

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ЗОЛОТАРЬОВА КСЕНІЯ ОЛЕГІВНА

УДК 616.12-005.4-85.25/.847.8

**ОПТИМІЗАЦІЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ
СЕРЦЯ З ВИКОРИСТАННЯМ ОМЕГА-3 ПОЛІНЕНАСИЧЕНИХ ЖИРНИХ
КИСЛОТ ТА МАГНІТОТЕРАПІЇ**

14.01.33 – медична реабілітація, фізіотерапія та курортологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Одеса – 2018

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Одеському національному медичному університеті МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Шмакова Ірина Петрівна,
Одеський національний медичний університет
МОЗ України, завідувач кафедри реабілітаційної
медицини, м. Одеса

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор, лауреат
Державної премії України в галузі науки і техніки
Владимиров Олександр Аркадійович,
Національна медична академія післядипломної
освіти ім. П. Л. Шупика МОЗ України, завідувач
кафедри медичної реабілітації, фізіотерапії і
спортивної медицини, м. Київ

доктор медичних наук, професор
Паненко Анатолій Васильович,
ДЗ «Спеціалізований (спеціальний) клінічний
санаторій ім. В. П. Чкалова МОЗ України»,
головний лікар, м. Одеса

Захист дисертації відбудеться 15 травня 2018 р. о 12.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 41.600.02 при Одеському національному медичному університеті МОЗ України (65082, м. Одеса, пров. Валіховський, 2).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Одеського національного медичного університету МОЗ України (65082, м. Одеса, пров. Валіховський, 3).

Автореферат розісланий «___» квітня 2018 р.

Вчений секретар спеціалізованої
вченої ради Д 41.600.02
доктор медичних наук, професор

Т. В. Стоєва

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Ішемічна хвороба серця (ІХС) є головною причиною смертності в Європі, забираючи близько 2 млн життів щорічно. Хоча протягом останніх 20 років в деяких європейських країнах спостерігається невелике зменшення смертності від ІХС, в Україні вона швидко зростає (Корнацький В. М., 2009; Коваленко В. М., 2016). Давно доведений причинно-наслідковий зв'язок між ІХС та атеросклерозом, в основі формування якого лежить цілий каскад складових, а саме: гіпер- і дисліпідемії, порушення агрегаційних властивостей крові, ендотеліальна дисфункція, активація процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), приєднання імунних і запальних порушень (Владимиров А. А., 2014; Сухоруков В. Н. та ін., 2016; Громов А. А. та ін., 2017; Le H. et al., 2014). Основним із перерахованих механізмів є дисліпідемія, зокрема збільшення рівнів загального холестерину (ЗХС) і ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ). Безперечними лідерами її корекції є статини (Taylor F. et al., 2011), причому останні Європейські рекомендації (2011, 2016 рр.) пропонують використання більш високих доз (40–60–80 мг), а за відсутності ефекту – застосування комбінованої терапії. Проте, з накопиченням досвіду використання підвищених доз статинів, стали з'являтися роботи про значне збільшення побічних ефектів (Билоткач А., 2007; Anagnostopoulos G. K. et al., 2003; Agarwal R., 2004), а також про неоднаковий їхній вплив на різні ліпідні фракції, що в сумі не завжди дозволяє мінімізувати кардіоваскулярний ризик (Туркина Н., 2010). Також слід враховувати, що кожний гіполіпідемічний засіб, який приєднується до статину, має свої побічні явища: підвищена токсичність у фібрів, закрепи і диспептичні явища у секвестрантів жовчних кислот, відчуття жару в нікотинової кислоти, а езетиміб у комбінації зі статинами не продемонстрував переконливих даних щодо зниження ризику кардіоваскулярних ускладнень (Davidson M. H., 2007; The HPS2-THRIVE Collaborative Group, 2014; Tsujita K. et al., 2015; Christopher P. et al., 2015; Catapano L. A. et al., 2016).

З цієї точки зору з медикаментозних засобів найбільшу увагу привертають препарати омега-3 поліненасичених жирних кислот (ω -3 ПНЖК), які мають гіполіпідемічну й антиаритмічну дію і, головне, що не властиво статинам, покращують прогноз за наявності хронічної серцевої недостатності (ХСН) (Сиренко Ю. Н., 2012; Yang Y. B. et al., 2008). Натомість дані щодо їхнього впливу на радикальні процеси і досі суперечливі (Ярцева С. В., 2004; Константинова Е. Э. и др., 2008; Kromhout D. et al., 2010). Маловивченим є також їхній вплив на якість життя, коагулявальний потенціал крові, варіабельність серцевого ритму (ВСР), а також не до кінця з'ясованими вважаються механізми впливу на ліпопротеїни сироватки крові (Catapano L. A. et al., 2016).

Крім того, необхідно враховувати, що хворі на ІХС, особливо за наявності ХСН, застосовують більш ніж достатню кількість препаратів; їхнє збільшення сприяє підвищенню небажаних медикаментозних реакцій і знижує прихильність до лікування. У зв'язку з цим доцільним було вивчення використання ω -3 ПНЖК спільно з магнітотерапією (МТ) як одним із найбільш нешкідливих преформованих чинників

(Паниграхи П., 2009; Electric and Magnetic..., 2017), який здійснює позитивні ефекти на серцево-судинну систему (аналгезуючий, гіпотензивний, гіпокоагуляційний) (Лисий І. С., 2007; Золотарьова Н. А., 2008). При цьому її дія на ліпідний спектр крові, ПОЛ і ВСР вивчена значно менше. Враховуючи також здатність МТ потенціювати дію лікарських засобів (Улащик, 2001), здавалося актуальним вивчення її одночасного використання з ω -3 ПНЖК з метою поліпшення ефективності терапії хворих на ІХС.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 4 Одеського національного медичного університету «Корекція ендотеліальної дисфункції, окиснювально-відновного гомеостазу і ліпідного спектра крові в клініці внутрішніх хвороб» (№ держреєстрації 0114U007007).

Мета роботи – підвищення ефективності лікування стабільних форм ішемічної хвороби серця з використанням ω -3 поліненасичених жирних кислот та комбінованої магнітотерапії на тлі традиційного медикаментозного комплексу.

Завдання дослідження:

1. Оцінити клінічний перебіг захворювання, якість життя, стан перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантного захисту, порушень ліпідного обміну, коагуляційного гемостазу та варіабельності серцевого ритму на тлі традиційного медикаментозного комплексу для лікування стабільної ішемічної хвороби серця.

2. Вивчити вплив ω -3 поліненасичених жирних кислот на клінічний перебіг, показники ліпідограми, коагулограми, вільнорадикальних процесів, варіабельності серцевого ритму й якості життя у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця.

3. Оцінити спільне застосування ω -3 поліненасичених жирних кислот та магнітотерапії на клініко-лабораторні показники, перекисне окиснення ліпідів і варіабельність серцевого ритму хворих на стабільні форми ішемічної хвороби серця.

4. Розробити рекомендації зі спільного застосування ω -3 поліненасичених жирних кислот та комбінованої магнітотерапії для хворих на стабільні форми ішемічної хвороби серця.

Об'єкт дослідження: стабільна стенокардія напруги та кардіосклероз.

Предмет дослідження: клінічний стан, якість життя, ліпідний профіль, коагулограма, перекисне окиснення ліпідів, варіабельність серцевого ритму хворих на стабільні форми ішемічної хвороби серця при використанні ω -3 поліненасичених жирних кислот і магнітотерапії.

Методи дослідження: клінічні, кваліметричні, лабораторні, інструментальні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше детально вивчено вплив спільного використання статинів з ω -3 ПНЖК на клінічний перебіг, якість життя, ліпідний спектр крові, згортальну ланку гемостазу, ПОЛ, антиоксидантну систему (АОС) та ВСР хворих на стабільну стенокардію та кардіосклероз.

Вперше визначені патогенетичні ланки стабільних форм ІХС, на які традиційна терапія і терапія з використанням ω -3 ПНЖК має досить слабкий вплив або не має його взагалі.

Вперше запропоновано і науково обґрунтовано методику спільного застосування

комбінованої МТ і ω -3 ПНЖК на тлі протокольного комплексу хворих на ІХС.

Вперше показано позитивний вплив даної методики на клінічні прояви, якість життя, вільнорадикальні процеси, ліпідний спектр, згортальну ланку гемостазу і ВСР хворих на стабільні форми ІХС.

Вперше науково обґрунтовані і впроваджені в практику рекомендації з тактики застосування комбінованої МТ і гіполіпідемічних препаратів у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця.

Практична значущість отриманих результатів. Використання протокольного для стенокардії медикаментозного комплексу з включенням аторвастатину (20 мг), створюючи позитивний ефект на перебіг захворювання, якість життя і атерогенний потенціал крові, недостатньо впливає на тригліцериди (ТГ), ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ), вагосимпатичний дисбаланс і взагалі не впливає на згортальну ланку гемостазу і порушений окиснювально-відновний гомеостаз.

Додавання до протокольної терапії ω -3 ПНЖК дозволяє домогтися більш значного зменшення ознак ХСН, зниження гіпертензії, атерогенного потенціалу крові (включаючи ТГ), фібриногену і сприяє поліпшенню процесів ПОЛ і АОС.

