

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ
РЕСПУБЛИКИ
НАЦИОНАЛЬНОЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ И ТЕРАПИИ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА МИРСАИДА МИРАХИМОВА
КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ИМЕНИ И. К. АХУНБАЕВА**

Диссертационный совет Д 14.20.619

На правах рукописи
УДК 616.12-008.46-053.9-074-03(043.3)

ЦОЙ ЛАРИСА ГРИГОРЬЕВНА

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ И ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ СО СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ОЦЕНКОЙ КАРДИО-И ВАЗОПРОТЕКТИВНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРА БИСОПРОЛОЛА

14.01.05 – кардиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Бишкек – 2022

Работа выполнена на базе кафедры терапии №2 специальности «Лечебное дело» медицинского факультета Кыргызского Российского Славянского университета имени первого Президента РФ Б.Н.Ельцина.

Научный руководитель: **Сабиров Ибрагим Самижонович**
профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой терапии №2 специальности «Лечебное дело» медицинского факультета КРСУ

Официальные оппоненты: **Кудайбердиев Таалайбек Зулпукарович**
доктор медицинских наук, директор Научно-исследовательского института хирургии сердца и трансплантации органов при МЗ КР

Баитова Гульмира Мусаевна
доктор медицинских наук, заведующая курсом геронтологии и гериатрии КГМИиПК имени С.Б. Даниярова

Ведущая организация: ГУ Республиканский специализированный научно-практический центр кардиологии, Республика Узбекистан (100052, Республика Узбекистан г. Ташкент, ул. Осиё, 4)

Защита состоится «12» октября 2022 года в 14:00 часов на заседании диссертационного совета Д 14.20.619 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук при Национальном центре кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики и Кыргызской Государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева по адресу: 720040, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Тоголок Молдо, 3, лекционный зал Научно-образовательного отдела Национального центра кардиологии и терапии. Идентификационный код онлайн трансляции защиты диссертации <https://vc.vak/kg/b/142-sca-gor-no7>.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеках Национального центра кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики по (720040, г. Бишкек, ул. Тоголок Молдо, 3) и Кыргызской Государственной медицинской академии имени И. К. Ахунбаева (720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92), а также на сайте <http://nak.kg>.

Автореферат разослан «12» сентября 2022 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доцент, кандидат медицинских наук

С.С. Абилова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации. Распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) увеличивается с возрастом: от 1–3 % у лиц в возрасте около 50 лет до 8–14 % в когорте людей старше 70 лет. ХСН у пациентов пожилого возраста демонстрирует отличительные патофизиологические особенности, а также вопросы толерантности к медикаментозной терапии, которые связаны с изменениями структуры и функциональной активности стареющего миокарда с развитием фиброза миокарда и артериальной сосудистой стенки с нарастанием сердечной постнагрузки на фоне изменений других органов и систем организма в целом [Фомин И.В., 2016]. Имеющиеся рекомендации по ведению пациентов с ХСН основаны преимущественно на исследованиях, в которые пациенты пожилого возраста либо не включались, либо их количество было небольшим. В настоящее время воспаление рассматривается как один из важных факторов в развитии ХСН, способствующий инициации, прогрессированию и развитию осложнений данного заболевания [Torre-Amione G., 2005; Орлова Я.А., 2018]. Поскольку старение связано как с хрупкостью, так и с ХСН, можно предположить, что нарушенные биологические процессы иммунологического ответа, которые приводят к хроническому воспалению, служат общей патофизиологической связью между процессами старения и ХСН. В литературе нет однозначных ответов на ряд вопросов, касающихся ассоциации уровней фактора некроза опухолей - альфа (ФНО- α) и интерлейкина-10 (ИЛ-10) со структурно-функциональными изменениями миокарда при систолической форме ХСН ишемического генеза у лиц пожилого возраста, а также состоянием сонных артерий (СА), эндотелиальной функцией (ЭФ) и показателями отраженной волны. В отношении комплексного изучения влияния бета-адреноблокатора бисопролола на состояние миокарда, состояние СА, ЭФ и жесткость артериального русла, а также цитокиновый статус у больных пожилого возраста с коронарной болезнью сердца (КБС), осложненной ХСН односложных ответов нет, что требует уточнения.

Обобщая вышеизложенное, отметим, что в литературе нет определенных ответов на ряд вопросов, касающихся ассоциации уровней ФНО- α и ИЛ-10 со структурными изменениями миокарда, показателями структурно-функциональных изменений сосудов при систолической ХСН ишемического генеза, не изучена кардио-, вазопротективная эффективность, а также противовоспалительное действие бета-адреноблокатора бисопролола у лиц пожилого возраста, что и определяет актуальность проведенного исследования.

Связь темы диссертации с крупными научными направлениями, крупными научными программами (проектами), основными научно - исследовательскими работами, проводимыми образовательными и научными учреждениями: Диссертационная работа выполнена на кафедре терапии №2 специальности «Лечебное дело» медицинского факультета Кыргызско-

Российского Славянского университета имени первого Президента РФ Б.Н.Ельцина.

Цель исследования: Изучить клинико-функциональные особенности и цитокиновый статус при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза со сниженной фракцией выброса у лиц пожилого возраста с оценкой кардио- и вазопротективной эффективности бета-адреноблокатора бисопролола в процессе среднесрочного наблюдения.

Задачи исследования:

1. Изучить структурно-функциональное состояние миокарда при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза со сниженной фракцией выброса у лиц пожилого возраста.
2. Исследовать состояние сонных артерий, эндотелиальной функции, показатели отраженной волны при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза у лиц пожилого возраста.
3. Оценить состояние цитокинового статуса при хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса у лиц пожилого возраста.
4. Исследовать кардио-, вазопротективную эффективность, а также противовоспалительное действие бета-адреноблокатора бисопролола при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза у лиц пожилого возраста в процессе среднесрочной терапии.

Научная новизна полученных результатов:

1. Впервые дана комплексная сравнительная клинико-функциональная характеристика ХСН ишемического генеза с учетом состояния сосудистого русла, параметров центральной гемодинамики и цитокинового статуса у лиц пожилого возраста.

2. Установлено, что прием бисопролола у пожилых пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса в течение 24 недель сопровождается улучшением поток-зависимой вазодилатации и упруго-эластических свойств сосудистой стенки со снижением центрального систолического артериального давления.

3. Среднесрочная терапия бисопрололом в течение 24 недель у больных пожилого возраста с ХСН ишемической этиологии оказывает противовоспалительный эффект, о чем свидетельствует снижение уровня ФНО- α и величины баланса про-/противовоспалительных цитокинов.

Практическая значимость полученных результатов:

1. Учитывая способность бисопролола снижать центральное систолическое артериальное давление у больных пожилого возраста ХСН ишемической этиологии со сниженной фракцией выброса (ФВ) возможно назначение бета-адреноблокатора бисопролола у данной категории пациентов.
2. Выявленные противовоспалительные свойства бисопролола при лечении ХСН ишемического генеза со сниженной ФВ у лиц пожилого возраста при вы-

соком уровне ФНО- α позволяют рассматривать возможность применения данного препарата.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. При сравнительной оценке показателей структурно-функционального состояния левых отделов сердца у пожилых пациентов с ХСН ишемической этиологии выявлялись более высокие значения индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), снижение конечного диастолического объема, ударного объема и большая частота встречаемости диастолической дисфункции (ДД) по «псевдонормальному» типу с увеличением размеров левого предсердия (ЛП) и повышением легочного артериального давления (ЛАД).

2. У больных пожилого возраста с коронарной болезнью сердца (КБС), осложненной ХСН, в сравнении с пациентами среднего возраста не было выявлено различий в частоте и выраженности атеросклеротического поражения СА, однако у первых в 91,9% случаев выявлялись признаки эндотелиальной дисфункции (ЭД) с угнетением вазодилатации не только на реактивную гиперемию (РГ), но и на эндотелий-независимые факторы. При этом в пожилом возрасте выявлялась высокая жесткость магистральных артерий, что сопровождалось ростом индекса аугментации на фоне более низких значений центрального систолического артериального давления (цСАД).

