системою 10 - 20. Оцінювали амплітудні та частотні показники і міжпівкульову асиметрію. Оцінка скоротливої функції міокарда лівого шлуночка проводилася методом ехокардіографії і базувалася на аналізі даних, отриманих при вимірюванні внутрішніх розмірів порожнини лівого шлуночка, об'ємів камер серця. Досліджувалися на апараті для ультразвукового дослідження "SANOЕ - 480" в М- і В-режимах та на полікардіоаналізаторі ПКА 4-01. Використовували розрахункові параметри: фракцію викиду (ФВ), загальний периферичний опір (ЗПО), серцевий індекс (СІ), ударний індекс (УІ).

Для зіставлення ефективності різних варіантів лікування ми обстежили в динаміці 83 хворих на ІХС із супутньою цереброваскулярною патологією, які протягом не менше одного місяця амбулаторно лікувалися, вживаючи індивідуальними дозами нітрати короткої та пролонгованої дії (нітрогліцерин, нітросорбід 10-40 мг, сустак-форте 25,6 мг), бета - блокатори (атенолол 50-100 мг, метопролол 50-100 мг) чи антагоністи кальцію пролонгованої дії (ніфедипін-ретард 20-60 мг, амлодипін 2,5-5 мг, фелодипін 2,5-10 мг) та антиагреганти (аспірин 75-160 мг). Хворим на ІХС із ДЕ на фоні артеріальної гіпертензії та церебрального атеросклерозу за необхідності додавали сечогінні (індапамід 0,625-2,5 мг,

гідрохлоротіазид 12,5 мг), інгібітори АПФ (еналаприлу малеат 5-20 мг, каптоприл 25-50 мг) індивідуальними дозами, які дозволяли досягти оптимального гіпотензивного ефекту.

Далі хворих розділили на 5 груп. Із них комплексне лікування було запропоноване 20 хворим на ІХС із супутньою ДЕ на фоні артеріальної гіпертензії і церебрального атеросклерозу (група 4), яким у комплексі з базисною терапією призначали курс ПНГ. Метод ПНГ був призначений також 15 хворим на ІХС із супутньою ДЕ на фоні церебрального атеросклерозу (група 5). Курс ПНГ проводили з використанням ГГС-12 - двогазової суміші, яка складається з  $12\pm 1\%$  кисню і  $88\pm 1\%$  азоту. Гіпоксична суміш подавалася хворому за допомогою маски. Перед проведенням курсу лікування кожному хворому проводили 10-хвилинну гіпоксичну пробу. Дихання ГГС-12 здійснювали в циклічно-фракційному режимі: дихання сумішшю 5 хвилин, а потім дихання атмосферним повітрям протягом 5 хвилин. Загальний час гіпоксичної дії - 30 хвилин. Курс лікування - 15 щоденних сеансів.

Кверцетин (кверцетин гранули, виробництва ЗАТ НВЦ “Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод”, Україна; реєстраційне посвідчення № Р/98/90/8 від 09.04.98 року) призначали по 2,0 г 3 рази на добу на фоні базисної терапії 18 хворим на ІХС із ДЕ на фоні церебрального атеросклерозу (група 6).

Контролем служило обстеження в динаміці 18 хворих на ІХС із ДЕ на фоні артеріальної гіпертензії та церебрального атеросклерозу (група 7) та 12 хворих на ІХС із ДЕ на фоні церебрального атеросклерозу, яких продовжували лікувати традиційно (група 8). Ефект лікування оцінювали за впливом на клінічний стан хворих, гемодинамічні показники, стан ПОЛ, ліпідного обміну, коагуляційного та мікроциркуляторного гемостазу, які визначали на 15 добу лікування та через 6 місяців.

Після закінчення строку лікування хворим усіх груп була продовжена підтримувальна терапія, яка охоплювала антиангінальні засоби, аспірин, блокатори АПФ індивідуальними дозами з контрольним обстеженням через 6 місяців.

Отримані результати досліджень оброблялися статистично за допомогою критерію Стьюдента й Уайта на персональному комп'ютері “Pentium – 200” з використанням програм Microsoft Office SR – 1 виробництва фірми MICROSOFT (США).

**Результати власних досліджень та їх обговорення.** Дослідження особливостей клінічного перебігу ІХС із супутньою цереброваскулярною патологією виявило зв'язок між вираженістю дисциркуляторних мозкових розладів та клінічною картиною, станом гемодинаміки, ПОЛ, ліпідного обміну, гемостазу, ефективністю проведеного лікування та якістю життя хворих. При цьому перебіг основної хвороби мав свої особливості залежно від генезу ДЕ.

У хворих на ІХС із супутньою ДЕ на фоні артеріальної гіпертензії та церебрального атеросклерозу частіше в порівнянні з групою хворих на ІХС спостерігалася метеозалежність ( $76,3\%$ ,  $p < 0,01$ ). У 18 ( $47,4\%$ ) хворих спостерігалася непереносимість нітратів, які

спричиняли довготривалі головні болі. Коефіцієнт якості життя у хворих на ІХС із ДЕ на фоні артеріальної гіпертензії та церебрального атеросклерозу становив  $43,0 \pm 3,8$ , що на 28,3% нижче від аналогічного в групі ІХС ( $60,0 \pm 4,2$ ,  $p < 0,01$ ). Причиною зниження якості життя переважно було зниження фізичної активності, погіршення загального сприйняття свого здоров'я, зниження розумової працездатності та емоційної стабільності.

Окрім характерного для стенокардії больового синдрому, хворі на ІХС із ДЕ на фоні церебрального атеросклерозу скаржилися на часті кардіалгії різного характеру та тривалості, які не піддавалися лікуванню нітратами. Вірогідно частіше в порівнянні з групою хворих на ІХС без цереброваскулярних порушень зустрічалася метеозалежність (84,4%,  $p < 0,01$ ). За результатами проведеного анкетування серед хворих на ІХС із ДЕ на фоні церебрального атеросклерозу ми визначили зниження коефіцієнта якості життя на 31,7% у порівнянні з групою ІХС - із  $60,0 \pm 4,2$  балів до  $41,0 \pm 3,3$  балів ( $p < 0,001$ ). Погіршення якості життя хворих на ІХС із ДЕ на фоні церебрального атеросклерозу було зумовлене більшим обмеженням фізичної активності, гіршою переносимістю призначеного лікування, головними болями, запамороченнями, які шкодили повноцінній роботі та відпочинку, послабленням пам'яті та порушенням розумового процесу, емоційною лабільністю. Характерна більш негативна оцінка свого здоров'я та зменшення задоволеності ступенем свого фізичного, психологічного і соціального благополуччя. При цьому ми не виявили зниження звичайної рухової активності та можливостей самообслуговування.