Приєднання до медикаментозного комплексу курсу комбінованої МТ дозволяє посилити антиангінальний та антиатерогенний (в тому числі на ЛПВЩ) ефекти, знизити дозу гіпотензивних і нітратів, а також нівелювати вагосимпатичний дисбаланс, що, в підсумку, підвищує ефективність терапії і покращує якість життя хворих на стабільні форми ІХС.

Результати дослідження увійшли до реєстру галузевих нововведень, використовуються в циклах шкіл-семінарів для практичних лікарів, в навчальному процесі кафедри внутрішньої медицини № 4 ОНМедУ, а також впроваджені в практику роботи терапевтичного відділення КУ «Южненська міська лікарня» (м. Южний), кардіологічного та фізіотерапевтичного відділень Військово-медичного клінічного центру Південного (м. Одеса) та Кримського (м. Севастополь) регіонів.

Особистий внесок здобувача. Ідею дисертаційної роботи, напрям дослідження, формулювання його мети і завдань визначено спільно з науковим керівником. Автором проведено патентно-ліцензійний пошук, обробка літератури, самостійно обстежено 97 хворих: проведена їх рандомізація, клінічне обстеження, анкетування, вивчена порівняльна ефективність традиційного і запропонованих засобів лікування. Дисертантом обґрунтована і налагоджена оригінальна методика МТ з одночасним використанням двох видів магнітних полів з різною індуктивністю. Здобувачем самостійно проведено статистичну обробку отриманих даних, на підставі якої зроблено висновки, розроблено практичні рекомендації та впроваджено їх у практику.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи представлені та обговорені на V Південноукраїнській науково-практичній конференції «Національні стандарти та індикатори якості діагностики і лікування внутрішніх хвороб 2010–2011 рр.» (Одеса, 2010), науково-практичній конференції молодих вчених, присвяченій 200-річчю від дня народження М. І. Пирогова «Медицина XXI століття» (Харків, 2010), VII Південноукраїнській науково-

практичній конференції «Сучасні проблеми атеросклерозу – від гіпотез до фактів» (Одеса, 2012), науково-практичній конференції «Сучасні аспекти медицини і фармації Півдня України» (Одеса, 2013), ІХ Південноукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні проблеми внутрішньої медицини – класичні уявлення і сучасні тенденції» (Одеса, 2014), науково-практичній конференції «Інновації та доказова медицина» (Одеса, 2016), ІЗ'їзді військових терапевтів, присвяченому 25-й річниці Незалежності України (Одеса, 2016), XXI Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених, присвяченому 60-річчю Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України (Тернопіль, 2017).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 20 наукових робіт, із них 5 – у виданнях, рекомендованих ДАК України (2 роботи в іноземних фахових виданнях), 1 – в індекс-цитованому виданні, 2 патенти на винахід, 1 патент на галузеве нововведення, 11 – в матеріалах наукових форумів (1 за кордоном); 12 із 20 представлених робіт виконані самостійно.

Структура і обсяг дисертації. Дисертація викладена на 177 сторінках машинописного тексту і складається з анотації, вступу, 6 розділів (в тому числі огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження), висновків, практичних рекомендацій і списку використаних літературних джерел (всього 293 найменувань, з яких 197 – кирилицею і 96 – латиницею). Робота ілюстрована 34 таблицями і 10 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Під спостереженням знаходилося 97 хворих на стабільну стенокардію напруги І–ІІ функціонального класу (ФК) і/або кардіосклероз, які перебували на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні Військово-медичного клінічного центру Південного регіону України і в терапевтичному відділенні КУ «Южненська міська лікарня». Вік хворих коливався від 45 до 75 років – $(63,39 \pm 0,84)$ року; чоловіків – 52 особи, жінок – 45 осіб. Загальна вибірка була розподілена на 3 групи, репрезентативні за статтю, віком і тяжкістю захворювання:

І група (контрольна) ($n=32$) – використовувався стандартний медикаментозний комплекс, рекомендований для хворих на ІХС відповідно до Наказу МОЗ № 152 від 2016 р.: нітрати, β -блокатори або антагоністи кальцію, антиагреганти, аторвастатин дозою 20 мг. За необхідності додаткового контролю артеріального тиску і ХСН додавалися інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) і діуретики;

ІІ група ($n=32$) – на тлі протокольної терапії доза аторвастатину була зменшена до 10 мг на добу і додатково включалися омега-3 поліненасичені жирні кислоти по 1000 мг двічі на день протягом усього періоду спостереження (2–2,5 міс.);

ІІІ група ($n=33$) – в протокольному комплексі застосовувався аторвастатин (10 мг/добу) + омега-3 ПНЖК (2000 мг/добу), а також курс комбінованої магнітотерапії, який починався з 5–7-го дня терапії і становив 10–12 щоденних процедур з експозицією 20 хв. Методика полягала в одночасному використанні двох видів магнітних полів – змінного магнітного поля (ЗМП) і синусоїдального магнітного поля (СМП), одночасно на дві зони (ділянка серця і ділянка печінки) з

різною індуктивністю (відповідно 14 і 20 мТл), що сприяло підвищенню ефективності МТ з використанням полів меншої індуктивності.

У хворих всіх обстежуваних груп оцінювалися в динаміці клінічні, біохімічні й інструментальні показники захворювання.

Клінічне дослідження включало в себе: детальний збір скарг, анамнезу та фізикальні методи обстеження, проводився моніторинг частоти ангінозних нападів і використаних нітратів (нітрогліцерин сублінгвально) за допомогою анкети, яку пацієнт заповнював самостійно. Також вивчалися вираженість ознак ХСН, а за наявності супровідної артеріальної гіпертензії (АГ) – додатково головного болю і запаморочення. У всіх хворих до і після лікування оцінювалася якість життя за допомогою Сіетлського опитувальника для хворих на стенокардію (SAQ) і Візуальної аналогової шкали (VAS).

Лабораторні методи обстеження включали дослідження ліпідного спектра крові, системи ПОЛ та АОС, а також згортальної ланки гемостазу і фібриногену.

Загальноклінічне дослідження ліпідного спектра проводилося за такими показниками: загальний холестерин (ЗХС), тригліцериди (ТГ), ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ) (використовувався автоматичний біохімічний аналізатор Humalyzer 3000 з набором реактивів фірми "Human", Німеччина), ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїди дуже низької щільності (ЛПДНЩ), індекс атерогенності (ІА) (розрахунковим методом за формулами Фрідвальд і Клімова). Для більш поглибленого вивчення методом тонкошарової хроматографії визначалися наступні фракції нейтральних ліпідів: фосфоліпіди (ФЛ), вільний холестерин (ВХС), вільні жирні кислоти (ВЖК), тригліцериди (ТГ), ефіри холестерину (ЕХС).

Активність ПОЛ аналізувалася за його кінцевими продуктами – дієновим кон'югатом (ДК) і малоновим діальдегідом (МДА) колориметричним методом. Ферментна ланка АОС вивчалася за активністю супероксиддисмутази (СОД) і глутатіонредуктази (ГТР), що визначалися спектрофотометричним методом. Неферментативна ланка АОС оцінювалася за вмістом сульфгідрильних (SH-) і дисульфідних (SS-) груп водорозчинних білків і низькомолекулярних сполук реактивом Елмана. Тіолдисульфідне відношення (ТДВ) розраховувалося як відношення тіолів до дисульфідів (SH/SS).

Вивчення згортальної ланки гемостазу проводилось із використанням набору реагентів Haemostaz-DAC (Молдова) за такими показниками: протромбіновий час (ПЧ), протромбіновий індекс (ПТІ), міжнародне нормалізоване відношення (МНВ), активований (частковий) тромбoplastиновий час (АЧТЧ) і фібриноген (Ф).

Інструментальні методи дослідження включали періодичну реєстрацію ЕКГ, а також дослідження ВСР за допомогою комплексу Cardiolab 2000 (Україна) в 2 етапи: I етап – у спокої, II – у постреституційному періоді навантажувальної ВЕМ-проби (через 7 хв після навантаження із записом протягом наступних 7 хв), яка проводилася за двоступеневою методикою (25 і 50 Вт, тривалість ступеня – 3 хв). Вивчалися часові (SDNN, RMSSD) та спектральні (TP, LF, HF, VLF, LF/HF) показники ВСР.

Статистична обробка даних проводилася з використанням програмного комплексу "STATISTICA-10". Дослідження кількісних даних на нормальність розподілу проводилися за критеріями Колмогорова – Смирнова і Шапіро – Уїлкі. У

випадку нормального розподілу були використані парний t-критерій Стьюдента для двох зв'язаних вибірок, дисперсійний аналіз для множинних порівнянь (для більшого числа зв'язаних вибірок), а також дисперсійний аналіз для трьох незв'язаних вибірок з подальшим застосуванням методів множинного порівняння. Для показників, статистичні характеристики яких виключали застосування параметричних методів, були використані: для якісних ознак – критерій χ^2 Пірсона, для кількісних – критерій Вілкоксона для двох зв'язаних вибірок, критерій Фрідмана для більшого числа зв'язаних вибірок, а також критерій Крускала – Уолліса з подальшим множинним порівнянням – для незв'язаних вибірок. Дані представлені при нормальному розподілі – у вигляді середнього значення і стандартної помилки середнього ($M \pm m$), при відмінному від нормального – у вигляді медіани (Me) з верхнім і нижнім квантилем ($Q1; Q3$).