3. У пациентов пожилого возраста с ХСН ишемического генеза со сниженной ФВ отмечалось снижение уровня как провоспалительных (ФНО- α), так и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов в сравнении с больными среднего возраста. Однако общий про-/противовоспалительного баланс цитокинов (ФНО- α /ИЛ-10) был сдвинут в сторону усиления субклинического воспаления, при этом уровень ФНО- α значимо негативно коррелировал с ФВ ЛЖ и положительно - с жесткостью артериального русла.

4. Прием бисопролола у пожилых пациентов с ХСН со сниженной ФВ в течение 24 недель сопровождался улучшением функционального класса (ФК) ХСН, повышением толерантности к физическим нагрузкам (ФН), благоприятным влиянием на внутрисердечную гемодинамику, увеличением поток-зависимой вазодилатации, а также существенным улучшением упруго-эластических свойств сосудистой стенки и редукцией цСАД (на 9,2%).

5. Среднесрочное применение бисопролола у больных пожилого возраста с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ приводит к значимому снижению уровня ФНО- α и величины баланса про-/противовоспалительных цитокинов, свидетельствуя о наличии противовоспалительного эффекта препарата у данной категории больных.

Личный вклад соискателя. Соискателем проведен отбор пациентов, клинические обследования, определение параметров центральной гемодинамики и жесткости артерий, сбор проб для биохимических исследований. Соискатель присутствовала при определении уровня цитокинов и проведении эхокардиогра-

фии, дуплексного сканирования сонных артерий, выполнена статистическая обработка, анализ и интерпретация результатов, подготовка публикаций.

Апробации результатов диссертации. Основные результаты исследования доложены и обсуждены: на ежегодных конференциях преподавателей медицинского факультета КРСУ, Бишкек 19.04.2015 год; на Конференции «Миррахимовские чтения» 26-27 марта, Бишкек 2016 г.; на научной-практической конференции, посвященной 70-летию декана медицинского факультета профессора А.Г. Зарифьяна, Бишкек, 24 ноября 2016 г., на II-м съезде врачей общей практики и семейных врачей Кыргызстана, г. Ош, Кыргызская Республика, май 2017; на Международной научно-практической конференции, посвященной памяти профессора М.И. Китаева, 28 апреля 2017 г., г. Бишкек; 1-я выездная научно-практическая школа-конференция РНОИ в КР «Вопросы клинической иммунологии» и «Актуальные вопросы иммунодефицитных состояний в педиатрии» г. Бишкек 2020 г., на международном научном форуме «Мировая наука и современные вызовы в эпоху глобализации и цифровой трансформации», г. Бишкек, 23 апреля 2022 г.

Полнота отражения результатов диссертации в публикации. По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 8 – в научных изданиях, рекомендованных НАК КР и 3 – в зарубежных изданиях, индексируемых системой РИНЦ.

Внедрение результатов исследования. Результаты данного исследования внедрены в практику Национального центра кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова, основные положения данной работы включены в программы подготовки студентов старших курсов, клинических ординаторов на кафедре терапии №2 специальности «ЛД» медицинского факультета Кыргызско-Российского Славянского университета по теме «Сердечная недостаточность».

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из 4-х глав, выводов, практических рекомендаций, списков литературы и сокращений; изложена на 108 страницах компьютерного текста, содержит 20 таблиц, 2 формулы, 1 схему и 3 рисунка. Библиографический указатель содержит 196 источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность темы исследования, представлены цель и задачи, научная новизна, практическая значимость и основные положения диссертации, выносимые на защиту.

В первой главе «Обзор литературы» представлены литературные данные по особенностям инволютивных изменений сердечно-сосудистой системы (ССС) в пожилом возрасте, состоянию ЭФ при ХСН ишемического генеза в пожилом возрасте. Описана роль структурно-функциональных изменений жесткости сосудов в развитии и прогрессировании ХСН ишемического генеза в пожилом

возрасте. Указано, что в литературе нет однозначных ответов на ряд вопросов, касающихся состояния цитокинового статуса в процессе развития ХСН с учетом инволютивных изменений иммунной системы в пожилом возрасте, не изучены кардио- и вазопротективные эффекты бисопролола, а также его противовоспалительные возможности при ХСН ишемического генеза у лиц пожилого возраста. В использованной литературных источниках последних лет определяется актуальность изучаемой проблемы.

Во второй главе «Методология и методы исследования» дана клиническая характеристика пациентов и описаны методы исследования.

Объект исследования: 115 пациентов с КБС и ХСН с фракцией выброса менее 40% в возрасте от 40 до 75 лет (средний возраст $69,5 \pm 6,0$ лет), в том числе 54 мужчин и 61 женщин.

Предмет исследования: Для решения поставленных задач, больные были разделены на 2 группы в зависимости от возраста. В первую группу (основная) вошли 86 пациентов старше 60 лет (средний возраст $69,5 \pm 6,0$ лет), в том числе 39 мужчин и 47 женщин. Во вторую группу (контрольная) были включены 29 пациентов среднего возраста (45-60 лет) (средний возраст - $54,2 \pm 4,1$ лет), в том числе 15 мужчин и 14 женщин. Пациенты на момент обследования получали базисную терапию ХСН, однако не в полном объеме. Частота использования базисных препаратов в обеих группах существенно не различалась.

ФК ХСН устанавливался на основании данных теста с 6-ти минутной ходьбой. Критериями исключения явились: неишемическая этиология ХСН, ХСН ФК IV, ХОБЛ III-IV ст., почечная и печеночная недостаточность, онкологические заболевания, диффузные заболевания соединительной ткани, а также острые воспалительные заболевания или обострения хронических воспалительных заболеваний в течение двух недель до включения в исследование, а также прием бета-адреноблокаторов в предшествующие 4 недели.

Методы исследования. Всем больным по стандартным методикам проводилось эхокардиографическое исследование, дуплексное сканирование сонных артерий, изучение ЭФ методом РГ, ригидности сосудистого русла методом контурного анализа пульсовой волны.

Для решения третьей и четвертой задач была выделена группа из 30 пациентов в возрасте старше 60 лет с ХСН ишемической этиологии с ФК не выше III, стабильным течением заболевания, получавшая предшествующую терапию ингибиторами АПФ, диуретиками, антагонистами альдостерона на протяжении не менее 4 недель до включения в исследование. Критериями исключения явились: неишемическая этиология ХСН, ХСН ФК IV, ХОБЛ III-IV ст., синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярные и синоатриальные блокады II-III степени, облитерирующие заболевания периферических сосудов, постоянная форма мерцательной аритмии, имплантация электрокардиостимулятора, почеч-

ная и печеночная недостаточность, онкологические заболевания, диффузные заболевания соединительной ткани, а также острые воспалительные заболевания или обострения хронических воспалительных заболеваний в течении двух недель до включения в исследование, а также прием бета-адреноблокаторов в предшествующие 4 недели.

Исследование являлось открытым, проспективным с последовательным титрованием дозы препарата. В качестве основной терапии (препарат исследования) пациенты в течение 24 недель получали бета-адреноблокатор бисопролол с начальной дозой 1,25 мг/сут, однократно. Всем пациентам дозу препарата титровали индивидуально до достижения ЧСС не менее 70 уд/мин или снижения уровня АД менее 110/60 мм рт.ст. или до максимальной дозы препарата 5 мг/сут (учитывая пожилой возраст пациентов).

В процессе лечения бисопрололом больные продолжали терапию ингибиторами АПФ/БРА, верошпироном и диуретиками. Режим и дозы приема этих препаратов не менялись в течение всего 6-месячного периода лечения. Клиническое состояние пациентов оценивалось путем опроса, физикального исследования, измерения веса, АД, ЧСС и определением ФК. Исходно и после 24-недельного лечения всем пациентам помимо общеклинического осмотра проводилось лабораторное обследование, включавшее определение липидного спектра, сахара крови, концентрации ФНО- α , IL-10 и СРП. Кроме того, исследование включало проведение теста с 6-ти минутной ходьбой (6-ТМХ), эхо- и доплерэхокардиографического исследования, дуплексного сканирования СА, изучение ЭФ методом РГ, ригидности сосудистого русла методом контурного анализа пульсовой волны.