Після вивчення центральної гемодинаміки в кожній групі були виділені особи з гіперкінетичним, еукінетичним та гіпокінетичним типами гемодинаміки. У групі хворих на ІХС з ДЕ на фоні артеріальної гіпертензії і церебрального атеросклерозу переважали нормо- та гіперкінетичний типи центральної гемодинаміки. У групі ІХС із ДЕ на фоні церебрального атеросклерозу - гіпокінетичний тип. У хворих на ІХС на фоні артеріальної гіпертензії та церебрального атеросклерозу в порівнянні з групою хворих на ІХС ФВ була вірогідно більшою на 8,8% ( $55,6 \pm 0,9\%$  та  $60,5 \pm 1,2\%$  відповідно), СІ - на 20,4% ( $2,9 \pm 0,1$  л/хв/м<sup>2</sup> та  $3,4 \pm 0,2$  л/хв/м<sup>2</sup>). ЗПО в цій групі хворих був вірогідно вищим на 17,4% ( $p < 0,05$ ), ніж у контрольній групі, і вірогідно вищим за норму ( $p < 0,02$ ). Таким чином, у хворих на ІХС із ДЕ на фоні артеріальної гіпертензії та церебрального атеросклерозу відбувалася сумація помірно підвищеного серцевого викиду, яка призводить до виникнення навантаження об'ємом із навантаженням опором. Кожен із цих факторів, а тим більше - їх поєднання, ще більше підвищує потребу міокарда в кисні, що в умовах зменшеного коронарного резерву призводить до прогресування хронічної вінцевої недостатності. Крім того, підвищення периферичного опору призводить до гіпертрофії лівого шлуночка, що ще більше посилює схильність до ішемії міокарда. У групі хворих на ІХС із ДЕ на фоні церебрального атеросклерозу виявлено вірогідне ( $p < 0,01$ ) зниження ФВ на 12,3% у порівнянні з контрольною групою до  $48,8 \pm 0,8\%$ , що супроводжувалося вірогідним зменшенням УІ на 8,5% ( $p < 0,01$ ). При цьому ЗПО був збільшеним на 21,2% у порівнянні з групою хворих на

ІХС та на 23,7% у порівнянні зі здоровими ( $p < 0,01$ ). Група хворих на ІХС із ДЕ на фоні артеріальної гіпертензії та церебрального атеросклерозу відрізнялася від групи ІХС з ДЕ на фоні церебрального атеросклерозу вірогідно вищою ФВ, більшими серцевим та ударним індексами.

За результатами дослідження церебральної гемодинаміки у хворих на ІХС ми виявили вірогідне зменшення тривалості інтервалу Q - а ( $0,168 \pm 0,005$ ;  $p < 0,05$ ) у порівнянні зі здоровими, що характерно для початкових стадій атеросклеротичного процесу. Це підкреслює необхідність системного підходу при обстеженні та лікуванні хворих на ІХС.

У хворих на ІХС із ДЕ на фоні артеріальної гіпертензії та церебрального атеросклерозу спостерігалися вірогідне зниження РІ в порівнянні з групою хворих на ІХС ( $0,95 \pm 0,07$  у.о. та  $1,3 \pm 0,1$  у.о. відповідно;  $p < 0,01$ ), збільшення тривалості анакоти (з  $113,0 \pm 5,3$  с до  $129,7 \pm 6,2$  с;  $p < 0,05$ ), дикротичного індексу з  $62,9 \pm 2,5$  до  $104,1 \pm 4,2\%$  ( $p < 0,001$ ) та зменшення часу розповсюдження реографічної хвилі Q - а на 12,5% ( $p < 0,01$ ) з  $0,168 \pm 0,005$  до  $0,147 \pm 0,005$  с. Отже, реографічні дані групи хворих на ІХС у поєднанні з ДЕ на фоні артеріальної гіпертензії та церебрального атеросклерозу свідчать про зменшення податливості та еластичності судинної стінки, підвищення тону артеріол, підвищення тону судин на відрізьку від серця до мозку. Незважаючи на збереження скоротливої здатності міокарда в цій групі хворих, величина пульсового кровонаповнення була на 27,5 % нижчою, ніж у групі хворих на ІХС без супутньої неврологічної симптоматики за рахунок підвищення тону та зменшення еластичності судинної стінки. Звертає на себе увагу значне підвищення (на 78,9% у порівнянні з контролем;  $p < 0,001$ ) діастолічного індексу, який відображає стан відтоку крові із артерій у вени і тону вен. Його підвищення свідчить про дисфункцію венозного кровообігу у вигляді утруднення венозного відтоку.

Проведені дослідження показали, що у хворих на ІХС із ДЕ на фоні церебрального атеросклерозу порушення кровопостачання головного мозку зі зниженням РІ ( $0,80 \pm 0,06$  у.о.) відбувається як за рахунок атеросклеротичних змін судин головного мозку, зниження їхньої еластичності та підвищення тону, так і за рахунок послаблення скоротливої здатності серця, зменшення ФВ, СІ та УІ. Спостерігалось підвищення діастолічного індексу на 38,9% ( $96,2 \pm 6,8\%$ ) у порівнянні з контрольною групою ( $62,9 \pm 2,5$ ;  $p < 0,01$ ), що свідчить про наявність утруднення венозного відтоку, яке поглиблювалося за вживання нітратів та обумовлювало їх непереносимість. Зменшення пульсового кровонаповнення в групах хворих на ІХС із ДЕ в порівнянні з контрольною та підвищення мозкового судинного опору можна пояснити дегенеративними структурними змінами в стінках резистивних артерій при ДЕ на фоні артеріальної гіпертензії та церебрального атеросклерозу, атеросклеротичними змінами при ДЕ на фоні церебрального атеросклерозу. Але такий розподіл є досить умовний і кожна з названих причин характерна для ДЕ різного генезу більшою чи меншою мірою. У хворих на ІХС і атеросклероз до розвитку ДЕ призводять порушення центральної та церебральної гемодинаміки. У свою чергу ДЕ призводить до зниження функції авторегуляторних механізмів мозкового

кровообігу і до недостатності компенсаторно - пристосувальних можливостей серцево - судинної системи.

