

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО**

КАТЕРЕНЧУК ОЛЕКСАНДР ІВАНОВИЧ

УДК 616.12-008.615-036.17:616.8

**ДІАГНОСТИЧНЕ І ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ВЕГЕТАТИВНОЇ
ТА ПСИХОСОМАТИЧНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ЯК ФАКТОРІВ
ПРОГРЕСУВАННЯ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ З
ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ТА ШЛЯХИ ЇХ КОРЕКЦІЇ**

14.01.11 – кардіологія

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Львів - 2016

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано у ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України (м. Полтава).

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Ждан Вячеслав Миколайович,
ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України, завідувач кафедри сімейної медицини і терапії

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Швед Микола Іванович,
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», завідувач кафедри невідкладної та екстреної медичної допомоги

доктор медичних наук, професор
Ташук Віктор Корнійович,
ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України, завідувач кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини

Захист дисертації відбудеться 28 грудня 2016 р. о 12 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.35.600.05 у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України за адресою: 79000, м. Львів, вул. Січових Стрільців, 6.

Автореферат розісланий «___» _____ 2016 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

Г.В. Світлик

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. У нинішній час серцева недостатність (СН) є важливою проблемою в епідеміологічному, медичному, фінансово-економічному та соціальному аспектах життя суспільства (Воронков Л.Г., 2012, Коваленко В.М, Корнацький В.М., 2015, Ziaeiian B., 2016). За даними популяційних досліджень поширеність діагностованої СН на теренах Європи становить 1-2%, істотно підвищуючись з віком (Mosterd A., Hoes AW., 2007; Guha K., 2013). Серед учасників Фремінгемського дослідження асимптомна дисфункція серця (СН стадії А-В за класифікацією АСС/АНА) діагностована у 60% учасників (Naug M, 2016).

Етіологічними чинниками зазвичай виступає поєднання низки факторів, однак основною причиною СН (50-65% випадків) незмінно залишається ішемічна хвороба серця (ІХС). Не зважаючи на суттєві успіхи в розробці новітніх стратегій лікування СН та повсюдне їх впровадження в клінічну практику протягом останнього десятиліття, у цілому не досягнуто істотного подовження тривалості та покращення якості життя, зменшення частоти госпіталізацій та скорочення фінансових витрат (Воронков Л.Г., 2014; Ташук В.К., 2014). Кожен четвертий пацієнт з СН помирає протягом першого року від моменту встановлення діагнозу, кожен другий - протягом п'яти років (Gerber Y., 2015). Згідно результатів, отриманих в європейському дослідженні ESC-HF Pilot Study, показники госпіталізації за період 12 місяців для госпіталізованих та амбулаторних пацієнтів з СН становлять 44% та 32%, а показники 12-місячної смертності – 17% та 7%, відповідно (Maggioni A.P., 2013). За період з 2000 по 2010 рік показники госпіталізації, обумовлені серцево-судинними ускладненнями, серед пацієнтів з СН не змінились, з несерцево-судинних подій – навіть зросли (Gerber Y., 2015).

Організація допомоги хворим з СН потребує значних фінансових витрат, що в розвинутих країнах становлять близько 2% від загальних видатків на медицину та обумовлені, перш за все, потребою в стаціонарному лікуванні.

Перспективним напрямком наукових досліджень, спрямованим на вирішення проблеми надання допомоги пацієнтам з СН, є ретельна і зважена оцінка модифікованих факторів прогресування вказаного стану з метою розробки ефективних профілактично-лікувальних заходів та їх впровадження на всіх етапах серцево-судинного континууму (Дзяк Г.В., 2010, Echouffo-Tcheugui J.B., 2015).

Результати новітніх досліджень у сфері базових наук вказують на важливу роль вегетативної та психосоматичної дисфункції (зокрема, депресивних та тривожних порушень) не лише як маркерів тяжкості СН та коморбідних станів, але й незалежних факторів прогресування даного синдрому, що обумовлено наявністю спільних патофізіологічних (гемоциркулярних, нейрогуморальних, імунзапальних, цитотоксичних) механізмів розвитку. Морфофункціональні порушення в структурах центральної нервової системи

(ЦНС) (лімбіко-ретикулярний комплекс, продовгуватий мозок, префронтальна зона кори) є патофізіологічною основою формування причинно-наслідкового поєднання вегетативних та психосоматичних дисфункцій з власне прогресуванням ІХС та СН (Напресенко О.К., 2013, Мацкевич С.А., 2015; Leenen F.H., 2007, Grippo A.J., 2009).

Деадаптивні розлади при СН охоплюють і периферичний контур вегетативної регуляції, зокрема порушення баро-, хемо- та психовегетативної реактивності внаслідок кількісних і якісних змін інервації серця та судин, десенситизації адренергічних рецепторів, розладів супряження аферентних та еферентних ланок вегетативної рефлекторної відповіді, порушення діяльності вищих відділів ЦНС (Despas F., 2012; Fahim M., 2012; Giannoni A., 2015).