Эхокардиографическое исследование было проведено на аппарате Philips –IE 33, фирмы «Philips» (США). Количественная оценка размеров камер сердца, функций желудочков проводилась согласно рекомендациям Американского эхокардиологического общества совместно с Европейской эхокардиологической ассоциацией 2015г. По стандартной методике определяли конечно-диастолический (КДР) и конечно-систолический (КСР) размеры полости ЛЖ, конечно-систолический (КСО) и конечно-диастолический (КДО) объемы ЛЖ, толщину задней стенки (ЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (МЖП), фракцию выброса (ФВ) ЛЖ, ударный объем ЛЖ (УО).

При оценке диастолической функции (ДФ) ЛЖ изучали максимальную скорость раннего диастолического наполнения - пик Е; максимальную скорость позднего диастолического наполнения - пик А; соотношение скоростей трансмитрального кровотока (Е/А); переднезадний размер левого предсердия (ЛП); время изоволюмического расслабления ЛЖ (ВИР); время замедления кровотока раннего диастолического наполнения (DT).

Толщина комплекса «интима-медия» (ТКИМ) измерялась на обеих СА в средней трети по задней стенке ОСА в местах, свободных от атеросклеротиче-

ских бляшек, как расстояние от внутренней границы между просветом артерии и интимой до границы между медией и адвентицией. Диаметр ОСА также оценивался в средней трети артерии в местах, свободных от атеросклеротических бляшек, как расстояние между внутренними границами интимы с просветом сосуда по передней и задней стенке. Степень стенозирования сосуда определялась исходя из соотношения диаметра артерии в зоне максимального сужения к диаметру «референтного» сегмента сосуда, в качестве которого выступал предполагаемый/должный диаметр СА на уровне максимального сужения (критерии рандомизированного исследования European Carotid Trialists (ECST), 1991).

Оценивались следующие параметры сосудистого кровотока: пиковая систолическая скорость кровотока (V_s); конечно-диастолическая скорость кровотока (V_d); индекс резистивности (RI) - отношение разности пиковой систолической и пиковой конечно-диастолической скоростей кровотока к пиковой систолической скорости кровотока; систоло-диастолический показатель (S/D). Состояние ЭФ оценивали по методике, описанной Celermajer D. и соавт. (1993). Плечевую артерию визуализировали в продольном сечении на 2-5 см проксимальнее локтевого сгиба в В-режиме и М-режиме, изображение синхронизировалось с зубцом R на ЭКГ и записывалось на видеопленку с помощью BM Sony SVNS. Эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) оценивали при проведении пробы с РГ: на верхнюю часть плеча накладывали манжету, давление в которой превышало на 20-30 мм рт. ст. систолическое АД в плечевой артерии, что приводило к временному прекращению кровотока в плече, компрессия длилась в течение 5 минут, затем проводили быструю декомпрессию. Эндотелийнезависимый ответ сосуда (ЭНВД) изучали на фоне сублингвального приема 0,5 мг нитроглицерина (НТГ). В ходе исследования диаметр артерии в М-режиме и скоростные показатели в доплеровском режиме оценивали 6 раз: в покое (после 15-минутного отдыха), сразу после декомпрессии, через 1 минуту после декомпрессии; снова в покое (после 10-минутного отдыха), и через 2 и 5 минут после сублингвального приема НТГ. Исследовались следующие скоростные показатели: пиковая систолическая скорость кровотока V_s (максимальная величина скорости кровотока в фазу систолы); конечно-диастолическая скорость кровотока V_d (минимальная величина скорости кровотока в фазу диастолы); индекс резистивности RI (отношение разности пиковой систолической и пиковой конечно-диастолической скоростей кровотока к пиковой систолической скорости кровотока); систоло-диастолический показатель S/D. Изменение диаметра артерии на фоне РГ (ЭЗВД) и приема НТГ (ЭНВД) оценивались в процентном отношении к исходной величине. Увеличение диаметра плечевой артерии $>10\%$ при РГ расценивалась как нормальная сосудодвигательная реакция. О нарушенной ЭФ свидетельствовала меньшая степень прироста диаметра или спазм артерии в ответ на проведение пробы с РГ, а также достоверно меньший

показатель ЭЗВД по сравнению с расширением артерии при приеме НТГ.

Изучение параметров центральной гемодинамики и артериальной ригидности проводили методом контурного анализа пульсовой волны (прибор АнгиоСкан-01, Россия). Оценивались частота пульса (ЧП); индекс жесткости (SI), индекс отражения (RI), индекс аугментации (AIx), индекс аугментации, нормализованный для ЧП=75 уд/мин (AIx75), продолжительность систолы (ED); продолжительность систолы в % (ED, %), центральное систолическое АД (Spa).

Для определения концентрации ФНО-а и ИЛ-10 выделенная сыворотка в количестве 1 мл разливалась в пробирки «Eppendorf». Определение массы ФНО-альфа и ИЛ-10 проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью специализированных тест систем фирмы «ЦИТОКИН – СТИМУЛ – БЕСТ», г. Новосибирск (Россия).

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программы STATISTICA и пакета стандартных статистических программ. Достоверность различий между группами определяли с помощью непараметрических критериев Z, критерия Манна-Уитни, а также параметрического t-критерия Стьюдента. Достоверность изменений показателей в процессе лечения биспрололом оценивалась в случае нормального распределения показателей – с использованием парного t-критерия Стьюдента, в случае ассиметричного распределения показателей – с использованием непараметрического критерия Вилкоксона (W). Изучение взаимосвязи между показателями проводилось с помощью корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции r. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

В третьей главе описаны клинико-функциональная особенность и цитокиновый статус при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза у лиц пожилого возраста и представлены результаты.

Частота выявляемости АГ среди больных основной группы (ОГ) составила 79,5% и была существенно выше в сравнении с пациентами контрольной группы (КГ) (54,1%, $p < 0,01$). По встречаемости сахарного диабета (СД), курения и гиперхолестеринемии выделенные группы между собой существенно не различались ($p > 0,05$) (табл. 1). В ОГ регистрировались более высокие уровни ХС-ЛПВП по сравнению с пациентами КГ ($1,10 \pm 0,31$ ммоль/л против $1,01 \pm 0,30$ ммоль/л соответственно), а также более низкая величина соотношения ТГ/ХС-ЛПВП ($2,02 \pm 1,35$ ед против $2,47 \pm 2,22$ ед соответственно, $p < 0,05$) (табл. 1). В ОГ определялись более низкие значения уровней триглицеридов и индекса атерогенности у пациентов ОГ.

Повышение уровня сахара крови $\geq 6,1$ ммоль/л выявлено у 21,2% больных ОГ и 22,1% - у пациентов КГ. Явный СД диагностирован у 12,1% пожилых пациентов и 16,4% - у лиц среднего возраста (табл. 1). Средний уровень САД в ОГ значимо не отличался от значений аналогичного показателя больных КГ.

Таблица 1 - Распространенность факторов риска КБС

Показатели	КГ (n=29)	Основная группа (n=86)	p
Возраст, лет	53,9±3,9	67,8±5,9	<0,001
АГ (n,%)	16 (54,1%)	68 (79,5%)	<0,001
Курение (n,%)	4 (14,1%)	8 (8,9%)	нд
ОХС≥5,2 ммоль/л (n,%)	14(48,27%)	39 (45,3%)	нд
ОХС, ммоль/л	5,18±0,97	5,23±1,01	нд
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,10±0,90	3,23±0,95	нд
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,01±0,30	1,10±0,31	<0,05
ТГ, ммоль/л	2,35±2,06	2,06±1,14	нд
ИА, ед	5,66±2,51	5,2±2,4	нд
Не-ЛПВП-ХС, ммоль/л	4,17±0,98	4,13±0,99	нд
ТГ/ЛПВП, ед	2,47±2,22	2,02±1,35	<0,05
САД, мм рт.ст.	168±22	168±23	нд
ДАД, мм рт.ст.	101±9	99±8	=0,05
ЧСС, уд/мин	78,3±11,6	79,5±12,6	нд

Примечание: СД – сахарный диабет, ОХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ИА – индекс атерогенности, нд – различия между группами недостоверны

Уровень ДАД у пожилых больных был несколько ниже, чем в КГ (99±8 мм рт.ст. и 101±9 мм рт.ст. соответственно, $p=0,05$). Однако распространенность АГ в ОГ была существенно выше, чем у лиц КГ (79,5% и 54,1% соответственно, $p<0,001$). Ожирением страдали 45,3% больных ОГ, причем женщины достоверно чаще мужчин (51,8% и 35,9% соответственно, $p<0,01$) (табл. 2).