Виявлене нами у хворих на ІХС із ДЕ підвищення МДА та вмісту ДК атерогенних ліпопротеїдів у сироватці крові свідчить про посилення ПОЛ. У групі хворих на ІХС із ДЕ на фоні артеріальної гіпертензії та церебрального атеросклерозу рівень МДА був майже на 43,6% вищим, ніж у контрольній групі ( $10,2 \pm 0,8$  та  $7,1 \pm 0,6$  мкмоль/л відповідно;  $p < 0,01$ ), а ДК - на 20,7% ( $58,6 \pm 2,9$  та  $48,5 \pm 2,4$  мкмоль/л відповідно;  $p < 0,02$ ). У хворих на ІХС із ДЕ на фоні церебрального атеросклерозу виявлено підвищення рівня МДА до  $9,4 \pm 0,7$  мкмоль/л (на 32,9%) та ДК до  $56,6 \pm 2,8$  мкмоль/л (на 16,8%). У хворих на ІХС рівень МДА був підвищеним, але менше, ніж у хворих інших груп із кардіо-цереброваскулярною патологією. Отже, в разі поєднання ІХС із ДЕ відбуваються більш активні процеси пероксидації.

У групі хворих на ІХС нижчою була активність каталази та вищим - приріст МДА в порівнянні з нормою, що свідчить про послаблення АО при ІХС. У порівнянні з групою хворих на ІХС у пацієнтів з ІХС із ДЕ на фоні артеріальної гіпертензії та церебрального атеросклерозу активність каталази була нижча на 16,7% ( $p < 0,05$ ), а СОД - на 16,4% ( $p < 0,01$ ), у хворих на ІХС із ДЕ на фоні церебрального атеросклерозу активність каталази була на 22,7% нижчою ( $p < 0,02$ ), а СОД - на 34,4% ( $p < 0,001$ ), що свідчить про більш виражене виснаження антиоксидантних резервів у хворих із поєднаною патологією. Зниження активності антиоксидантних ферментів у хворих на ІХС із поєднаною цереброваскулярною патологією обумовлене, на нашу думку, суттєвішим підвищенням ПОЛ у цій групі хворих (виснаження АО резерву) та більшою поширеністю атеросклеротичного процесу.

У хворих на ІХС із ДЕ ми виявили вищий рівень фібриногену на 17% у порівнянні із хворими на ІХС без неврологічної симптоматики ( $3,8 \pm 0,1$  г/л;  $p < 0,001$ ), що поєднувалося з укороченням тромбінового ( $9,9 \pm 0,4$  с;  $p < 0,01$ ) і протромбінового ( $17,4 \pm 0,6$  с;  $p < 0,01$ ) часу. Порівняння показників групи хворих на ІХС із ДЕ на фоні церебрального атеросклерозу з контрольною виявляло підвищення рівня фібриногену ( $3,69 \pm 0,09$  г/л;  $p < 0,01$ ), скорочення часу рекальцифікації ( $79,3 \pm 3,0$  с;  $p < 0,05$ ), протромбінового ( $18,0 \pm 0,7$  с;  $p < 0,05$ ) та тромбінового часу ( $10,2 \pm 0,4$  с,  $p < 0,05$ ). У порівнянні з групою здорових осіб у хворих на ІХС із ДЕ виявлялися вірогідне підвищення коагуляційної активності крові по всіх досліджуваних показниках та вірогідне скорочення часу фібринолізу.

Порушення коагуляційного і тромбоцитарного гемостазу може бути самостійним фактором, який впливає на ступінь порушення коронарного кровообігу і киснево-транспортної функції клітин, призводячи до зменшення постачання міокарда киснем, особливо в умовах підвищеної потреби в ньому. Зміни гемостазу є також важливою патогенетичною ланкою ДЕ. Ми вважаємо, що порушення гемостазу – це спільна ланка патогенезу ІХС та ДЕ, і в разі їх поєднання виникає посилення прокоагуляційних та проагрегатних ефектів, які, за принципом хибного кола, призводять до поглиблення ішемії серця та мозку. Підвищений рівень

фібриногену та низька активність фібринолітичної системи в групах обстежених свідчать про більш високий ризик тромбоемболічних ускладнень (О.В.Аверков, 1993).

Результати, отримані нами на першому етапі дослідження, обумовили необхідність пошуку ефективних методів терапевтичної корекції виявлених розладів. Ураховуючи наявність порушень інтегративно-регуляторних механізмів та провідну роль гіпоксії в патогенезі кардіocereброваскулярної патології, ми передбачали підвищення ефективності лікування ІХС із супутньою ДЕ шляхом адаптації до ПНГ. Вибір методу обумовлений механізмом його дії, що полягає в активації рефлекторних компенсаторних механізмів, спрямованих на підвищення рівня утилізації кисню в умовах початкових стадій кисневої недостатності; позитивним впливом, за літературними даними, на стан серцевої і центральної нервової систем, а також економічністю методу та доступністю у використанні (Ю.М.Караш і співавт., 1988).

У порівнянні з традиційним комплексне лікування ПНГ покращило клінічний ефект, що можна пояснити її регулюючим впливом на стан центральної та церебральної гемодинаміки, ПОЛ, ліпідного обміну і гемостазу. Після курсу лікування ПНГ практично всі хворі на ІХС із ДЕ на фоні артеріальної гіпертензії та церебрального атеросклерозу (95 %) відчували покращання загального самопочуття та працездатності, зменшення частоти, тривалості та інтенсивності головних болей, запаморочень, нормалізацію сну. Кількість таблеток спожитого нітрогліцерину зменшилася на 64,5% - від  $3,1 \pm 0,4$  до  $1,1 \pm 0,3$  на добу ( $p < 0,001$ ). Середній систолічний тиск знизився на 19,8% (із  $162,0 \pm 12,3$  мм рт. ст. до  $130,0 \pm 10,1$  мм рт.ст.,  $p < 0,05$ ). Під час лікування ПНГ не було зафіксовано гіпертонічних кризів. За даними велоергометрії встановлено достовірне зростання граничного навантаження на 29,7 % з  $71,5 \pm 2,8$  до  $92,7 \pm 4,0$  Вт ( $p < 0,001$ ). У порівнянні з ефектами традиційного лікування показник граничного навантаження був вищим на 18,2 % ( $p < 0,01$ ).