Результати дослідження та їх обговорення. При аналізі клінічних проявів захворювання, в першу чергу частоти ангінозних нападів, були отримані результати, представлені на рис. 1.

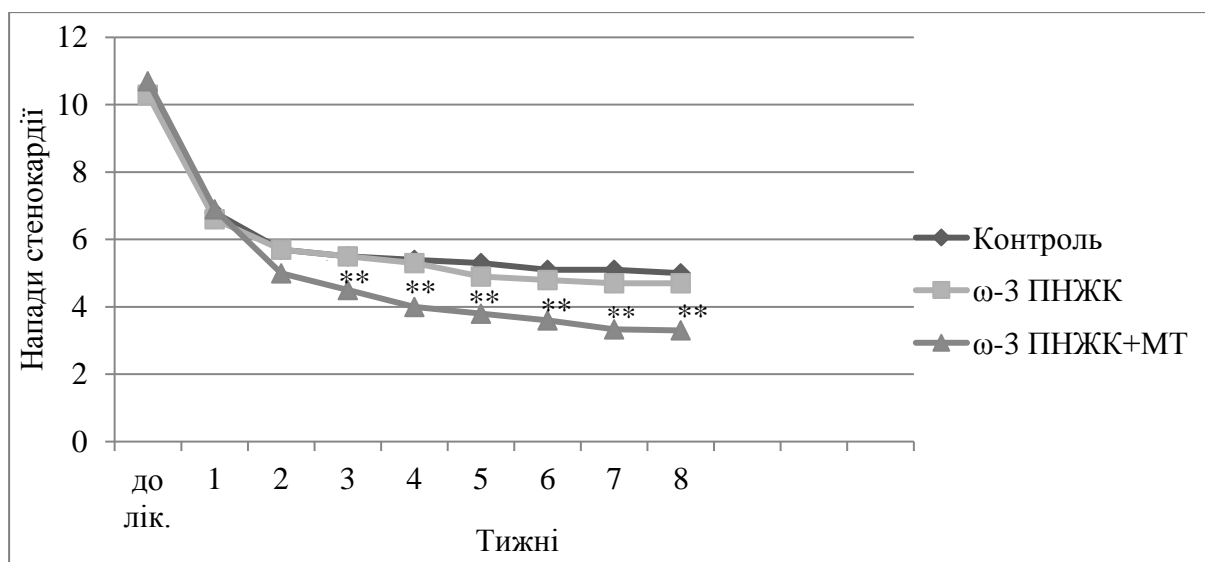


Рис. 1 Динаміка кількості ангінозних нападів на тиждень у хворих досліджуваних груп
Примітка. ** – достовірні відмінності з контрольною групою та з групою ω-3 ПНЖК.

На рис. 1 представлено достовірне і виражене зменшення кількості нападів стенокардії після лікування у хворих усіх трьох груп ($p < 0,00001$). На I тиж. у всіх групах вони зменшуються достовірно і приблизно рівнозначно, що зумовлено, в основному, дією гемодинамічних препаратів. Дана «синхронність» очікувано зумовила відсутність міжгрупової достовірності між усіма досліджуваними групами ($p > 0,05$). Вже до кінця II тиж. швидкість зниження кількості нападів була різною – у хворих I і II груп спостерігалось хоч і достовірно, але менш помітне, ніж на I тиж., зниження нападів, а в групі з одночасним використанням ω-3 ПНЖК і МТ це зниження було більш вираженим, що загалом зумовило відсутність міжгрупової різниці між першими групами ($p_{1-2} = 0,90$), помітну тенденцію до зниження нападів в групі ω-3 ПНЖК+МТ порівняно з групою ω-3 ПНЖК ($p_{2-3} = 0,15$) і виражену тенденцію між контрольною і основною досліджуваними групами ($p_{1-3} = 0,10$). До

кінця III і IV тиж. кількість нападів в групах з використанням протокольної терапії і ω -3 ПНЖК трималася на тому ж рівні ($p_{1-2}=0,97$ і $p_{1-2}=0,78$ відповідно), тимчасом як у групі з використанням ω -3 ПНЖК+МТ продовжувала зменшуватися, що зумовило міжгрупову достовірну різницю (p_{2-3} на III тиж. = 0,02 і на IV тиж. = 0,001; p_{1-3} на III тиж. = 0,02 і на IV тиж. = 0,0002). Це свідчить, що анальгезуючий ефект цього періоду під впливом гемодинамічних препаратів виснажується і, з урахуванням представленої відсутності антиангінального ефекту з боку ω -3 ПНЖК, зумовлений, головним чином, відомим знеболювальним ефектом МТ. Протягом другого місяця терапії (V–VIII тиж.), на тлі відсутності достовірного зменшення нападів в I і II групах, у хворих III групи відзначається подальше достовірне зменшення кількості ангінозних нападів ($p=0,0000$ – $0,0009$), що зумовлено не тільки власною анальгетичною дією МТ, але і його потенціуючим, а також «слідовим» ефектом, що проявляється, за даними різних авторів, від 1–1,5 міс. (Улащик В. С., 2001) до 4–6 міс. (Мінєнков А. А. та ін., 2005). Таким чином, можна зробити висновок, що значна антиангінальна дія нітратів сягає своєї межі на I–II тиж., а використання в терапії ω -3 ПНЖК і МТ дозволяє домогтися подальшого зниження нападів, причому ефект більшою мірою зумовлений впливом МТ і меншою – ω -3 ПНЖК.

Аналогічні результати отримані при вивченні динаміки споживаних нітратів, які свідчили про швидкий і значний антиангінальний ефект протокового комплексу (на I–II тиж.), відсутність зменшення споживання нітратів після його подальшого використання (після III тиж.), відсутність значущої антиангінальної дії з боку ω -3 ПНЖК і достовірне зниження кількості використаних нітратів (після III–IV тиж. і надалі) при одночасному застосуванні ω -3 ПНЖК і МТ.

Вивчення гіпотензивного ефекту представлених комплексів терапії показало, що нормалізація значень артеріального тиску (АТ) відзначалася у 71,4 % хворих контрольної групи, при використанні ω -3 ПНЖК – у 82,1 %, при одночасному використанні ω -3 ПНЖК і МТ – у 90,0 %. Також аналіз рівнів АТ показав: у контрольній групі систолічний АТ (САТ) знизився до $(143,30 \pm 2,13)$ мм рт. ст. ($p < 0,000$), при додаванні ω -3 ПНЖК – до $(128,30 \pm 2,53)$ і при спільному використанні з МТ – до $(123,30 \pm 1,00)$ мм рт. ст.; діастолічний АТ (ДАТ) – до $(88,8 \pm 1,75)$ мм рт. ст. в I групі, до $(84,69 \pm 1,10)$ – у II і до $(81,30 \pm 1,00)$ – у III групі. Незважаючи на достовірне зниження рівня АТ у всіх групах ($p < 0,0001$), при додаванні ω -3 ПНЖК ефект був більш вираженим, що підтверджувалося достовірною міжгруповою різницею за САТ і ДАТ, причому вплив на САТ був дещо більш виражений, ніж на ДАТ ($p_{1-2}=0,0001$ і 0,03 відповідно). При додаванні МТ гіпотензивний ефект ще більш посилювався, зумовивши максимальне зниження АТ у даній групі порівняно з контролем ($p_{1-3}=0,0001$ за САТ і 0,0005 за ДАТ), причому зазначався дещо більший вплив на ДАТ, ніж на САТ ($p_{2-3}=0,07$ і 0,10 відповідно). Викладене дозволяє зробити висновок про значний гіпотензивний ефект фармакофізіотерапевтичного комплексу, причому при використанні ω -3 ПНЖК зазначався дещо більший вплив на систолічний артеріальний тиск, а при додаванні МТ – також і на діастолічний.

Також оптимальний ефект від спільного застосування ω -3 ПНЖК і МТ відзначався при вивченні динаміки ХСН. Так, отримані результати зумовили міжгрупову різницю між I–II і II–III групами на рівні позитивної тенденції

($p_{1-2}=0,21$ і $p_{2-3}=0,29$ відповідно), а між групами I–III – на рівні вираженої тенденції ($p_{1-3}=0,06$), що свідчить про власні, корегуючі ХСН, ефекти ω -3 ПНЖК і МТ, які ще більше посилюються при їх спільному застосуванні.

Аналіз якості життя за даними SAQ і VAS, показав достовірний позитивний результат у всіх групах, найбільш виражений при одночасному використанні ω -3 ПНЖК і МТ (рис. 2).