Таблица 2 - Частота метаболических нарушений

Показатели	КГ (n=29)	ОГ (n=86)	p
ИМТ, кг/м ²	31,0±4,9	29,7±4,9	<0,05
Ожирение (n,%)	17 (60%)	39 (45,3%)	<0,05
Уровень глюкозы, ммоль/л	5,76±2,56	5,48±2,02	нд
Сахар ≥ 6,1 ммоль/л	6 (22,1%)	18 (21,2%)	нд
СД, %	5 (16,4%)	10 (12,1%)	нд

Примечание: ИМТ – индекс массы тела

В ОГ ожирение выявлялось существенно реже, чем у больных КГ (45,3% против 60% соответственно, $p<0,05$), что подтверждалось более низкими среднегрупповыми значениями ИМТ у первых (29,7±4,9 кг/м² и 31,0±4,9 кг/м² соответственно, $p<0,05$).

Таким образом, для больных ОГ был характерен существенно более высокий уровень ЛПВП-ХС, низкая величина соотношения ТГ/ХС-ЛПВП и выявляемость ожирения, а также высокая встречаемость АГ по сравнению с пациентами среднего возраста.

Эхокардиографические показатели у больных пожилого возраста с коронарной болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью. Обследуемые группы не различались по частоте встречаемости стабильной стенокардии напряжения, степени выраженности СН, частоте ав-блокады. В то же время, в КГ реже диагностировался атеросклеротический кардиосклероз (51,7% против 77,9%, $p<0,01$), выявлялась желудочковая экстрасистолия (27,6% против 47,7%, $p<0,05$), АГ (55,2% против 72,1% в ОГ, $p=0,05$) и, напротив, чаще рубцовые изменения в миокарде (48,3% против 24,4%, $p<0,05$) и наличие ожирения (60% против 5,3%, $p<0,05$).

Таблица 3 - Данные эхокардиографического исследования

Показатели	КГ (n=29)	ОГ (n=86)	p
МЖП, см	0,96±0,11	1,0±0,12	нд
ЗСЛЖ, см	0,94±0,08	1,0±0,1	<0,01
ИММ, г/м ²	112,8±20,3	129,2±37,3	<0,05
КДР, см	5,29±0,48	5,24±0,57	нд
КСР, см	3,67±0,60	3,62±0,61	нд
КДО, мл	141,6±29,1	138,6±30,1	нд
КСО, мл	57,6±20,0	64,1±26,4	нд
УО, мл	75,8±12,4	64,0±10,5	<0,001
ФВ, % (Simpson)	35,1 ±4,1	34,6± 5,1	нд
ЛАДср., мм рт.ст.	32,2±5,1	36,4±4,8	нд

Примечание: нд – различия между группами недостоверны

В ОГ толщина ЗСЛЖ и ИММЛЖ, составив соответственно 1,00±0,10 см и 129,2±37,3 кг/м², оказались значимо выше значений аналогичных показателей больных КГ (0,94±0,08 см и 112,8±20,3 кг/м² соответственно, $p<0,05-0,01$). В то же время в ОГ выявлялись более низкие значения ударного объема (64,0±10,5 мл против 75,8±12,4 мл, $p<0,001$) при более высоких значениях среднего ЛАД (36,4±4,8 мм рт.ст. против 32,2±5,1 мм рт.ст.) (табл. 3).

Частота встречаемости диастолической дисфункции (ДД) в ОГ и КГ была сопоставима (86,2% и 94,2%, $p>0,05$), однако имелись качественные различия в типах выявляемых диастолических нарушений. Встречаемость II типа ДД («псевдонормального») в ОГ оказалась существенно выше (24,4% против 6,9%, $p<0,05$), по частоте I типа ДД группы существенно не различались (75,6% и 93,1% соответственно, $p>0,05$) (табл. 4). ДД в ОГ проявлялась увеличением скорости предсердного пика А (0,776±0,222 м/с против 0,623±0,072 м/с, $p<0,001$), снижением времени изоволюмического расслабления (ВИР) (0,086±0,037 мс против 0,102±0,01 мс, $p<0,01$) и возрастанием времени замедления пика Е (DT) (221±83 мс против 181±48 мс, $p<0,05$).

Таблица 4 - Показатели диастолической функции пациентов

Показатели	КГ (n=29)	ОГ (n=86)	P
ЛП, см	3,44±0,39	3,59±0,36	=0,05
Пик E, м/с	0,476±0,104	0,514±0,192	нд
Пик A, м/с	0,623±0,072	0,776±0,222	<0,01
E/A, ед	0,71±0,17	0,70±0,16	нд
ВИР, мс	0,102±0,01	0,086±0,037	<0,05
DT, мс	181±48	221±83	<0,05
ДД, %	25 (86,2%)	81 (94,2%)	нд
I тип, %	24 (82,8%)	61 (70,9%)	нд
II тип, %	1 (3,4%)	20 (23,3%)	<0,05

Примечание: КГ – контрольная группа; ОГ – основная группа.

Более выраженные признаки ДД ЛЖ в ОГ сочетались с относительным увеличением передне-заднего размера ЛП (3,59±0,36 см против 3,44±0,39 см, $p=0,05$) (табл. 4) и повышением ЛАД (36,4±4,8 мм рт.ст. против 32,2±5,1 мм рт.ст.) (табл. 3).

Итак, структурно-функциональное состояние левых отделов сердца у пожилых пациентов характеризовались более высокими значениями ИММЛЖ, снижением объемных показателей и частой встречаемостью ДД по «псевдонормальному» типу с увеличением размеров ЛП и повышением ЛАД.

Состояние сонных артерий у больных пожилого возраста при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза по данным дуплексного сканирования в ОГ атеросклеротическое поражение СА было выявлено у 41 больного (47,7% случаев) (табл. 5).

Согласно полученным данным, в ОГ толщина комплекса «интимамедиа» (ТКИМ), составив 0,070±0,012 см справа и 0,074±0,012 см слева, значимо не отличалась от значений аналогичного показателя у больных КГ (0,072±0,016 см и 0,075±0,012 см соответственно, $p>0,05$), однако пациенты ОГ характеризовались более высокой скоростью кровотока в систолу, большими значениями систоло-диастолического показателя (SD) и индекса резистивности (RI), что в целом свидетельствовало о более выраженных процессах сосудистого ремоделирования ($p<0,001$). При этом его частота существенно не отличалась от частоты атеросклероза в КГ (55,2%, $p>0,05$). При проведении корреляционного анализа оказалось, что в КГ группе наличие атеросклероза СА ассоциируется с уровнем сахара крови ($\gamma=0,36$; $p<0,05$) и ХС-ЛПНП ($\gamma=0,40$; $p<0,01$). В КГ ТКИМ зависела от возраста ($\gamma=0,51$; $p<0,001$) и уровня ДАД ($\gamma=0,38$; $p<0,05$).

Корреляций степени стеноза и множественности поражения сосудистого русла с возрастом, метаболическими показателями и уровнем АД в КГ нами выявлено не было.

Таблица 5 - Данные дуплексного сканирования сонных артерий

Показатель		КГ (n=29)	ОГ (n=86)	p
Атеросклероз сонных артерий	АС +	16 (55,2%)	41 (47,7%)	нд
	АС -	13 (44,8%)	45 (52,3%)	нд
ТКИМd, см		0,072±0,016	0,070±0,012	нд
Dd, см		0,68±0,10	0,71±0,08	нд
Vsis, м/с		0,55±0,07	0,60±0,16	нд
Vdias, м/с		0,17±0,03	0,16±0,03	нд
SDd, ед		3,17±0,60	4,01±1,23	<0,001
RIId, ед		0,67±0,05	0,75±0,06	<0,001
ТКИМs, см		0,075±0,012	0,074±0,012	нд
Ds, см		0,69±0,11	0,68±0,12	нд
Vsis, м/с		0,51±0,08	0,63±0,17	<0,001
Vdias, м/с		0,17±0,04	0,16±0,03	нд
SDs, ед		3,03±0,54	4,26±1,84	<0,001
RIs, ед		0,66±0,07	0,74±0,08	<0,001

Примечание: D – диаметр артерии; Vsis – скорость кровотока в систолу; Vdias – скорость кровотока в диастолу; d – справа; s – слева

Таким образом, нами не выявлено различий в частоте и выраженности атеросклеротического поражения СА между больными ОГ и КГ, однако у последних отмечались более выраженные изменения дистального сосудистого русла, о чем свидетельствовало возрастание линейных скоростей кровотока, SD и RI. Кроме этого, нами было показано, что у пациентов КГ развитие атеросклероза СА в большей степени ассоциировалось с возрастанием ХС-ЛПНП, а у больных ОГ – со снижением ХС-ЛПВП.