Після комплексного лікування з курсом ПНГ ми виявили зменшення серцевого індексу на 15,8 % ( $p < 0,01$ ) за рахунок зниження частоти серцевих скорочень. Поряд з цим скоротлива здатність міокарда істотно не змінилася, про що свідчать статистично невірні зміни ударного індексу та ФВ відносно результатів до лікування. Також виявлено покращання мозкового кровообігу і венозного відтоку. Про це свідчать збільшення РІ на 36,8 % ( $p < 0,01$ ) до  $1,3 \pm 0,09$  у.о., зменшення діастолічного індексу на 27,2% ( $p < 0,01$ ) до  $90,2 \pm 6,5\%$ , дикротичного індексу на 24,5% ( $p < 0,001$ ) до  $78,6 \pm 3,2\%$ , подовження тривалості інтервалу Q - а на 14,3% ( $p < 0,01$ ) до  $0,168 \pm 0,005$  с у порівнянні з результатами, отриманими до лікування. Ефекти комплексного лікування сприяли більш вираженим змінам у прооксидантно-антиоксидантній системі. Вірогідно знижувався вміст ДК на 31,5 % до  $40,1 \pm 2,1$  мкмоль/л, концентрація МДА до інкубації знизилася на 55,9% до  $4,5 \pm 0,4$  мкмоль/л. Зниження вмісту первинних та вторинних продуктів пероксидації викликало до підвищення значення ПРЕ та активності антиоксидантних ферментів. Виявлено також зниження

холестерину (на 11,4%),  $\beta$ -ліпопротеїдів (на 9,7 %) та загальних ліпідів ( на 16,0 %). Результати динамічного спостереження за станом коагуляційного гемостазу у хворих на ІХС із ДЕ на фоні артеріальної гіпертензії та церебрального атеросклерозу на фоні комплексного лікування ПНГ свідчать про зниження рівня фібриногену на 21,3 % до  $3,0 \pm 0,08$  г/л, подовження тромбінового (на 17,9 % до  $11,8 \pm 0,42$  с), протромбінового (на 20,3% до  $20,9 \pm 0,8$  с) часу та часу рекальцифікації на 23,8% до  $102,3 \pm 3,9$  с) у порівнянні з результатами до лікування. Після курсу ПНГ покращали проагрегатні властивості крові, що виражалося в скороченні часу агрегації, зменшенні висоти агрегації та СІАТ. Через 6 місяців зберігалася різниця між ефектами традиційного та комплексного лікування для показника пульсового кровонаповнення (РІ), вірогідно меншими були показники ПОЛ – МДА, ДК та загальний холестерин. На стан коагуляційного і тромбоцитарного гемостазу у віддалені періоди проведення ПНГ в нашому дослідженні практично не вплинуло.

Після лікування з курсом ПНГ 14 (93,3%) хворих на ІХС із ДЕ на фоні церебрального атеросклерозу відчували виражений антиангінальний ефект, який характеризувався зменшенням нападів стенокардії та кількості спожитого нітрогліцерину у середньому від  $2,8 \pm 0,4$  до  $0,8 \pm 0,2$  за добу (на 71,4%). Установлено зростання показника граничного навантаження на 26,4 % ( $p < 0,01$ ). Після проведення курсу адаптації до ПНГ у хворих на ІХС із ДЕ на фоні церебрального атеросклерозу виявлено зростання ФВ на 17,4% до  $54,9 \pm 0,9\%$ , та зменшення величини ЗПО на 19,0% ( $p < 0,01$ ), що покращує умови функціонування серця та зменшує потреби міокарда в кисні. Одразу після комплексного лікування з курсом ПНГ РІ зростав на 53,0% ( $p < 0,001$ ), нормалізувався показник діастолічного індексу, що певною мірою обумовило послаблення головних болей та запаморочень. Комплексне лікування суттєво знизило концентрацію ДК атерогенних ліпопротеїдів на 20,3% до  $45,1 \pm 2,2$  мкмоль/л, знижувалися показники МДА, підвищилися ПРЕ, активність каталази (на 31,8%), СОД (на 38,6%). Дослідження ліпідного обміну виявили вірогідне зниження вмісту холестерину та загальних ліпідів. Після курсу лікування ПНГ знизилася концентрація фібриногену та скоротився час фібринолізу на 14,9% ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з результатами до лікування, що може бути обумовлено відновленням активності ендогенних антикоагулянтів та зменшенням їх споживання. На агрегатограмі вірогідно зменшувався кут агрегації та СІАТ. Через 6 місяців після застосування ПНГ спостерігалася тенденція до погіршення мозкового кровообігу. На досягнутому рівні залишалася ФВ, показники МДА і ДК, вірогідно нижчим у порівнянні з ефектами традиційного лікування залишався вміст холестерину (на 9,8%) та фібриногену (на 10,9%).

Виражений і стабільний антиангінальний ефект ПНГ, на нашу думку, є наслідком формування довготривалих механізмів адаптації до гіпоксії, яке полягає у зменшенні споживання кисню в умовах гіпоксії; зменшенні потреби міокарда в кисні внаслідок зменшення частоти серцевих скорочень (ЧСС), АТ та зниженні ЗПО, відновленні пригніченої