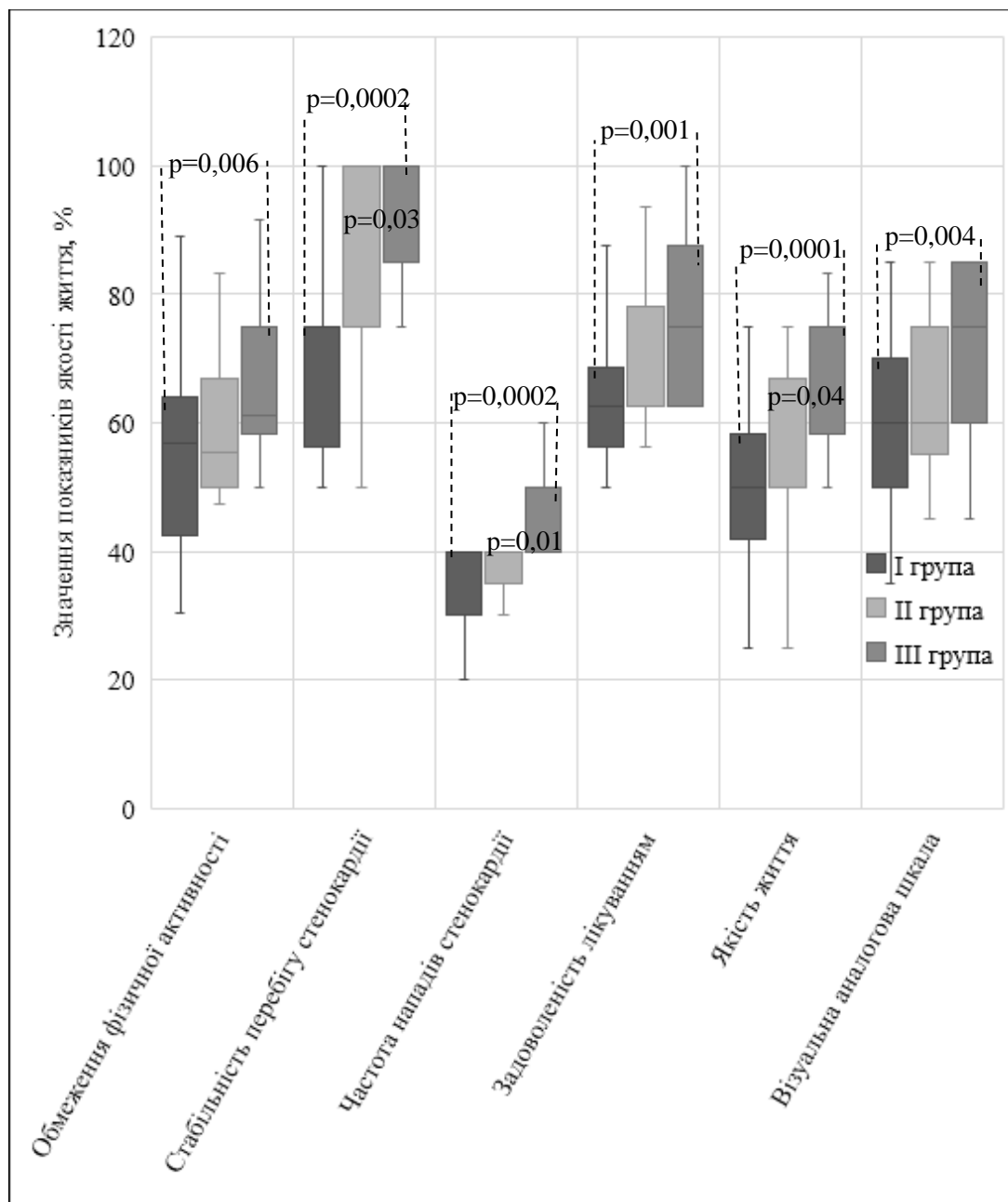


Рис. 2 Динаміка основних показників якості життя під впливом досліджуваних комплексів: верхня і нижня межі прямокутника – значення Q1 і Q3, горизонтальна лінія всередині прямокутника – Me, горизонтальні короткі лінії на кінцях «вусів» – min і max значення вибірки

Незважаючи на достовірне збільшення показників всередині I і II груп (всі $p < 0,05$), значущих відмінностей якості життя між ними виявлено не було. Як показано

вище, власної антиангінальної дії у ω -3 ПНЖК не відзначалося і вельми помірну тенденцію до поліпшення показників ми відносимо за рахунок їхніх інших кардіопротекторних впливів (антиаритмічний, гіпотензивний, знижуючий вираженість ХСН). При їх спільному використанні з МТ ефект був максимальним, що підтверджується достовірною міжгруповою різницею за всіма досліджуваними показниками ($p_{1-3}=0,006$ і нижче) і збільшенням показника якості життя на 19,1 % ($p_{1-3}=0,0001$). Даний ефект зумовлений більшим впливом МТ на ангінозні напади, окрім того, необхідно враховувати наявність у МТ відомого седативного ефекту, здатного знижувати емоційну напругу хворих на стабільну стенокардію.

Вивчення ліпідного спектра крові (рис. 3) показало, що в контрольній групі спостерігалось достовірне зниження найбільш атерогенних ліпідних фракцій – ЗХС і ЛПНЩ ($p=0,03$ і $p=0,004$ відповідно), які, проте, в кінці курсу терапії цільових значень не досягли. Додавання ω -3 ПНЖК посилює антиатерогенний ефект і дозволило досягти достовірно нижчих рівнів цих показників – ($4,90\pm 0,14$) і ($2,10\pm 0,12$), причому якщо значущої міжгрупової різниці з контролем за ЗХС не відзначалося ($p_{1-2}=0,62$), то за ЛПНЩ вона була достовірною ($p_{1-2}=0,03$). При додаванні курсу МТ відзначалося високодостовірне ($p=0,00000$) і максимальне зниження ЗХС і досягнення цільового рівня ЛПНЩ – ($4,46\pm 0,14$) і ($1,79\pm 0,15$), причому міжгрупова різниця з контролем була достовірною ($p_{1-3}=0,03$ і $0,001$ відповідно).

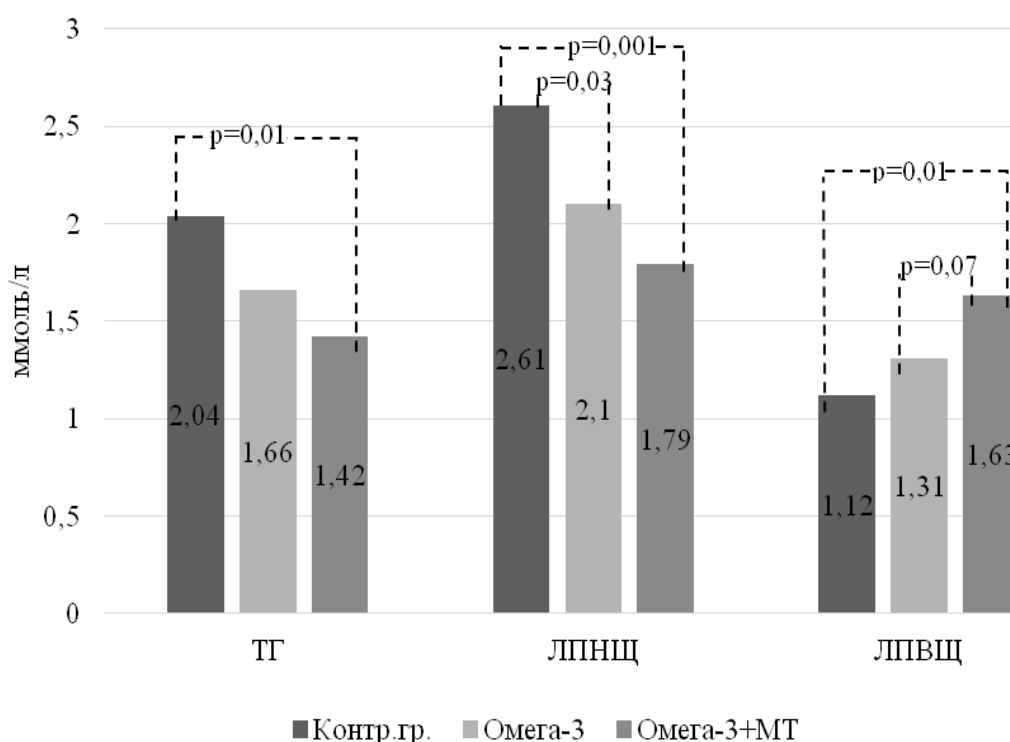


Рис. 3 Порівняльний аналіз досягнутих рівнів основних показників ліпідограми під впливом досліджуваних комплексів

Значно слабкішим був вплив традиційного комплексу на ТГ і ЛПДНЩ (див. рис. 3), які в кінці терапії практично не змінилися ($p > 0,05$), а ЛПВЩ продемонстрували навіть ледь помітну тенденцію до погіршення ($p = 0,46$), що в сумі не дозволило досягти нормативних значень ІА – $(3,97 \pm 0,28)$ при нормі < 3 . При додаванні ω -3 ПНЖК значення ТГ досягло цільового рівня ($p = 0,00009$), ЛПДНЩ знизилися значно і достовірно ($p = 0,008$), також намітилася деяка тенденція до збільшення ЛПВЩ ($p_{1-2} = 0,27$). Це дозволило ІА до кінця терапії зменшитися достовірно, не досягаючи, однак, нормативних величин ($3,39$ при $p = 0,02$). Отримані дані свідчать про значну антиатерогенну дію ω -3 ПНЖК з вираженим впливом на ТГ, що підтверджується вираженою міжгруповою тенденцією до різниці з контролем за цим показником ($p_{1-2} = 0,08$).