Эндотелиальная функция у больных пожилого возраста с коронарной болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью. Результаты исследования ЭФ показали, что в исходном состоянии группы пациентов существенно не различались друг с другом по диаметру плечевой артерии, объемной скорости кровотока и SD ($p>0,05$) (табл.6). Однако в ОГ регистрировалась достоверно более низкая линейная скорость кровотока на предплечье ($0,64\pm0,14$ м/с против $0,8\pm0,16$ м/с соответственно, $p<0,01$) и более высокий RI ($0,91\pm0,07$ ед против $0,85\pm0,04$ ед соответственно, $p<0,01$), что свидетельствовало о существенных нарушениях периферического кровотока у первых.

Анализ данных пробы с РГ в ОГ выявил выраженные признаки ЭД. Величина поток-зависимой дилатации составила $4,7\pm3,1\%$, что было достоверно меньше по сравнению с КГ ($7,1\pm4,0\%$, $p<0,01$). При качественном анализе данных пробы с РГ оказалось, что только у 7 пациентов из ОГ (8,1% случаев) регистрировалась адекватная реакция сосудистого эндотелия (т.е. прирост диаметра плечевой артерии составлял 10% и более). У 68 больных реакция сосу-

дистого эндотелия оказалась снижена (прирост менее 10%) и ещё у 11 больных наблюдалась парадоксальная реакция на РГ, что проявлялось спазмом плечевой артерии. Таким образом, признаки ЭД регистрировались чаще в ОГ, чем в КГ (91,9% и 72,4%, соответственно), хотя различия были незначимыми.

Таблица 6 - Показатели эндотелиальной функции

Показатели	КГ (n=29)	ОГ (n=86)	P
D _{ИСХ} , см	0,42±0,05	0,43±0,06	нд
D _{РГ} , см	0,45±0,05	0,45±0,07	нд
ЭЗВД, %	7,1±4,0	4,7±3,1	<0,01
ЭНВД, %	15,8±6,1	13,2±3,6	<0,01
V _{ИСХ} , м/с	0,8±0,16	0,64±0,14	<0,01
V _{РГ} , м/с	1,4±0,38	1,28±0,35	нд
Q _{ИСХ} , м ³ /с	8,41±3,12	8,66±3,14	нд
Q _{РГ} , м ³ /с	21,9±10,1	22,3±8,9	нд
RI _{ИСХ} , ед	0,85±0,04	0,91±0,07	<0,01
RI _{РГ} , ед	0,62±0,07	0,70±0,11	<0,05
S/D _{ИСХ} , ед	6,3±1,8	6,7±2,1	нд
S/D _{РГ} , ед	2,5±0,6	2,9±0,8	<0,01

Примечание: V – пиковая систолическая скорость кровотока; Q – объемная скорость кровотока; исх – исходные показатели, РГ – показатели после пробы с реактивной гиперемией; р – достоверность различий между группами, нд – различия между группами недостоверны; * – достоверность различий внутри групп до и после пробы с реактивной гиперемией: * – p<0,01; ** – p<0,001

Таким образом, у 91,9% больных КБС пожилого при развитии ХСН выявляются признаки ЭД с угнетением вазодилатации не только на РГ, но и на эндотелий-независимые факторы (прием НТГ), свидетельствуя о развитии выраженных морфологических изменений сосудов и повышении ригидности артериального русла у данной категории пациентов.

Жесткость магистральных артерий при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза у лиц пожилого возраста. Средние значения индекса жесткости крупных артерий (SI) среди пожилых больных с ХСН ишемической этиологии составили в среднем 14,3±2,4 м/сек, что было существенно выше по сравнению с КГ (6,80±5,42 м/с, p<0,05), также как и аугментационный индекс (42,3±5,5% против -1,6±6,4%, p<0,001). В то же время в ОГ индекс отражения (RI), оказался значимо ниже (36,8±14,1% против 63,8±24,4% соответственно, p<0,001), что свидетельствовало о более высоком тоне артерий периферического русла.

Итак, согласно нашим данным пациенты пожилого возраста характеризовались повышенной жесткостью магистральных артерий, что сопровождалось ростом индекса аугментации. В тоже время более низкие значения центрально-

го САД у пожилых больных, по-видимому, связаны с более выраженным снижением пропульсивной способности ЛЖ в этой группе пациентов.

Состояние цитокинового обмена у больных пожилого возраста с коронарной болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью. При анализе распределения показателей концентрации ФНО- α в ОГ средний уровень данного цитокина составил $6,58 \pm 0,72$ пг/мл и был значимо ниже в сравнении с КГ ($8,48 \pm 1,47$ пг/мл, $p < 0,001$). Несмотря на общее относительное снижение ФНО- α и ИЛ-10 в ОГ про/противовоспалительного баланса более выражен в КГ, что подтверждает более выраженное усиление субклинического воспаления (табл.7).

Нами была обнаружена корреляционная связь ФНО- α с возрастом ($r = -0,17$; $p < 0,05$), с ОХС ($r = 0,24$; $p < 0,001$), уровнем ЛПНП ($r = 0,18$; $p < 0,025$) и ФВЛЖ ($r = -0,29$; $p < 0,01$), а в отношении ИЛ-10 нами была выявлена взаимосвязь концентрации данного цитокина с САД ($r = -0,24$; $p < 0,05$), ЦСА ($r = 0,22$; $p < 0,05$), ФВЛЖ ($r = 0,24$; $p < 0,05$). Соотношение про- / противовоспалительного баланса (ФНО- α /ИЛ-10) значимо коррелировало с ОХС ($r = 0,29$; $p < 0,001$), ЛПНП ($r = 0,28$; $p < 0,01$), SPA ($r = 0,23$; $p < 0,05$).

Таблица 7 - Показатели цитокинового обмена при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза в пожилом возрасте.

Показатель	ГК (n=29)	Основная группа (n=86)	p
ФНО- α	$8,48 \pm 1,47$	$6,58 \pm 0,72$	$< 0,001$
ИЛ-10	$15,0 \pm 3,5$	$9,54 \pm 1,32$	$< 0,01$
ФНО- α / ИЛ-10	$0,62 \pm 0,09$	$0,70 \pm 0,11$	$< 0,001$

Таким образом, в ОГ характерно снижение как ФНО- α , так и ИЛ-10, а также сдвиг про/противовоспалительного баланса в сторону усиления субклинического воспаления.

В четвертой главе описаны кардио-и вазопротективная эффективность бета-адреноблокатора бисопролола при лечении пациентов пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза.

Исследование состояло из периода скрининга, подбора оптимальной дозы бисопролола («Конкор», фармкомпания «Такеда») и периода динамического наблюдения. В исследование вошли 30 пациентов в возрасте старше 60 лет. Следует отметить, что на момент включения в исследование пациенты по тем или иным причинам более 4 недель не получали бета-адреноблокаторы. В качестве основной терапии пациенты в течение 24 недель получали бисопролол с начальной дозой 1,25 мг/сут однократно, которая титровалась индивидуально до достижения ЧСС не менее 70 уд/мин или снижения уровня АД менее 110/60 мм рт.ст. или до максимальной дозы препарата 5 мг/сут (учитывая переносимость пожилых пациентов). Средняя доза препарата составила 3,2 мг/сут. Общеклинический осмотр проводился через 1, 2, 3 и 6 месяцев. Исходно и после 24-недельного лечения проводились общеклинический осмотр, лабораторно-

инструментальные обследования. В выборке несколько преобладали женщины (53,3%); 26 (86,7%) пациентов имели стабильную стенокардию напряжения, 21 (70%) – атеросклеротический и 9 (30%) – постинфарктный кардиосклероз. Большинство пациентов имели ФК II СН (70%), ЖЭС регистрировалась у 15 (50%) пациентов, 2 больных (6,7%) имели АВ-блокаду 1-ой степени. АГ выявлена у 24 (80%) больных, СД – у 2 (6,7%) пациентов, курили 7 человек (23,3%). При оценке лекарственной терапии оказалось, что 28 (93,3%) больных получали ингибиторы АПФ, 25 (83,3%) – диуретики, 8 (26,7%) – верошпирон, 27 (90%) – АСК и 4 (13,3%) – статины.