синтетичної функції ендотелію (В.Ф.Сагач і співавт., 1998). На клітинному рівні під час короткочасного вдихання гіпоксичної газової суміші локальна тканинна гіпоксія стимулює промотери біосинтезу, але не встигає ушкоджувати тканини організму, створюючи під час нормоксичних інтевалів сприятливіші умови для біосинтезу ферментів дихального ланцюга мітохондрій та для киснетранспортуючих білків - гемоглобіну і міоглобіну, що сприяє покращанню стану функціональної системи дихання, підвищенню аеробної продуктивності та працездатності (А.З. Колчинская, 1992). У зв'язку з цим вважаємо за доцільне провести паралелі з феноменом переривчастої ішемії міокарда ("ischemic preconditioning"), який виникає після одного чи декількох коротких проміжків ішемії-реперфузії і полягає в підвищенні стійкості клітин міокарда до тривалого періоду ішемії і реперфузії (А.В. Гурин, 1997). У разі подальшої ішемії зберігається більш високий уміст макроергічних фосфатів, зменшуються внутрішньоклітинний ацидоз і накопичення цитотоксичних метаболітів, причому ці зміни в метаболізмі міокарда опосередковані активацією аденозинових рецепторів. На нашу думку, виявлена здатність довготривалої адаптації гіпоксії зменшувати ПОЛ обумовлена, з одного боку, лімітуванням оксидазного шляху утилізації кисню, наслідком чого стає обмеження накопичення високотоксичних продуктів ліпоперекисного походження, а з іншого боку - оптимізацією перебігу оксидазних реакцій в умовах короткочасної гіпоксії, що обумовлює протигіпоксичну стійкість організму. Отже, клінічне покращення перебігу захворювання після застосування ПНГ відбувається за рахунок впливу адаптації до гіпоксії на цілу низку ланок патогенезу ІХС та цереброваскулярних розладів. Багатостороння ефективність ПНГ полягає в дії на процеси транспортування та утилізації кисню, які відіграють провідну роль у клітинній біоенергетиці.

Ураховуючи провідну роль посилення перекисних процесів у патогенезі ІХС та ДЕ, ми зосередили увагу на пошуку медикаментозного засобу з антиоксидантною дією, який має володіти як кардіопротекторними, так і ангіопротекторними властивостями. Ми зупинили свій вибір на інгібіторі 5-ліпоксигенази кверцетині, який створює ангіопротекторні та кардіопротекторні ефекти в умовах ішемії. Застосування кверцетину у комплексному лікуванні хворих на ІХС із ДЕ на фоні церебрального атеросклерозу викликало до більш виражений антиангінальний ефект у порівнянні з традиційною терапією, при цьому кількість таблеток спожитого нітрогліцерину зменшилася з  $3,2 \pm 0,4$  до  $1,4 \pm 0,3$  (на 56,3%;  $p < 0,01$ ) після курсу лікування. Установлено підвищення показника граничного навантаження на 26,1% (з  $70,9 \pm 3,4$  Вт до  $89,4 \pm 4,1$  Вт;  $p < 0,01$ ). За комплексного лікування із застосуванням кверцетину зростали ФВ до  $53,1 \pm 0,9\%$ , зменшувалася величина ЗПО на 13,7%. Напротивагу традиційному лікуванню запропонована комплексна терапія сприяла зниженню тонуусу церебральних судин та покращенню венозного відтоку. Так, величина РІ підвищувалася на 57,5% ( $p < 0,001$ ), діастолічний індекс зменшувався на 27,5% ( $p < 0,01$ ), дикротичний індекс - на 24,1% ( $p < 0,001$ ). Отримані результати свідчать про позитивний вплив застосування



кверцетину на мозкове кровопостачання, що виражалося у збільшенні пульсового кровообігу, покращенні тоніко-еластичних властивостей судин і венозного відтоку. Наслідком цього стали зменшення вираженості цефалгічного синдрому в обстежених хворих, кількості запаморочень та позитивна динаміка неврологічного статусу. Напротивагу традиційній терапії із застосуванням кверцетину знизилася вміст МДА до інкубації та МДА після інкубації на 53,3% і 57,2% відповідно ( $p < 0,001$ ), концентрацію ДК атерогенних ліпопротеїдів - на 30,0% ( $p < 0,001$ ). Це привело до нормалізації ПРЕ. Після лікування із застосуванням кверцетину ми спостерігали нормалізацію показників антиоксидантного захисту. Вірогідно знизився вміст фібриногену, зменшилися кут агрегації, висота агрегації та СІАТ. Через 6 місяців позитивні зміни в центральній та, особливо, церебральній гемодинаміці зникали, що клінічно проявлялося поновленням головних болей та запаморочень. Найбільш стійкими виявилися показники ПОЛ (МДА та ДК) та антиоксидантного захисту (СОД, каталаза).

Виявлене в нашому дослідженні зменшення агрегантних властивостей тромбоцитів за застосування в комплексному лікуванні кверцетину ми пояснюємо опосередкованим впливом кверцетину на вивільнення кількох судинних факторів, які впливають на агрегацію тромбоцитів. Один із таких факторів - тромбоцитаактивуючий, який утворюється внаслідок дії лейкотриєнів  $C_4$  і  $D_4$ , що є продуктами ліпооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти. Ще одним напрямком дії кверцетину може бути захист простагліцинінази від її потужних інгібіторів - ліпідних перекисів та вільних радикалів - завдяки його антирадикальним властивостям (С.В.Видиборець, 1999). Захисна дія кверцетину як антирадикального засобу може спрацювати і на рівні захисту арахідонової кислоти від трансформації останньої вільними радикалами до ізопростанів (Р.Е. Григлевски, 1997).

Отже, виявлене нами покращання самопочуття, послаблення інтенсивності ангінального синдрому, зменшення вираженості неврологічної симптоматики, покращання якості життя, гемодинамічних показників, зменшення вираженості ПОЛ, зниження вмісту холестерину та нормалізація гемостазу у хворих на ІХС із ДЕ після лікування з використанням кверцетину та через 6 місяців свідчать про ефективність проведеної терапії, стійкість отриманих клінічних результатів та відсутність побічних ефектів. Отримані дані дають можливість рекомендувати комплексне застосування кверцетину в лікуванні ІХС із ДЕ.

## **ВИСНОВКИ**

- 1 У дисертації вирішене актуальне завдання поліпшення ефективності лікування хворих на ІХС із супутньою дисциркуляторною енцефалопатією на основі результатів дослідження особливостей клінічного перебігу, гемодинаміки, ПОЛ, антиоксидантного захисту, ліпідного обміну, гемостазу у хворих на ІХС із ДЕ із застосуванням ПНГ та кверцетину.
- 2 У хворих на ІХС із ДЕ на фоні артеріальної гіпертензії та церебрального атеросклерозу виявлено збільшення серцевого індексу на 20,4% ( $p < 0,01$ ), підвищення загального

периферичного опору на 17,4% ( $p < 0,05$ ) на фоні збереженої фракції викиду. У хворих на ІХС із ДЕ на фоні церебрального атеросклерозу виявлено зменшення фракції викиду на 12,3% ( $p < 0,01$ ), ударного індексу - на 8,5% ( $p < 0,01$ ) та підвищення загального периферичного опору на 21,2% ( $p < 0,01$ ).