Максимальним гіполіпідемічним ефектом відрізнявся комплекс з одночасним використанням ω -3 ПНЖК і МТ, при використанні якого спостерігалася високодостовірне зниження всіх атерогенних фракцій ($p = 0,00000-0,0009$), причому рівень ЗХС знизився максимально з усіх груп, а рівні ЛПНЩ і ТГ в кінці лікування досягли своїх цільових значень – $(1,79 \pm 0,15)$ і $(1,42 \pm 0,10)$ ммоль/л відповідно. Вплив на рівень ЛПВЩ при додаванні МТ був найбільш вираженим, що підтверджується максимальним збільшенням показника після терапії ($p = 0,0003$) і статистичною значущістю його відмінностей з групами без МТ на рівні достовірності і вираженої тенденції ($p_{1-3} = 0,01$ і $p_{2-3} = 0,07$). Зрештою це також зумовило максимальне зниження ІА з $4,91$ до $2,57$ ($p = 0,00009$) в цій групі.

Аналогічні результати отримані при дослідженні фракцій нейтральних ліпідів крові методом тонкошарової хроматографії. Оптимальна ефективність спостерігалася в групі з комбінованою терапією, причому відмінність від контролю за трьома з п'яти досліджуваних показників була достовірною (ФЛ, ВЖК і ТГ), за іншими двома – найбільш вираженою з усіх груп (ВХС, ЕХС). Крім того, при окремому вивченні ефектів ω -3 ПНЖК і їх комплексу з МТ спостерігався максимальний ефект ω -3 ПНЖК на ВЖК ($p_{1-2} = 0,03$), а при додаванні МТ – також і на ФЛ ($p_{2-3} = 0,15$). З урахуванням того, що підвищене утворення ТГ зумовлене надлишком ВЖК, а ФЛ ідуть на побудову ЛПВЩ, це підтверджує попередню тезу про сильніший вплив ω -3 ПНЖК на ТГ, а в комплексі з МТ – також і на ЛПВЩ, що, окрім загального антиатерогенного ефекту, дозволяє їм доповнювати дію один одного.

З огляду на тісний взаємозв'язок між атероматозом і тромбоутворенням вивченню також піддавалися показники згортальної ланки гемостазу і фібриногену під впливом ω -3 ПНЖК і їх комбінації з МТ. У контрольній групі за показниками ПТІ, ПЧ і МНВ спостерігалася недостовірною, але односпрямована тенденція до легкої гіпокоагуляції ($p > 0,05$), при додаванні до комплексу лікування ω -3 ПНЖК – виражена тенденція до гіпокоагуляції ($p = 0,07-0,11$), а в групі ω -3 ПНЖК + МТ – максимальне високодостовірне поліпшення ($p = 0,000001-0,001$). Незважаючи на відсутність значущої міжгрупової різниці, це свідчило про помірний антикоагулянтний ефект як ω -3 ПНЖК, так і МТ на показники тромбінової ланки. Аналогічні зміни відзначалися за показником внутрішнього механізму згортання АЧТЧ: за відсутності достовірної міжгрупової різниці, в контролі після лікування змін не спостерігалася ($p > 0,05$), в групі з ω -3 ПНЖК намітилася позитивна, але

недостовірною тенденцією ($p=0,21$), в групі з комбінованою терапією – виражена тенденція до гіпокоагуляції ($p=0,10$). Найбільш значущою була динаміка фібриногену: не змінившись в контрольній групі – ($3,54\pm 0,21$) до лікування і ($3,57\pm 0,25$) після лікування; $p=0,89$ – при використанні ω -3 ПНЖК його рівень зменшився достовірно нижче – до ($3,10\pm 0,21$); $p=0,01$, а при додатковому використанні МТ – максимально – до ($2,94\pm 0,15$); $p=0,001$. В цілому це свідчить про оптимальний антикоагулянтний ефект фармакофізіотерапевтичного комплексу.

Одним з основних завдань дослідження було вивчення показників ПОЛ і АОС під впливом досліджуваних комплексів (табл. 1), яке показало у всіх хворих посилення радикальних процесів на тлі пригнічення всіх ланок АОС, внаслідок чого спостерігалось зміщення редокс-потенціалу в бік окиснення: ТДВ дорівнює ($1,94\pm 0,28$) при нормі 2,61. Після лікування протокольним комплексом з аторвастатином дозою 20 мг/добу жоден з показників ПОЛ і АОС значущих змін не зазнав, що свідчить про відсутність його позитивного впливу на процеси пероксидації.

При додаванні ω -3 ПНЖК ДК і МДА після лікування своїх референтних значень не досягли, але виражено і достовірно зменшилися ($p=0,04$ і $p=0,03$ відповідно), що зумовило міжгрупову різницю з контролем на рівні вираженої і помітної тенденції (МДА $p_{1-2}=0,06$ і ДК $p_{1-2}=0,15$). Міжгрупова різниця за СОД і ГТР не була достовірною ($p_{1-2}=0,51$ і $p_{1-2}=0,34$ відповідно), але в групі з використанням ω -3 ПНЖК спостерігалась позитивна тенденція, на відміну від контролю, де змін не було взагалі. Набагато більшим був вплив ω -3 ПНЖК на показники тіолдисульфідної системи, (SH-) і (SS-) форми якої практично нормалізувалися, причому зміни були достовірні ($p=0,004$ і $p=0,004$), що дозволило вірогідно ($p=0,047$) підвищити початково знижене ТДВ на 31 %. Отримані дані свідчать про антиоксидантну дію ω -3 ПНЖК, а також про їх відновлювальний вплив на пригнічену АОС, особливо на її неферментативну ланку.

Найбільший антиоксидантний ефект відзначався при використанні фармакофізіотерапевтичного комплексу (див. табл. 1). Так, після лікування кінцеві продукти ПОЛ знизилися максимально: МДА – на 34,4 % ($p=0,0006$) і ДК – на 40,5 % ($p=0,00007$), тимчасом як у групі омега-3 – на 26,3 % ($p=0,04$) і на 25,6 % ($p=0,03$) відповідно. Крім того, тільки в цій групі показники ферментативної ланки АОС (СОД і ГТР) практично нормалізувалися. Також оптимальним був вплив даного комплексу на показники неферментативної ланки АОС, за якими відзначалась нормалізація SH-груп навіть дещо більше норми на тлі остаточно дещо збільшених SS-груп ($p=0,004$ і $p=0,004$), що, зрештою, привело до нормалізації і навіть деякого збільшення порівняно з нормою ТДВ – ($2,96\pm 0,20$) при нормі 2,61.

Про дещо більший вплив на глутатіонезалежну ланку саме ω -3 ПНЖК свідчить відсутність міжгрупової різниці між групами 2–3 та її наявність на рівні вираженої тенденції між групами 1–2. У сукупності отримані дані свідчать про виражену антиоксидантну дію представленої комбінованої терапії, при цьому вплив кожного з чинників доповнює дію один одного.

Порівняльна динаміка показників перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи у хворих досліджуваних груп, $M \pm m$

Групи Показник	Контрольна (1)			ω -3 ПНЖК (2)			ω -3 ПНЖК + МТ (3)			Міжгрупова значущість		
	д/лік.	п/лік.	p	д/лік.	п/лік.	P	д/лік.	п/лік.	p	p1-2	p2-3	p1-3
МДА, мкмоль/л	5,26±0,39	5,05±0,37	0,67	5,39±0,40	3,97±0,53	0,04	5,32±0,39	3,49±0,27	0,0006	0,06	0,41	0,02
ДК, мкмоль/л	0,79±0,06	0,72±0,08	0,47	0,78±0,07	0,58±0,07	0,03	0,79±0,06	0,47±0,05	0,00007	0,15	0,25	0,03
Активність СОД, ум. од.	0,158±0,01	0,160±0,01	0,90	0,159±0,01	0,168±0,01	0,55	0,158±0,01	0,178±0,005	0,15	0,51	0,45	0,34
Активність ГТР, нмоль/(с·мл)	71,22±3,19	71,06±3,08	0,97	72,22±3,79	75,75±3,87	0,29	72,53±3,24	80,94±3,47	0,04	0,34	0,30	0,12
SH-групи, мкмоль/л	7,54±0,57	8,09±0,35	0,42	7,37±0,58	9,09±0,38	0,004	7,27±0,62	9,53±0,4	0,004	0,06	0,40	0,02
SS-групи, мкмоль/л	5,42±0,6	4,95±0,51	0,59	5,87±0,67	4,00±0,35	0,004	5,78±0,55	3,66±0,27	0,004	0,09	0,54	0,054
Тіолдисульфідне відношення	1,94±0,28	2,17±0,23	0,36	1,94±0,3	2,54±0,16	0,047	1,69±0,24	2,96±0,20	0,0002	0,19	0,14	0,02

Дослідження ВСР показало, що у хворих всіх груп відзначалося зниження загальної потужності спектра у вигляді зменшення SDNN, TP, зниження високочастотної складової спектра (RMSSD, HF і HFnorm) і збільшення низько- і дуже низькочастотних компонент (LFnorm, LF, VLF), причому після проведення ВЕМ-проби ці порушення посилювалися (у вигляді достовірного погіршення 7 із 9 показників і тенденції до погіршення – решти 2). Після проведених курсів терапії спостерігалось поліпшення показників ВСР, однак ступінь його в кожній із груп був різним (табл. 2).