Из 30 пациентов 6-ти месячное исследование завершили 28 больных. Медиана наблюдения составила 6,5 месяца. Из исследования по различным причинам выбыли 2 (6,7%) пациента, полнота наблюдения составила 93,3%. Ухудшения ФК ХСН ни у одного больного за период наблюдения нами зарегистрировано не было. Улучшение ФК ХСН сопровождалось улучшением толерантности к физическим нагрузкам, средняя пройденная дистанция за 6 минут составляла 326 ± 42 м, через 3 мес терапии – 358 ± 54 м ($p < 0,01$), а в конце наблюдения – 382 ± 45 м ($p < 0,001$). Уже к концу 1-го месяца лечения при приеме бисопролола отмечался выраженный брадикардитический эффект, что проявлялось снижением ЧСС на 12% от исходных величин, ко 2-му месяцу – на 19%, к концу наблюдения – на 26%. При этом с увеличением дозы бисопролола наблюдалось усиление его брадикардитического эффекта ($r = 0,58$, $p < 0,01$). При приеме препарата отмечался достаточный гипотензивный эффект, который, однако, развивался медленнее, чем брадикардитический. Так, к концу 1-го месяца лечения отмечалось снижение САД только на 4%, а ДАД – на 9%. К концу срока наблюдения систолическое АД снизилось на 21%, диастолическое АД – на 20% ($p < 0,001$). При этом также выявлялся дозозависимый эффект в отношении гипотензивного действия бисопролола: уровень корреляционной согласованности с САД составил 0,46 ($p < 0,01$), с ДАД – 0,44 ($p < 0,01$).

Итак, прием препарата сопровождался выраженным дозозависимым брадикардитическим и гипотензивным действием, причем его влияние на уровень АД развивалось медленнее, но стабильно удерживалось на протяжении всего срока наблюдения.

Влияние терапии бисопрололом на структурно-функциональное состояние левых отделов сердца. Препарат оказывает благоприятное влияние на внутрисердечную гемодинамику, уменьшая объемные показатели ЛЖ и увеличивая ФВ. В процессе лечения отмечалось снижение КДО со $134,2 \pm 38,8$ мл до $121,2 \pm 26,7$ мл ($p < 0,05$) и возрастание ФВ ЛЖ с $34,2 \pm 3,2\%$ до $38,8 \pm 4,2\%$ ($p < 0,05$) без существенной динамики КСО и УО ($p > 0,05$). Отмечена тенденция к редукции среднего ЛАД с $36,4 \pm 4,8$ мм рт.ст. до $32,6 \pm 4,5$ мм рт.ст. ($p > 0,05$). Выявлено уменьшение толщины МЖП до $0,98 \pm 0,08$ см, а также регресс ИММЛЖ со $132,3 \pm 31,2$ г/м² до $124,5 \pm 24,1$ г/м² ($p < 0,05$). До начала лечения бисопрололом

признаки ДД регистрировались у 80% пациентов. При этом у всех больных выявлялся чаще I тип ДД. Применение бисопролола сопровождалось увеличением пика Е и снижением пика А трансмитрального потока и, соответственно, возрастание соотношения Е/А с $0,72 \pm 0,14$ ед до $0,86 \pm 0,21$ ед ($p < 0,01$). Одновременно регистрировалось уменьшение ВИР с $0,098 \pm 0,032$ с до $0,085 \pm 0,029$ с ($p < 0,05$), что также свидетельствовало об улучшении податливости миокарда ЛЖ.

Итак, 24-недельное лечение бисопрололом пожилых пациентов с ХСН оказывало благоприятное влияние на внутрисердечную гемодинамику, уменьшая объемные показатели ЛЖ, увеличивая ФВ и улучшая функцию расслабления ЛЖ.

Влияние терапии бисопрололом на структурно-функциональное состояние магистральных артерий: 24-недельная терапия бисопрололом не оказала существенного влияния на ТКИМ и выраженность атеросклеротического поражения сонных артерий. Также нами не было выявлено существенной динамики числа пациентов с атеросклерозом каротидных артерий (53,5% против 53,3% до лечения, $p > 0,05$) и выраженности их атеросклеротического поражения ($1,30 \pm 0,54$ балла против $1,35 \pm 0,65$ балла до лечения, $p > 0,05$).

До лечения бисопрололом при проведении пробы с РГ диаметр плечевой артерии увеличивался с 4,3 мм до 4,5 мм после снятия манжеты. Величина ЭЗВД составляла $4,9 \pm 3,5\%$ (диапазон колебаний 0,7-12,1%). При этом у большинства пациентов (в 76,7% случаев) величина вазодилатации на пробу с РГ составляла менее 10%, т.е. имелись признаки ДЭ. К концу 6-го месяца терапии величина поток-зависимой дилатации у пациентов с ХСН составила в среднем $7,1 \pm 3,9\%$ (диапазон 3,4-14,8%), т.е. увеличилась на 2,2%. Существенно возросло число пациентов, у которых ЭЗВД при пробе с РГ оказалась выше 10%, т.е. произошла нормализация функции эндотелия. Т.е., 24-недельная терапия бисопрололом привела к существенному улучшению структурно-функционального состояния у пожилых больных с ХСН ишемической этиологии, что проявлялось возрастанием ЭЗВД и тенденцией к снижению ТКИМ.

Динамика артериальной жесткости и показателей центральной гемодинамики в процессе лечения бисопрололом у пожилых больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. При изучении влияния бисопролола на артериальную жесткость и показатели центральной гемодинамики (индекс аугментации и величину центрального артериального давления) показало, что к концу 6-го месяца терапии индекс жесткости (SI) снизился на 16% и составил $7,21 \pm 1,98$ м/с ($p < 0,01$). В процессе лечения бисопрололом была выявлена существенная редукция центрального САД с $141,5 \pm 18,6$ мм рт.ст. до $130,2 \pm 11,8$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), однако отмечалось существенное удлинение систолы желудочков с 277 ± 24 мс до 312 ± 34 мс ($p < 0,01$), что привело к возрастанию индекса отражения (Alx) с $17,6 \pm 13,7\%$ до $22,4 \pm 9,8\%$ ($p < 0,05$). В том, что именно удлинение систолы желудочков способствовало росту Alx, свидетельствовал факт того, что нормализованный к ЧСС

в 75 уд/мин (Alp75%) данный показатель не претерпел существенной динамики в процессе лечения бисопрололом ($12,5 \pm 10,1\%$ против $14,6 \pm 11,3\%$ до лечения, $p > 0,05$).

Таким образом, 24-недельная терапия бисопрололом привела к существенному снижению артериальной жесткости и редукции центрального аортального давления на фоне некоторого роста амплитуды отраженной волны за счет брадикардического эффекта препарата.

Состояние цитокинового обмена у больных пожилого возраста с коронарной болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью. 24-недельная терапия бисопрололом привела к снижению выраженности уровня ФНО- α и баланса про/противовоспалительных цитокинов (выраженности субклинического воспаления). Однако отсутствовала значимая динамика со стороны ИЛ-10, что свидетельствовало об истощенном состоянии иммунной системы пожилых пациентов с ХСН ишемического генеза.