- 3 У хворих на ІХС із ДЕ в порівнянні з групою хворих на ІХС без клінічних проявів ДЕ виявлено більш виражену активацію вільнорадикального окислення з підвищенням концентрації МДА та ДК на фоні зниження активності антиоксидантного захисту, активацію коагуляційного (підвищення рівня фібриногену, подовження тромбінового, протромбінового часу) та тромбоцитарного гемостазу.
- 4 Застосування ПНГ у комплексному лікуванні хворих на ІХС із ДЕ на фоні артеріальної гіпертензії та церебрального атеросклерозу створило додаткові гіпотензивний (зниження систолічного тиску на 19,8%;  $p < 0,05$ ) та антиангінальний ефекти (зменшення кількості спожитого нітрогліцерину на 64,5%;  $p < 0,001$ ), сприяло підвищенню показника граничного навантаження на 29,7%,  $p < 0,001$ ), зменшенню серцевого індексу на 15,8% ( $p < 0,01$ ), зниженню активності ПОЛ, зменшенню прокоагулянтних властивостей крові, концентрації холестерину. Позитивні зміни через 6 місяців після лікування зберігалися для таких показників, як реографічний індекс, МДА, ДК та загальний холестерин.
- 5 Застосування ПНГ у комплексному лікуванні хворих на ІХС із ДЕ атеросклеротичного генезу призводило до збільшення граничного навантаження на 26,4% ( $p < 0,01$ ), збільшення ФВ на 17,4% ( $p < 0,001$ ), зменшення інтенсивності ПОЛ У катамнезі на досягнутому рівні залишалися величина ФВ, показники МДА і ДК, вірогідно нижчим у порівнянні з ефектами традиційного лікування залишався вміст фібриногену (на 10,9%,  $p < 0,01$ ).
- 6 Комплексне лікування із застосуванням кверцетину в групі хворих на ІХС із ДЕ на фоні церебрального атеросклерозу створювало більш виражений антиангінальний ефект (зменшення кількості спожитого нітрогліцерину на 56,3%,  $p < 0,01$ ), послаблювало головні болі; сприяло підвищенню показника граничного навантаження на 26,1% ( $p < 0,01$ ), покращанню показників центральної та церебральної гемодинаміки, вірогідному зниженню вмісту первинних та вторинних продуктів ПОЛ у крові, холестерину та фібриногену. Через 6 місяців найбільш стійкими виявилися показники ПОЛ (МДА і ДК) та антиоксидантного захисту (СОД, каталаза).

### **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

- 1 У лікуванні хворих на ІХС доцільно проводити комплексне неврологічне обстеження для раннього виявлення та лікування неврологічних розладів, а також прогнозування ефективності та безпечності антиангінальної терапії.
- 2 У комплексному лікуванні та реабілітації хворих на ІХС із ДЕ I - II стадії без ознак серцевої недостатності та СН I стадії показано використання методу ПНГ, який створює виражені антиангінальний, гіпотензивний ефекти, підвищує показник граничного

навантаження, знижує активність ПОЛ, зменшує прокоагулянтні властивості крові, ліпідного обміну.

- 3 ПНГ рекомендується як метод вибору в комплексній реабілітації хворих на ІХС із ДЕ на фоні артеріальної гіпертензії та церебрального атеросклерозу.
- 4 Хворим на ІХС із ДЕ атеросклеротичного генезу у комплексному лікуванні рекомендується призначення інгібітора 5-ліпоксигенази кверцетину як кардіо- та ангіопротектора.

#### **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Торонченко О.М. Особливості клінічного перебігу ішемічної хвороби серця у хворих з гіпертонічною дисциркуляторною енцефалопатією // Лікарська справа. Врачебное дело. – 2000. - № 6. – С. 57 – 61.
2. Торонченко О.М. Лікування хворих ішемічною хворобою серця з атеросклеротичною дисциркуляторною енцефалопатією методом періодичної нормобаричної гіпоксії // Український журнал екстремальної медицини імені Г.О. Можаяєва.- 2000. – Т. 1, № 1. – С. 64 – 66.
3. Торонченко О.М. Лікування хворих на ішемічну хворобу серця з гіпертонічною дисциркуляторною енцефалопатією методом періодичної нормобаричної гіпоксії // Медицина сьогодні і завтра. – 2000.- № 2. – С. 51 – 53.
4. Торонченко О.М., Казаков Ю .М. Застосування кверцетину у комплексному лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця з атеросклеротичною дисциркуляторною енцефалопатією // Буковинський медичний вісник. – 2000. - № 4. – С. 95 – 99. Здобувачем особисто проведене клініко-інструментальне обстеження хворих, їх курація на етапі реабілітації, самостійно проаналізовані отримані дані, зроблені висновки, написана та підготовлена до друку стаття.
5. Торонченко О.М., Казаков Ю.М. Особливості клінічного перебігу ішемічної хвороби серця у поєднанні з атеросклеротичною дисциркуляторною енцефалопатією // Український вісник психоневрології. – Том 12, вип. 2 (39). - 2004. – С. 52 – 55. Здобувач особисто провів обстеження хворих, проаналізував та узагальнив отримані дані, підготував статтю до друку.
6. Деклараційний патент України № 39510 А Спосіб лікування ішемічної хвороби серця із супутньою дисциркуляторною енцефалопатією / Торонченко О.М. // Бюл.ПВ. - № 5. – 2001.
7. Чекаліна Н.І., Дігтяр О.М. Психосоматичний стан хворих на ураження органів дихання під впливом нормобаричної гіпоксії // Проблеми екології та медицини // Матеріали конференцій та тези доповідей. – 1998. - № 3-4. – С. 35 – 36. Здобувачем особисто проведений підбір хворих, здійснені обстеження (загальноклінічне, інструментальне), підготовлено до друку статтю.