Незважаючи на відсутність міжгрупової різниці між I і II групами, всі показники останньої зазнали більш виражених позитивних змін. Так, значуще поліпшення в контрольній групі відзначалося за 3 із 9 показників, тоді як у групі з ω -3ПНЖК – за 7 із 9, а показник VLF, що не змінився в контролі, поліпшив свої значення на рівні вираженої тенденції ($p=0,07$). Це дозволяє зробити висновок, що використання протокольного медикаментозного комплексу відрізнялося позитивним, але слабким ефектом на ВСР, який не дозволив досягти норми жодного з досліджуваних показників, тимчасом як приєднання ω -3ПНЖК дозволило 6 із 9 показників (SDNN, RMSSD, HFnorm, LF, HF, LF/HF) наблизитися до меж своїх референтних значень, що свідчить про деяке нівелювання вегетативного дисбалансу. Водночас слід підкреслити, що деяке переважання симпатичної компоненти над парасимпатичною продовжувало зберігатися.

Таблиця 2

Ефективність досліджуваних терапевтичних комплексів за впливом на
варіабельність серцевого ритму (після лікування до навантаження)

Показник	Контр. гр. (1)	ω -3 ПНЖК(2)	ω -3 +МТ (3)	p1-2	p2-3	p1-3
SDNN, мс	39,95 (32,05; 5,45)	42,95 (34,45; 48,95)	49,95 (47,35; 59,9)	0,79	0,04	0,0009
RMSSD, мс	22,55 (19,0; 26,0)	25,7 (20,55; 32,25)	30,05 (25,65; 48,7)	0,32	0,09	0,0005
TP, мс ²	1092,2 (852,4; 1406,65)	1129,1 (918,0; 1729,3)	1647,15 (1172,65; 2135,8)	1,0	0,08	0,03
LFnorm, %	68,73 (59,9; 84,61)	64,9 (45,35; 84,83)	59,2 (47,37; 75,35)	0,82	0,54	0,04
HFnorm, %	31,28 (15,39; 40,1)	35,05 (15,17; 54,65)	40,8 (24,66; 52,63)	0,82	0,54	0,04
LF, %	33,13 (27,42; 47,24)	33,03 (22,78; 50,69)	30,6 (26,61; 41,58)	1,0	1,0	0,82
VLF, %	47,36 (38,06; 59,38)	40,62 (24,97; 56,68)	39,91 (31,66; 54,0)	0,5	1,0	0,7
HF, %	14,89 (8,03; 20,83)	19,67 (5,06; 30,96)	24,13 (13,11; 33,78)	0,65	0,65	0,04
LF/HF	2,2 (1,5; 5,5)	1,9 (0,8; 5,75)	1,45 (0,9; 3,05)	0,75	0,62	0,048

Комбіноване використання ω -3ПНЖК і МТ дозволило домогтися оптимального впливу на всі показники ВСР. Так, спостерігалось зниження симпатичних і

збільшення парасимпатичних складових, а також підвищення загальної потужності спектра, причому 7 із 9 показників досягли меж своїх референтних значень (SDNN, RMSSD, LFnorm, HFnorm, LF, HF, LF/HF). Слід підкреслити, що показник VLF, який не змінився в контролі ($p > 0,05$) і поліпшив свої значення на рівні вираженої тенденції в групі з ω -3 ПНЖК ($p = 0,07$), при комбінованій терапії знизився достовірно ($p = 0,04$). Про оптимальний вплив даної терапії свідчить також наявність достовірної міжгрупової різниці з контролем практично за всіма (окрім LF і VLF) досліджуваними показниками ($p = 0,0005$ – $0,04$). І нарешті, про більшу ефективність лікувального комплексу ω -3 ПНЖК+МТ свідчив також той факт, що після лікування 7 із 9 показників, які вірогідно досягли меж своїх референтних значень, утримали їх після проведення ВЕМ-проби, що підтверджувалося відсутністю достовірної різниці до і після навантаження ($p > 0,05$). Таким чином, можна відзначити значний позитивний ефект фармакофізіотерапевтичного комплексу на ВСР, причому додавання МТ помітно збільшує ефект порівняно з групами без її застосування. Задля більшої наочності динаміка основних показників ВСР в процесі терапії представлена на рис. 4.

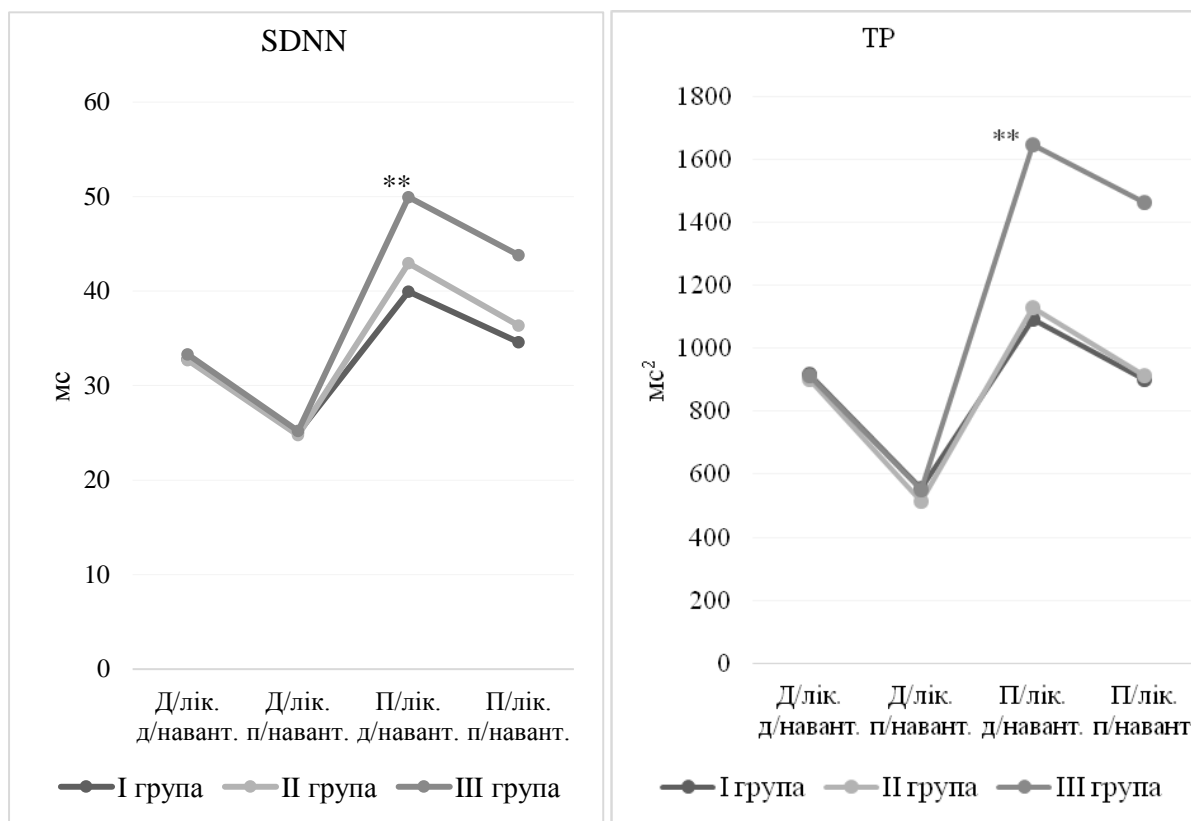


Рис. 4 Динаміка SDNN і TP в процесі терапії у хворих досліджуваних груп
Примітка. ** – достовірні відмінності з контрольною групою та з групою ω -3 ПНЖК.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення результатів дослідження і досягнуто сучасне вирішення актуального наукового завдання у галузі клінічної медицини, а саме медичної реабілітації, фізіотерапії та курортології, що полягає у підвищенні ефективності лікування хворих на ішемічну хворобу серця

шляхом впливу одночасного використання ω -3 поліненасичених жирних кислот та комбінованої магнітотерапії на основні патогенетичні ланки захворювання.