Таблица 8 - Влияние терапии бисопрололом на цитокиновый статус у больных пожилого возраста

показатель	до	после	p
ФНО- α	$6,38 \pm 0,52$	$4,30 \pm 0,44$	$p < 0,001$
ИЛ-10	$9,42 \pm 1,12$	$9,68 \pm 1,30$	$p = 0,41$
ФНО- α / ИЛ-10	$0,67 \pm 0,12$	$0,44 \pm 0,07$	$p < 0,001$

Таким образом среднесрочная терапия бисопрололом ХСН ишемического генеза у лиц пожилого возраста со снижением ФНО- α и про-/противовоспалительного баланса ФНО- α /ИЛ-1 продемонстрировала противовоспалительные возможности препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У пожилых пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического происхождения с низкой фракцией выброса выявлялись более высокие значения индекса массы миокарда левого желудочка, снижение конечного диастолического объема, ударного объема и большая частота встречаемости диастолической дисфункции по «псевдонормальному» типу с увеличением размеров левого предсердия и повышением легочного артериального давления.
2. У больных пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса значимо чаще выявлялись признаки эндотелиальной дисфункции с повышением жесткости магистральных артерий и ростом индекса аугментации на фоне более низких значений центрального систолического артериального давления.
3. При хронической сердечной недостаточности ишемического генеза со сниженной фракцией выброса у лиц пожилого возраста увеличение фактора некроза опухоли-альфа значимо негативно коррелировало с инотропизмом левого желудочка и положительно - с жесткостью артериального русла.

4. Среднесрочная терапия хронической сердечной недостаточности бисопрололом у пожилых пациентов сопровождалась повышением толерантности к физическим нагрузкам, увеличением фракции выброса с улучшением диастолической функции левого желудочка на фоне положительного вазопротективного эффекта при значимом снижении центрального систолического артериального давления.

5. Применение бисопролола в течение 24 недель у больных пожилого возраста приводит к значимому снижению уровня фактора некроза опухоли-альфа и величины баланса про-/противовоспалительных цитокинов, что свидетельствует о наличии противовоспалительного эффекта препарата у данной категории больных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза со сниженной фракцией выброса, высокой артериальной жесткостью, повышенным центральным систолическим артериальным давлением целесообразно назначение бета-адреноблокатора бисопролола в виду отсутствия его негативного влияния на параметры центральной гемодинамики.

2. При высоком уровне ФНО-а у больных пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса ишемического происхождения рациональным будет применение бета-адреноблокатора бисопролола.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. **Цой Л.Г.** Структурно-функциональные изменения сосудов при хронической сердечной недостаточности (обзор) [Текст] / Л.Г. Цой. - Вестник КРСУ, Т.16, №7, 2016, С. 116-118. <https://elibrary.ru/item.asp?id=26739674>
2. **Цой Л.Г.** Особенности течения хронической сердечной недостаточности у лиц пожилого возраста [Текст] / Л.Г. Цой, И.С. Сабиров. – Вестник КРСУ, 2017, Т. 17, №3, С. 72-75. <https://elibrary.ru/item.asp?id=29114312>
3. **Цой Л.Г.** Цитокины и хроническая сердечная недостаточность [Текст] / Л.Г. Цой. - Вестник КРСУ, 2017, Т. 17, №7, С. 72-75. <https://elibrary.ru/item.asp?id=29816659>
4. Ассоциация цитокинов с гемодинамическими факторами у лиц с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [Текст] / [Л.Г. Цой, Т.Б. Залова, Н.С. Сатиева, и др.]. - Вестник КРСУ, 2017, Т. 17, №7, С. 76-79. <https://elibrary.ru/item.asp?id=29816660>
5. Predictors of left ventricular hypertrophy development in patients with essential hypertension: role of pro and anti-inflammatory cytokines [Text] / [L.G. Tsoi, A.G. Polupanov, I.S. Sabirov, et al.] // Heart, Vessels and Transplantation. -2018. - Vol. 2, № 4. - P. 97-105. <https://elibrary.ru/item.asp?id=36485689>

6. **Цой Л.Г.** Жесткость магистральных артерий у больных пожилого с ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью [Текст] / Т.Б. Залова, **Л.Г. Цой**, Ф.Т. Рысмазова. - Вестник Ошского государственного университета, 2018, № 2, С. 70-73. <https://elibrary.ru/item.asp?id=35246566>
7. **Цой Л.Г.** Состояние эндотелиальной функции у больных ишемической болезнью сердца пожилого возраста, осложненной хронической сердечной недостаточностью [Текст] / Т.Б. Залова, **Л.Г. Цой**, Ф.Т. Рысмазова. Вестник Ошского государственного университета, 2018, № 1, С. 51-54. <https://elibrary.ru/item.asp?id=32795560>
8. Повышение активности симпатической нервной системы при хронической сердечной недостаточности у больных пожилого возраста [Текст]. / **Л.Г. Цой**, Д.И. Назиров, Г. Мирзалиева, И.С. Сабилов.]. - Вестник КРСУ, 2018, Т. 18, №6, С. 102-104. <https://elibrary.ru/item.asp?id=35563737>
9. **Tsoi L.G.** Structural and functional state of the carotid arteries in chronic heart failure in the elderly [Text] / L.G. Tsoi. - The scientific heritage. Budapest, Hungary. – 2020. - Vol. 1 (53). – P. 26-29. <https://elibrary.ru/item.asp?id=44161068>
10. **Tsoi L.G.** Changes in indicators of central hemodynamics and arterial stiffness during treatment with a beta-blocker bisoprolol in systolic form of chronic heart failure of ischemic genesis in the elderly [Text] / L.G. Tsoi. - The scientific heritage. Budapest, Hungary. – 2020. - Vol. 1 (53). – P. 30-33. <https://elibrary.ru/item.asp?id=44161069>
11. Влияние бета-адреноблокатора бисопролола на вариабельность сердечного ритма при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза со сниженной фракцией выброса у больных пожилого возраста [Text] / **L.G.Tsoi**. - The scientific heritage. Budapest, Hungary. – 2020. - Vol. 2 (54). – P. 48-53. <https://elibrary.ru/item.asp?id=44266405>
12. **Цой Л.Г.** Состояние эндотелиальной функции у больных ишемической болезнью сердца пожилого возраста, осложненной хронической сердечной недостаточностью в процессе лечения бета-блокатором бисопрололом [Текст] / Л.Г. Цой. - Вестник КРСУ. - 2021, Т. 1, №1, С. 72-75. <https://elibrary.ru/item.asp?id=44838924>

РЕЗЮМЕСИ

Цой Лариса Григорьевнанын 14.01.05. – кардиология адистиги боюнча медицина илимдеринин кандидаты окумуштуулук даражасын алуу үчүн «Ишемиялык этиологиядагы өнөкөт жүрөк кемтиги менен жабыркаган, кан серпүү фракциясы төмөн улгайган адамдарда бета-блокатор бисопрололдун кардио-вазопротектордук таасирин орто мөөнөттүү байкоо боюнча аныкталган клиникалык-функционалдык өзгөчөлүктөр жана цитокиндик абал» деген темада диссертациясы.

Ачкыч сөздөр: өнөкөт жүрөк кемтиги, улгайган курак, цитокиндик статусу, бисопролол.

Изилдөө объекти: 40 жаштан 75 жашка чейинки ЖКО жана ӨЖК менен жабыркаган, кан серпүү фракциясы 40%дан төмөн болгон 115 бейтап (орточо курак $69,5 \pm 6,0$ жаш), анын ичинде 54 эркек жана 61 аял.

Изилдөө предмети: ӨЖК менен жабыркаган, кан серпүү фракциясы төмөн улгайган адамдарда бисопрололдун кардио-вазопротектордук таасирин орто мөөнөттүү байкоо боюнча аныкталган клиникалык-функционалдык өзгөчөлүктөр жана цитокиндик абал.

Изилдөөнүн максаты: Ишемиялык этиологиядагы ӨЖК менен жабыркаган, кан серпүү фракциясы төмөн улгайган адамдарда бета-блокатор бисопрололдун кардио-вазопротектордук таасирин орто мөөнөттүү байкоо боюнча аныкталган клиникалык-функционалдык өзгөчөлүктөрдү жана цитокиндик абалды изилдөө.

Изилдөөнүн методдору: жалпы клиникалык (клиникалык-функционалдык өзгөчөлүктөр жана цитокиндик абал) статикалык.

Алынган жыйынтыктар жана алардын жаңылыгы:

Алгачкы жолу улгайган курактагы адамдардын кан тамыр нугунун абалын, борбордук гемодинамиканын жана цитокиндик абалдын параметрлерин эске алып ӨЖК салыштырмалуу комплекстүү клиникалык-функционалдык мүнөздөмөсү берилди. 24 жума бою кан серпүү фракциясы төмөн болгон ӨЖК бар улгайган бейтаптарды бисопролол менен орто мөөнөттүү дарылоо кан агымына багыныңкы вазодилатациянын жана кан тамырлар бетинин чоюлчаакчымыр касиеттеринин артышы менен коштолгону, сезгенүүгө каршы таасир эткени, мунун ФНО- α жана про / сезгенүүгө каршы цитокиндер балансынын көрсөткүчүнүн деңгээлинин төмөндөшү күбөлөндүрүп турганын аныкталды.