8. Торонченко О.М., Торонченко П.А. Периодическая нормобарическая гипоксия как один из методов лечения и профилактики инвалидности у больных ИБС с сопутствующей гипертонической болезнью // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю Українського державного науково-дослідного інституту медико-соціальних проблем інвалідності “Сучасні проблеми медико-соціальної експертизи і реабілітації хворих та інвалідів внаслідок серцево-судинних захворювань”. - Дніпропетровськ. – 2002. – С. 200–204. Здобувачем особисто проведені клініко-інструментальне дослідження хворих, лікування; самостійно проаналізовані та статистично оброблені отримані дані, зроблені висновки, написано та підготовлено до друку статтю.
9. Торонченко О.М., Торонченко П.А., Кулай Н.А., Білозір Л.Л. Особливості клінічного перебігу, ліпідного обміну, ПОЛ та антиоксидантного захисту хворих ІХС у поєднанні з гіпертонічною хворобою і проявами дисциркуляторної енцефалопатії // Тези доповідей 3-го міжнародного конгресу студентів і молодих учених. – Тернопіль. – 1999. – С. 36 – 37. Тези написані та відредаговані особисто здобувачем на основі матеріалів власних клініко-інструментальних обстежень хворих та особисто проведеного статистичного аналізу.
10. Торонченко О.М., Романенко Н.А. Вплив періодичної нормобаричної гіпоксії на перекисне окислення ліпідів у хворих ІХС із супутніми цереброваскулярними синдромами // Тези IV міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених. – Тернопіль. – 2000. – С.44. Тези написані та відредаговані особисто здобувачем на основі матеріалів власних клініко-інструментальних обстежень хворих, та особисто проведеного статистичного аналізу.
11. Торонченко О.М., Казаков Ю.М. Лечение больных ИБС в сочетании с дисциркуляторной энцефалопатией методом периодической нормобарической гипоксии // Тезисы Российского национального конгресса кардиологов. Кардиология, основанная на доказательствах. – Москва. – 2000. – С. 299. Тези написані особисто пошукувачем на основі власних досліджень та даних статистичної обробки отриманих результатів.
12. Торонченко О.М., Істомін Ф.М. Застосування кверцетину у комплексному лікуванні хворих ішемічною хворобою серця із супутньою дисциркуляторною енцефалопатією // Материалы III Республиканской научно-практической конференции “Новое в клинической фармакологии и фармакотерапии заболеваний внутренних органов”. – Харьков. – 2000. – С. 127 – 129. Здобувачем особисто здійснено обстеження хворих, проведено лікування, статистично оброблені отримані результати, написані тези, виголошена доповідь на конференції.
13. Торонченко О.М., Штомпель В.Ю., Андрейченко А.В. Лікування хворих ішемічною хворобою серця із супутньою дисциркуляторною енцефалопатією методом адаптації до періодичної нормобаричної гіпоксії. // Матеріали республіканської науково-практичної конференції молодих вчених “Достижения и перспективы развития терапии в канун XXI

века”. – Харків. – 2000. – С. 74 – 75. Здобувачем особисто проведені обстеження та лікування хворих, статистично оброблені отримані результати, написані тези.

14. Торонченко О.М., Світко Т.А. Періодична нормобарична гіпоксія у комплексному лікуванні хворих ішемічною хворобою серця із супутньою атеросклеротичною дисциркуляторною енцефалопатією // Матеріали V міжнародного конгресу студентів і молодих учених. – Тернопіль. – 2001. – С. 24. Здобувачем особисто проведені обстеження та лікування хворих, оцінені та статистично оброблені результати роботи, зроблені висновки, написані тези.
15. Торонченко О.М., Андрейченко А.В. Кверцетин у комплексному лікуванні хворих ішемічною хворобою серця із гіпертонічною хворобою та супутньою цереброваскулярною патологією // Матеріали IV Всеукраїнської науково-практичної конференції “Новое в клинической фармакологии и фармакотерапии заболеваний внутренних органов”. Харьков. 2002.- С. 183. Здобувач особисто здійснив обстеження хворих, проаналізував отримані дані, підготував публікацію і доповідь.

#### **АНОТАЦІЯ**

**Торонченко О.М. Періодична нормобарична гіпоксія та кверцетин у лікуванні хворих ішемічною хворобою серця із супутньою цереброваскулярною патологією. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11- кардіологія. Інститут кардіології ім. акад. М.Д.Стражеска АМН України, Київ, 2005.

У дисертаційній роботі висвітлюється питання особливостей перебігу ІХС, стенокардії напруження ФК II-III у поєднанні з ДЕ I-II атеросклеротичного та гіпертонічного генезу. Метод ПНГ застосовували в комплексному лікуванні хворих на ІХС із ДЕ на фоні артеріальної гіпертензії та церебрального атеросклерозу та у хворих на ІХС із ДЕ на фоні церебрального атеросклерозу. Комплексне лікування із застосуванням кверцетину проводили у хворих на ІХС із ДЕ на фоні церебрального атеросклерозу. Вивчали вплив запропонованої терапії на клінічний перебіг, стан центральної та церебральної гемодинаміки, ПОЛ, антиоксидантного захисту, ліпідного обміну, стан коагуляційного та мікроциркуляторного гемостазу на 15 добу лікування і через 6 місяців після лікування. Використання запропонованої терапії сприяє покращанню досліджуваних показників. Віддалені результати лікування підтверджують ефективність проведеного лікування.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, дисциркуляторна енцефалопатія, атеросклероз, артеріальна гіпертензія, періодична нормобарична гіпоксія, кверцетин.

#### **АННОТАЦІЯ**

**Торонченко О.Н. Периодическая нормобарическая гипоксия и кверцетин в лечении больных ишемической болезнью сердца с сопутствующей цереброваскулярной патологией.- Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11-кардиология. Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско АМН Украины, Киев, 2005.