1. Застосування традиційного для стабільної стенокардії медикаментозного комплексу дозволяє швидко (I–II тиж.) зменшити кількість ангінозних нападів ($p < 0,00001$), нормалізувати артеріальний тиск і знизити ступінь хронічної серцевої недостатності. Однак антиангінальний ефект з III тиж. і далі залишається незмінним, гіпотензивний – недостатньо стійким, а ознаки хронічної серцевої недостатності знижуються, але не завжди ліквідуються повністю. Це спричинює достовірне поліпшення якості життя, яке не досягає нормативних значень. Аторвастатин добовою дозою 20 мг справляє достовірно позитивний вплив на найбільш атерогенні фракції ліпідів (загальний холестерин – $p = 0,03$, ліпопротеїди низької щільності – $p = 0,004$), проте їхній рівень не досягає цільових значень, а вплив на тригліцериди, ліпопротеїди низької щільності і ліпопротеїди високої щільності практично відсутній ($p > 0,05$). Також не помічено впливу на згортальну ланку гемостазу, посилені вільно-радикальні процеси і знижену активність антиоксидантної системи. Вплив на варіабельність серцевого ритму відрізняється позитивним ($< 0,001$), але слабким ефектом.

2. Введення в традиційний комплекс ω -3 поліненасичених жирних кислот супроводжується тенденцією до подальшого зменшення кількості використаних нітратів (IV–VI тиж.; $p = 0,06–0,07–0,08$), однак ефект не дуже виражений і зумовлений не антиангінальною дією ω -3 поліненасичених жирних кислот, а їх некоронаролітичними механізмами ($p_{1–2} > 0,05$). Додавання ω -3 поліненасичених жирних кислот супроводжується більш вираженим, ніж у контролі, ефектом щодо зниження гіпертензії і зменшення ознак хронічної серцевої недостатності, що приводить до деякого підвищення якості життя. Відзначається виражений комплексний (окрім ліпопротеїдів високої щільності) ліпідкорегувальний ефект, включаючи значний вплив на тригліцериди ($p < 0,0001$), зниження фібриногену ($p = 0,01$), зменшення продуктів перекисного окиснення ліпідів, а також відновлювальна здатність на пригнічену антиоксидантну систему, особливо на її неферментативну ланку ($p = 0,004$). Вплив на вегетативний дисбаланс відрізняється слабкою позитивною тенденцією ($p > 0,05$).

3. Додавання магнітотерапії до ω -3 поліненасичених жирних кислот на тлі традиційного медикаментозного комплексу дозволяє досягти позитивних ефектів на патогенетичні ланки стабільних форм ішемічної хвороби серця, на які окремого впливу ω -3 поліненасичених жирних кислот не спостерігається, а саме: відзначається значна антиангінальна дія, внаслідок якої помітно підвищуються показники якості життя, підвищення рівня ліпопротеїдів високої щільності та корекція порушеного вегетативного забезпечення.

4. Спільне використання комбінованої магнітотерапії і ω -3 поліненасичених жирних кислот на тлі традиційної терапії супроводжується достовірним зменшенням кількості нападів стенокардії і використаних нітратів з кінця II тиж. до кінця періоду спостереження (VIII тиж.), достовірно більшим гіпотензивним ефектом і зниженням ознак хронічної серцевої недостатності, що забезпечує максимальний достовірний приріст всіх показників якості життя порівняно з такими в групах без магнітотерапії.

Також спостерігається оптимальний ліпідкорегувальний (тригліцериди – $p < 0,00001$ і ліпопротеїди високої щільності – $p = 0,0003$), гіпокоагулювальний ефект, зниження фібриногену ($p = 0,001$), значний антиоксидантний ефект на всі ланки перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи та достовірна корекція вагосимпатичного дисбалансу з поліпшенням адаптаційних реакцій на навантаження.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Використання традиційного для стенокардії медикаментозного комплексу з включенням аторвастатину (20 мг), справляючи позитивний ефект на перебіг захворювання, якість життя і атерогенний потенціал крові, не має достатнього впливу на ТГ і ЛПВЩ, на вагосимпатичний дисбаланс, згортальну ланку гемостазу і порушений окиснювально-відновний гомеостаз.

2. Введення в традиційну терапію ω -3 ПНЖК дозволяє домогтися більшого зниження ознак ХСН, гіпертензії, атерогенного потенціалу крові (включаючи ТГ), фібриногену і поліпшення процесів ПОЛ і АОС.

3. Одночасне використання ω -3 ПНЖК і МТ супроводжується виразним антиангінальним, гіпотензивним, гіполіпідемічним (включаючи ТГ і ЛПВЩ), антикоагулянтним і антиоксидантним ефектами, а також зменшує прояви ХСН і нормалізує показники варіабельності серцевого ритму.

4. Застосування ω -3 ПНЖК (1000 мг двічі на день протягом 2–2,5 міс.) і комбінованої магнітотерапії (ЗМП, 14 мТл – на ділянку серця і СМП, 20 мТл – на ділянку печінки, частота – 50 Гц, тривалість однієї процедури – 20 хв, курс лікування – 10–12 щоденних процедур, починаючи з 5–7-го дня від початку медикаментозної терапії) на тлі стандартного медикаментозного комплексу і зниженої до 10 мг добової дози аторвастатину значно підвищує ефективність лікування хворих на ІХС, доповнюючи ефекти один одного на основні патогенетичні ланки захворювання.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Золотарьова К. О. Результати вивчення ліпідного спектра крові у хворих ішемічною хворобою серця під впливом комплексної терапії з використанням статинів та омега-3 поліненасичених жирних кислот. *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2010. № 4. С. 59–61.

2. Золотарьова К. О., Соломко О. В. Вплив стандартного медикаментозного комплексу для хворих із стабільною стенокардією напруження на ліпідний спектр крові. *Досягнення біології та медицини*. 2010. № 2 (16). С. 46–49.

Дисертант брав участь в опрацюванні літературних джерел, проводив набір матеріалу, обстеження хворих, статистично обробив результати, оформив статтю до друку.

3. Золотарёва К. О. Использование магнитотерапии в реабилитации больных стабильной стенокардией напряжения. *Медицина реабилитация, курортология, физиотерапия*. 2014. № 1 (77). С. 15–17.

4. Zolotareva N., Solomko O., Zolotarova K. Comparative efficiency of different lipid-lowering drugs combinations for the treatment of coronary atherosclerosis. *Journal of Health Sciences*. 2013. Vol. 3, No 4. P. 249–258.

Дисертант брав участь в опрацюванні літературних джерел, обстеженні пацієнтів та статистичній обробці даних, описав результати дослідження, оформив статтю до друку.

5. Золотарёва К. О. Оптимизация клинического течения стабильной стенокардии напряжения с применением омега-3 полиненасыщенных жирных кислот и комбинированной магнитотерапии. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016. Vol. 6, No 12. P. 975–982.

6. Zolotarova K. O. Improving the quality of life of patients with stable angina pectoris with combined therapy. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2017. No 8 (4). P. 547–553.

7. Спосіб лікування стабільної стенокардії напруги : пат. на корисну модель 75852 Україна. № у 2012 08377; заявл. 09.07.2012; опубл. 10.12.12, Бюл. № 23. (Шмакова І. П., Золотарьова К. О.)

Дисертант провів патентний пошук та огляд літератури, брав участь у розробці формули та оформленні заявки.

8. Спосіб комплексного лікування стабільної стенокардії напруги: пат. на корисну модель 75867 Україна. № у 2012 08990; заявл. 23.07.2012; опубл. 10.12.12, Бюл. № 23. (Шмакова І. П., Золотарьова К. О.)

Дисертант провів патентний пошук та огляд літератури, брав участь у розробці формули та оформленні заявки.

9. Золотарьова К. О. Спосіб комплексного лікування стабільної стенокардії напруги шляхом використання комбінації медикаментозних та фізіотерапевтичних засобів: пат. № 75867, 2012 р. Україна. *Реєстр галузевих нововведень*. 2014. Вип. 38/39. Реєстр № 116/18/13. С. 98.

10. Писковацкий П. М., Золотарева К. О., Любчик Н. В., Кузовенкова Е. А. Ошибки дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний сердца и ишемической болезни сердца. *Медицинский журнал Западного Казахстана*. 2014. № 1 (41). С. 88–89.

11. Золотарева К. О. Влияние омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на течение стабильной стенокардии напряжения. *Інновації та доказова медицина: матеріали наук.-практ. конф.* (Одеса, 13 трав. 2016 р.). Одеса, 2016. С. 18–19.

12. Золотарёва К. О., Романченко М. И. Особенности липидного спектра крови у больных кардиологической и ревматологической патологией. *Вища школа в рішенні проблем внутрішньої медицини: Х ювілейна Південноукр. наук.-практ. конф.* (Одеса, 9 квіт. 2015 р.). Одеса, 2015. С. 74–75.

13. Золотарёва К. О., Паниграхи Прадош Кумар. Методика комбинированной магнитотерапии в реабилитации больных стабильной стенокардией напряжения. *Актуальні проблеми внутрішньої медицини – класичні уявлення і сучасні тенденції: ІХ Південноукр. наук.-практ. конф.* (Одеса, 2 квіт. 2014 р.). Одеса, 2014. С. 28–29.

14. Золотарёва К. О. Динамика показателей свертывающей системы крови под воздействием омега-3 полиненасыщенных жирных кислот у больных ишемической болезнью сердца. *Сучасні аспекти медицини і фармації Півдня України: наук.-практ. конф.* (Одеса, 6–7 груд. 2013 р.). Одеса, 2013. С. 190–192.