Колдонуу боюнча сунуштамалар: изилдөөнүн жыйынтыктарын амбулатордук-поликлиникалык мекемелердин практикаларына, жогорку курстагы студенттерди, клиникалык ординаторлорду даярдоо программаларына жана «Жүрөк кемтиги» темасында дарыгерлерди дипломдон кийинки даярдоо циклдери киргизүү сунушталат.

Колдонуу тармагы: кардиология, ички оорулар.

РЕЗЮМЕ

Диссертация Цой Ларисы Григорьевны на тему: «Клинико-функциональные особенности и цитокиновый статус при хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса ишемического Генеза у лиц пожилого возраста с оценкой кардио- и вазопротективной эффективности бета-адреноблокатора бисопролола» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 - кардиология.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, пожилой возраст, цитокиновый статус, бисопролол.

Объект исследования: 115 пациентов с КБС и ХСН с фракцией выброса менее 40% в возрасте от 40 до 75 лет (средний возраст $69,5 \pm 6,0$ лет), в том числе 54 мужчин и 61 женщин.

Предмет исследования: Клинико-функциональные особенности и цитокиновый статус при хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса ишемического генеза у лиц пожилого возраста с оценкой кардио- и вазопротективной эффективности бета-адреноблокатора бисопролола.

Цель исследования: Изучить клинико-функциональные особенности и цитокиновый статус при хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса ишемического генеза у лиц пожилого возраста с оценкой кардио- и вазопротективной эффективности бета-адреноблокатора бисопролола.

Методы исследования: общеклинические (клинико-функциональные особенности и цитокиновый статус), статические.

Полученные результаты и их новизна:

Впервые дана комплексная сравнительная клинико-функциональная характеристика хронической сердечной недостаточности ишемического генеза с учетом состояния сосудистого русла, параметров центральной гемодинамики и цитокинового статуса у лиц пожилого возраста. Установлено, что среднесрочная терапия бисопрололом в течение 24 недель у пожилых пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса сопровождается улучшением поток-зависимой вазодилатации и упруго-эластических свойств сосудистой стенки с снижением центрального систолического артериального давления, оказывает противовоспалительный эффект, о чем свидетельствует снижение уровня ФНО- α и величины баланса про-/противовоспалительных цитокинов.

Рекомендации по использованию: Результаты исследования рекомендуются внедрить в практику амбулаторно-поликлинических учреждений, в программы подготовки студентов старших курсов, клинических ординаторов и циклы постдипломной подготовки врачей теме «Сердечная недостаточность».

Область применения: кардиология, внутренние болезни.

RESUME

The thesis of Tsoy Larisa Grigorievna on the theme: “Clinical-Functional Peculiarities and Cytokine Status at Chronic Cardiac Failure with Reduced Ejection Fraction of Ischemic Genesis in Elderly People with Appraisal of Cardio-Vasoprotective Effectiveness of Bisoprolol Beta-Adrenergic Blocking Agent” for the Doctorate Degree in Medicine by specialty 14.01.05 – Cardiology.

Key words: chronic cardiac failure, elderly age, cytokine status, bisoprolol.

Object of research: 115 patients with Coronary Heart Disease (CHD) and Chronic Cardiac Failure (CHF) with the ejection fraction of less than 40% in 40-75 aged patients (the average age 69.5 ± 6.0), including 54 males and 61 females.

Subject of research: Clinical-functional peculiarities and cytokine status at chronic cardiac failure with reduced ejection fraction of ischemic genesis in elderly people with appraisal of cardio-vasoprotective effectiveness of bisoprolol beta-adrenergic blocking agent.

Goal of research: To study clinical-functional peculiarities and cytokine status at chronic cardiac failure with reduced ejection fraction of ischemic genesis in elderly people with appraisal of cardio-vasoprotective effectiveness of bisoprolol beta-adrenergic blocking agent.

Research methods: general clinical (clinical-functional peculiarities and cytokine status), static.

Obtained results and their novelty:

Complex comparative clinical-functional characteristics of chronic cardiac failure of ischemic genesis was given for the first time, taking into account a condition of vascular stream, parameters of central hemodynamics and a cytokine status in elderly people. It was defined that a mid-term bisoprolol therapy within 24 weeks of elderly patients with a chronic cardiac failure with a reduced ejection fraction is accompanied by an improved flow-sensitive vasodilatation and resiliently-elastic properties of a vascular wall with a reduction of central systolic arterial pressure, makes an anti-inflammatory effect, as evidenced by a reduced TNF- α level and a value of pro-inflammatory/anti-inflammatory cytokines' balance.

Recommendations on utilization: It is recommended to introduce research results into the practice of outpatient-polyclinic institutions, into training programs for students of senior courses, resident physicians and cycles for post-graduate training programs for physicians on the theme: “Cardiac Failure”.

Application scope: cardiology, internal diseases.

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ - артериальная гипертензия
АД - артериальное давление
АС - атеросклероз
АО - абдоминальное ожирение
ВИР - время изоволюмического расслабления
ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения
ГХС - гиперхолестеринемия
ДАД - диастолическое артериальное давление
ДД - диастолическая дисфункция
ДЭ – дисфункция эндотелия
ЕОК/ЕОАГ - Европейское общество кардиологов/Европейское общество по артериальной гипертензии
ЗСЛЖ - задняя стенка левого желудочка
ИА - индекс аугментации
ИЛ-10 - интерлейкин-10
ИМ - инфаркт миокарда
ИММ - индекс массы миокарда
ИМТ - индекс массы тела
КБС - коронарная болезнь сердца
КГ - контрольная группа
КДО - конечно-диастолический объем
КДР - конечно-диастолический размер
КИМ - комплекс интима-медиа
КСО - конечно-систолический объем
КСР - конечно-систолический размер
ЛЖ - левый желудочек
ЛП - левое предсердие
МЖП - межжелудочковая перегородка
МИ - мозговой инсульт
ММ - масса миокарда
МОАГ - международное общество артериальной гипертензии
МРТ - магнитно-резонансная томография
ОГ - основная группа
ОПСС - общее периферическое сосудистое сопротивление
ОСА - общая сонная артерия
ОТ - объем талии
ОХ - общий холестерин
ПАД - пульсовое артериальное давление
СА - сонные артерии
САД - систолическое артериальное давление
СД - сахарный диабет
СН - сердечная недостаточность

СРПВ – скорость распространения пульсовой волны
 СРПВкф - каротидно-фemorальная скорость распространения пульсовой волны
 СРПВпл - плече-лодыжечная скорость распространения пульсовой волны
 ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания
 ССО - сердечно-сосудистые осложнения
 ССС - сердечно-сосудистая система
 ТГ - триглицериды
 ТКИМ - толщина комплекса интима-медиа
 ФВ - фракция выброса
 ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа
 ХС-ЛПНП - холестерин липопротеидов низкой плотности
 ХС-ЛПВП - холестерин липопротеида высокой плотности
 цАД - центральное аортальное давление
 цПАД - центральное пульсовое аортальное давление
 цСАД - центральное систолическое аортальное давление
 ЧСС - частота сердечных сокращений
 ЭГ - эссенциальная гипертензия
 ЭД - эндотелиальная дисфункция
 ЭЗВД - эндотелийзависимая вазодилатация
 ЭКГ - электрокардиограмма
 ЭНВД - эндотелийнезависимая вазодилатация
 ЭФ - эндотелиальная функция
 ЭхоКГ - эхокардиография
 AIx - индекс аугментации
 AIx75 - индекс аугментации, нормализованный к ЧСС=75 уд/мин
 САVI - сердечно-лодыжечный сосудистый индекс
 DT - время замедления раннего диастолического наполнения
 E/A - соотношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения желудочков
 ED – продолжительность систолы
 RI - индекс отражения
 SI - индекс жесткости
 Spa - центральное аортальное давление
 Vs - пиковая систолическая скорость кровотока
 Vd - конечно-диастолическая скорость кровотока