Диссертация посвящена изучению особенностей клинического течения и оптимизации лечебной тактики ИБС в сочетании с ДЭ атеросклеротического и гипертонического генеза. Обследована группа 128 человек, которая состояла из 108 больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения ФК II-III, среди которых у 83 была выявлена ДЭ I-II стадии и 20 практически здоровых людей. Первую группу составили 25 больных ИБС, у которых при обследовании не было выявлено ДЭ, вторую – 38 больных ИБС из сопутствующей ДЭ на фоне артериальной гипертензии и церебрального атеросклероза, третью – 45 больных ИБС из сопутствующей ДЭ на фоне церебрального атеросклероза. Изучали показатели центральной и церебральной гемодинамики, состояние ПОЛ и антиоксидантной защиты, липидного обмена, коагуляционного и микроциркуляторного гемостаза. Особенности клинического течения ИБС на фоне ДЭ проявлялись сочетанием ангиального синдрома с вегетативными нарушениями, головными болями, снижением качества жизни. Причиной снижения качества жизни было уменьшение физической активности, ухудшение общего восприятия своего здоровья, ослабление умственной работоспособности и эмоциональной стабильности. Сочетанная кардиocerebrovаскулярная патология характеризовалась более активными процессами ПОЛ, что проявлялось увеличением концентрации МДА и ДК на фоне уменьшения активности антиоксидантных ферментов (каталазы, СОД), активацией коагуляционного и тромбоцитарного гемостаза. Все обследуемые больные на протяжении месяца принимали антиангинальные и гипотензивные препараты соответственно современных рекомендаций, после чего на фоне подобранной традиционной терапии 20 больных ИБС с сопутствующей ДЭ на фоне артериальной гипертензии и церебрального атеросклероза и 15 больных ИБС и ДЭ на фоне церебрального атеросклероза прошли курс ПНГ, 18 больных ИБС с ДЭ на фоне церебрального атеросклероза в дополнение к традиционному лечению принимали гранулы кверцетина. Полученные результаты сопоставлялись с аналогичными после традиционного лечения в соответствующих группах на 15 сутки и через 6 месяцев после лечения. Выяснено, что применение ПНГ обеспечивает комплексное воздействие на состояние центральной, церебральной гемодинамики, систему гомеостаза через активацию общих компенсаторно-регуляторных систем организма. Полученные результаты показывают возможность гипоксических тренировок усиливать действие антиангинальных препаратов, снижать артериальное давление, повышать физическую работоспособность больных ИБС с ДЭ, положительно влиять на показатели центральной и церебральной гемодинамики, снижать активность ПОЛ, улучшать состояние систем АО защиты, липидного обмена и гемостаза. У больных ИБС с ДЭ на фоне артериальной гипертензии и церебрального атеросклероза применение ПНГ в комплексном

лечении позволило уменьшить количество потребляемого нитроглицерина на 64,5% ( $p < 0,001$ ), снизить среднее систолическое давление на 19,8 % ( $p < 0,05$ ), увеличить пороговую мощность физической нагрузки на 29,7 % ( $p < 0,001$ ). У больных ИБС с ДЭ на фоне церебрального атеросклероза комплексное применение ПНГ уменьшило потребление нитроглицерина на 71,4 % и увеличило пороговую мощность на 26,4 % ( $p < 0,01$ ). Через 6 месяцев после проведенного лечения наиболее стабильными были показатели ПОЛ, наименее – показатели коагуляционного и тромбоцитарного гемостаза. Комплексное применение ингибитора 5-липоксигеназы кверцетина в лечении ИБС в сочетании с ДЭ уменьшало выраженность ангинального синдрома, повышало физическую работоспособность, показатели центральной и церебральной гемодинамики, что является следствием способности кверцетина стабилизировать мембраны кардиомиоцитов путем уменьшения ПОЛ и его ангиопротекторных свойств. Положительное влияние кверцетина на мозговое кровообращение заключалось в увеличении пульсового кровенаполнения, улучшении тонико-эластических свойств сосудов и улучшении венозного оттока, что клинически проявилось уменьшением цефалгического синдрома и положительной неврологической динамикой. Следует учесть, что в катанезе (6 месяцев) мозговое кровообращение постепенно снижалось с тенденцией к исходному. Наиболее стабильными были показатели ПОЛ (МДА и ДК) и АО защиты (СОД, каталаза). Таким образом, при обследовании больных ИБС следует уделять внимание сопутствующей патологии сосудов головного мозга с целью оптимизации лечебного процесса, прогнозирования эффективности и безопасности антиангинальной терапии. Больным ИБС с ДЭ на фоне артериальной гипертензии и церебрального атеросклероза целесообразно включать в комплексное лечение метод ПНГ. Больным ИБС с ДЭ на фоне церебрального атеросклероза рекомендуется принимать кверцетин.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, дисциркуляторная энцефалопатия, атеросклероз, артериальная гипертензия, периодическая нормобарическая гипоксия, кверцетин.

## ABSTRACT

**Toronchenko O.N. Periodic normobaric hypoxia and quercetin in the treatment of patients with ischemic heart disease from accompanying cerebrovascular pathology. - Manuscript.**

A dissertation for degree competition candidate of medical sciences on specialty 14.01.11 is cardiology. The M.D. Stragesko Institute Cardiology of the Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2005.

The question about IHD progress particularities as well as stable angina pectoris of FC II-III in combination with ED I-II of atherosclerotic and hypertonic genesis, is the subject of the given

thesis. The central and cerebral haemodynamics, PLO (peroxidative lipid oxidation) and antioxidative protection state, lipid exchange, coagulative and microcirculative haemostasis clinical indexes investigation has been performed. On the basis of data received, they proposed the method of complex rehabilitation treatment of patients with IHD with discirculative encephalopathy while using periodic normobaric hypoxia or antioxidant quercetin. The periodic normobaric hypoxia complex usage method influence in IHD patients with ED of hypertonic and atherosclerosis genesis has been studied. We studied the influence the treatment proposed on the clinical course, central and cerebral haemodynamics, POL, antioxidative protection, lipid exchange, coagulative and microcirculative haemostasis state on 15<sup>th</sup> day and 6 months after the beginning of the treatment. The proposed therapy improved the indexes investigated. Further treatment performed effectiveness. Key words: ischemic heart disease, arteriosclerotic circulatory deficient encephalopathy, adaptation, hypertention, hypoxia, quercetin.

### **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

АО	– антиоксидант, антиоксидантний
АТ	– артеріальний тиск
ДЕ	– дисциркуляторна енцефалопатія
ДК	– дієнові кон'югати
ЕКГ	– електрокардіограма, електрокардіографія
ЗПО	– загальний периферичний опір
ІХС	– ішемічна хвороба серця
МДА	– малоновий діальдегід
ПНГ	– періодична нормобарична гіпоксія
ПОЛ	– перекисне окислення ліпідів
ПРЕ	– перекисна резистентність еритроцитів
РЕГ	– реоенцефалограма
РІ	– реографічний індекс
СДТ	– середній діастолічний тиск
СІАТ	– сумарний індекс агрегації тромбоцитів
СІ	- серцевий індекс
СН	– серцева недостатність
СОД	– супероксиддисмутаза
ССТ	– середній систолічний тиск
УІ	- ударний індекс
ФВ	– фракція викиду
ФК	– функціональний клас
ЧСС	– частота серцевих скорочень