15. Шмакова И. П., Золотарёва К. О. Анализ вариабельности ритма сердца у больных ишемической болезнью сердца для динамической оценки сердечно-

сосудистой системы под влиянием фармакофизиотерапии. *Кінезітерапія в медичній практиці*: тези I Міжнар. міждисциплінарної наук.-практ. конф. (Одеса, 13–14 вер. 2012 р.). Одеса, 2012. С. 61–62.

16. Золотарёва К. О. Применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот у больных ИБС с сопутствующей артериальной гипертензией. *Сучасні проблеми атеросклерозу – від гіпотез до фактів*: VII Південноукр. наук.-практ. конф. (Одеса, 11 квіт. 2012 р.). Одеса, 2012. С. 69–70.

17. Золотарьова К. О. Вивчення впливу омега-3 поліненасичених жирних кислот у складі комплексної терапії хворих на стабільну стенокардію. *Медицина XXI століття*: матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених, присвяч. 200-річчю від дня народження М. І. Пирогова, (Харків, 30 лист. 2010 р.). Харків, 2010. С. 28.

18. Золотарьова К. О. Сумарна дія стандартної медикаментозної терапії хворих ішемічною хворобою серця на ліпідний спектр крові. *Спортивна медицина, лікувальна фізкультура та валеологія – 2010*: XV Ювілейна міжнар. наук.-практ. конф. (Одеса, 11–12 жовт. 2010 р.). Одеса, 2010. С. 71.

19. Золотарёва К. О. Изменение содержания липопротеидов высокой плотности под действием статиноterapiи у больных кардиологического профиля. *Національні стандарти та індикатори якості діагностики і лікування внутрішніх хвороб 2010-2011 рр.*: V Південноукр. наук.-практ. конф. (Одеса, 7 квіт. 2010 р.). Одеса, 2010. С. 41.

20. Золотарьова К. О. Ранні ефекти статиноterapiї у хворих кардіологічного профілю. *Молодь – медицині майбутнього*: міжнар. наук. конф. студентів та молодих вчених, присвяч. 150-річчю з дня народження проф. М. Ф. Гамалєї (Одеса, 23–24 квіт. 2009 р.). Одеса, 2009. С. 92.

АНОТАЦІЯ

Золотарьова К. О. Оптимізація комплексного лікування ішемічної хвороби серця з використанням омега-3 поліненасичених жирних кислот та магнітоterapiї.
– На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.33 «Медична реабілітація, фізіотерапія та курортологія» (22 – Охорона здоров'я (225 – Медична та психологічна реабілітація)). – Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, 2018.

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення результатів дослідження і досягнуто сучасне вирішення актуального наукового завдання у галузі клінічної медицини, а саме медичної реабілітації, фізіотерапії та курортології, що полягає у підвищенні ефективності лікування хворих на ішемічну хворобу серця шляхом впливу одночасного використання ω -3 ПНЖК та комбінованої магнітоterapiї на основні патогенетичні ланки захворювання.

Встановлено, що традиційний медикаментозний комплекс для лікування стабільної ІХС вірогідно, але недостатньо покращує якість життя хворих, майже не впливає на ТГ і ЛПВЩ, показники ВСР і взагалі не має впливу на згортальну ланку гемостазу та посилені вільнорадикальні процеси.

Додавання до традиційного лікування ω -3 ПНЖК дозволило досягти вірогідного зменшення показників гіпертензії, ступеня ХСН, рівня фібриногену, комплексного гіполіпідемічного ефекту, включаючи ТГ (окрім ЛПВЩ), а також вираженого антиоксидантного ефекту на ПОЛ і неферментативну ланку АОС.

Встановлено, що одночасне використання ω -3 ПНЖК з магнітотерапією є найбільш ефективним щодо подальшого зменшення нападів стенокардії, ступеня гіпертензії і ХСН, підвищення якості життя, комплексного ліпідкорегувального впливу, включаючи ТГ і ЛПВЩ, гіпокоагуляційного та антиоксидантного ефектів, а також щодо корекції показників ВСР.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, клінічний перебіг, якість життя, ліпідний обмін, згортальна ланка гемостазу, окисно-відновлювані процеси, варіабельність серцевого ритму, ω -3 поліненасичені жирні кислоти, магнітотерапія.

АННОТАЦІЯ

Золотарева К. О. Оптимизация комплексного лечения ишемической болезни сердца с использованием омега-3 полиненасыщенных жирных кислот и магнитотерапии. - На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук (доктора философии) по специальности 14.01.33 «Медицинская реабилитация, физиотерапия и курортология» (22 – Здравоохранение (225 – Медицинская и психологическая реабилитация)). – Одесский национальный медицинский университет МЗ Украины, Одесса, 2018.

В диссертационной работе приведены теоретическое обобщение результатов исследования и достигнуто современное решение актуальной научной задачи в области клинической медицины, а именно медицинской реабилитации, физиотерапии и курортологии, которая заключается в повышении эффективности лечения больных ишемической болезнью сердца путем воздействия одновременного использования ω -3 ПНЖК и комбинированной магнитотерапии на основные патогенетические звенья заболевания.

Установлено, что традиционный медикаментозный комплекс для лечения стабильной ИБС достоверно, но недостаточно улучшает качество жизни больных, почти не влияет на ТГ и ЛПВП, показатели ВСР и вообще не влияет на свертывающую звено гемостаза и усиленные свободнорадикальные процессы.

Добавление к традиционному лечению ω -3 ПНЖК позволило достичь достоверного уменьшения показателей гипертензии, степени ХСН, уровня фибриногена, комплексного гиполіпідемічного ефекта, включая ТГ (кроме ЛПВП), а также выраженного антиоксидантного эффекта на ПОЛ и неферментативное звено АОС.

Установлено, что одновременное использование ω -3 ПНЖК с магнітотерапією является наиболее эффективным в отношении дальнейшего уменьшения приступов стенокардии, степени гипертензии и ХСН, повышения качества жизни, комплексного липидкорректирующего воздействия, включая ТГ и ЛПВП, гипокоагуляционного и антиоксидантного эффектов, а также коррекции показателей ВСР.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, клиническое течение, качество жизни, липидный обмен, свертывающее звено гемостаза, окислительно-восстановительные процессы, вариабельность сердечного ритма, ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты, магнитотерапия.

ANNOTATION

Zolotarova K. O. Optimization of complex treatment of ischemic heart disease using omega-3 polyunsaturated fatty acids and magnetotherapy. – Qualifying scientific work as a manuscript.

Thesis for an academic degree of Candidate of Medical Sciences (PhD in Medicine), specialty 14.01.33 "Medical rehabilitation, physiotherapy and balneology" (22 – Health Care (225 – Medical and psychological rehabilitation)). – Odessa National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Odessa, 2018.

The thesis contains theoretical generalization of the study results and achieves a modern solution of an urgent research task in the area of clinical medicine, in particular, medical rehabilitation, physiotherapy and balneology, is to improve the efficiency of treatment of patients with coronary heart disease due to the simultaneous application of ω -3 PUFA and combined magnetotherapy on the main pathogenetic links of the disease.

It has been established that the traditional medicinal complex for the treatment of stable angina pectoris is reliable, but does not sufficiently improve the quality of life of patients, almost it does not affect TG and HDL, HRV indices and has no effect on the coagulation hemostasis and enhanced free radical processes.

It has been proven that the use of ω -3 polyunsaturated fatty acids (ω -3 PUFAs) is associated with further decrease in the number of angina attacks (week IV-VI), but this effect is mild and not caused directly by antianginal action.

The addition of ω -3 PUFA to traditional treatment allowed to achieve significantly more reduction of hypertension, degree of CHF, fibrinogen, complex hypolipidemic effect, including TG (with the exception of HDL), and also expressed antioxidant effect on the LPO and non-enzymatic AOS.

It is proved that the use of magnetotherapy with two types of different magnetic fields simultaneously with ω -3 PUFAs on the background of traditional therapy is accompanied by optimal positive effects, namely: reduction of the number of angina attacks (from the second week to the end of the observation period - VIII weeks), more reduction of signs of CHF and hypertension, improving the quality of life, improving all lipid fractions, including TG and HDL, the better hypocoagulant and anti-oxidant effects, as well as correction of disturbed vagosympathetic balance.

The method of simultaneous use of omega-3 PUFA and magnetic therapy, aimed by increasing the effectiveness of treatment of patients with stable forms of CHD and already have introduced into the practice of public health care.

Key words: ischemic heart disease, clinical course, quality of life, lipid metabolism, coagulation hemostasis, redox processes, heart rate variability, ω -3 PUFA, magnetotherapy.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АОС	–	антиоксидантна система
ДАТ	–	діастолічний артеріальний тиск
ЗМП	–	змінне магнітне поле
МТ	–	магнітотерапія
ПОЛ	–	перекисне окиснення ліпідів
САТ	–	систоличний артеріальний тиск
СМП	–	синусоїдальне магнітне поле
ω-3 ПНЖК	–	омега-3 поліненасичені жирні кислоти