У проведених протягом попереднього десятиліття клінічних дослідженнях отримані суперечливі результати щодо значення вегетативного дисбалансу і психосоматичної дисфункції як факторів прогресування СН, а також щодо необхідності і можливості їх ефективної корекції, таким чином, обумовлюючи потребу в додаткових дослідженнях.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №1 ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава) «Запальний, ішемічний, больовий синдроми у хворих на ішемічну хворобу серця: тригери, роль супутньої патології, механізми, критерії, діагностика, лікування» (державний реєстраційний № 0112U003122). Дисертант є безпосереднім виконавцем фрагменту роботи.

Мета дослідження: оптимізувати медичну допомогу пацієнтам з ІХС та синдромом СН шляхом вивчення діагностичної та прогностичної ролі вегетативної і психосоматичної дисфункції як факторів прогресування СН та розробити ефективну стратегію їх корекції.

Завдання дослідження:

1. Встановити діагностичну і прогностичну роль порушень вегетативної регуляції (тонічної активності, вегетативної реактивності, циркадіанного профілю) та психосоматичної дисфункції щодо прогресування СН у пацієнтів з ІХС.
2. Визначити зв'язок порушень баро-, хемо- та психовегетативних механізмів вегетативної реактивності з клінічними характеристиками СН у пацієнтів з ІХС.
3. З'ясувати діагностичну і прогностичну роль поєднаної психовегетативної дисфункції щодо прогресування СН у пацієнтів з ІХС.
4. Встановити особливості вегетативних та психосоматичних порушень при різних типах діастолічної СН.
5. Оцінити ефективність та безпеку додавання мебікару до стандартної терапії та аеробних фізичних навантажень з метою корекції ізольованих

та поєднаних порушень вегетативного та психосоматичного статусу у пацієнтів з ІХС та СН.

Об'єкт дослідження: ішемічна хвороба серця, ускладнена синдромом серцевої недостатності.

Предмет дослідження: показники варіабельності серцевого ритму (ВСР) часового та частотного доменів, динаміка змін ВСР при стрес-тестах, фазові портрети ЕКГ, суб'єктивна оцінка вегетативних та психосоматичних розладів, клінічні маркери прогресування СН, оцінка якості життя.

Методи дослідження: загальноклінічні (скарги, анамнез захворювання, дані об'єктивного обстеження, визначення індексу маси тіла), лабораторні (загальноклінічні аналізи крові і сечі, біохімічні – креатинін, білірубін, холестерин, швидкість клубочкової фільтрації), інструментальні (ЕКГ, ехокардіоскопія, фазографія, холтерівське моніторування ЕКГ), анкетування (опитувальник PHQ-SADS, шкала HADS), статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше визначено, що тонічна гіперсимпатикотонія у пацієнтів з СН обумовлює збільшення відносного ризику прогресування клінічних ознак СН в 6-тимісячний період. З'ясовано, що розлади барорефлекторного, хеморефлекторного та психовегетативного механізмів вегетативної реактивності асоціюються з різними клінічними характеристиками синдрому СН.

Вперше встановлено, що циркадіанний індекс SDNNi є ключовим маркером виявлення порушень циркадіанного механізму вегетативної регуляції, зниження величини якого є характерними при ФК III-IV СН, застійній СН та наявності депресивного розладу.

Доведено, що поєднання вегетативного та психосоматичного дисбалансу характеризується високим ризиком прогресування СН в 3- та 6-тимісячний періоди.

Встановлено, що тип I діастолічної дисфункції (уповільнена релаксація) характеризується більшою поширеністю тонічної гіперсимпатикотонії та зниженою барорефлекторною реактивністю в порівнянні з типом II діастолічної дисфункції (псевдонормалізація).

Вперше доведено, що додавання мебікару до базової медикаментозної терапії та аеробних фізичних навантажень пацієнтам з СН покращує тонічну вегетативну регуляцію та вегетативну реактивність, нормалізує психосоматичний статус, не супроводжуючись несприятливим впливом на перебіг ІХС та СН.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані результати дослідження дають можливість практикуючому лікарю (сімейному лікарю, терапевту, кардіологу та ін.) оптимізувати надання допомоги пацієнтам з ІХС та синдромом СН шляхом виявлення порушень вегетативної регуляції (тонічної вегетативної активності, вегетативної реактивності, циркадіанного профілю) на основі визначення параметрів ВСР, а також психосоматичної дисфункції на основі оцінки депресивних та тривожних розладів,

ідентифікувати пацієнтів з підвищеним ризиком прогресування СН, використати циркадіанний індекс SDNNi як основний маркер порушення добового профілю вегетативного контролю, застосовувати в клінічній практиці медікар додатково до базової терапії та аеробних фізичних навантажень з метою нормалізації тонічної, рефлексорної вегетативної регуляції та порушень психосоматичного статусу, що призводить до поліпшення якості життя.

Результати дослідження впроваджені в практичну діяльність ряду медичних закладів України: міську клінічну лікарню №3 (м. Чернівці), Полтавський обласний клінічний кардіологічний диспансер (м. Полтава), ТОВ «Трускавецькурорт» (м. Трускавець, Львівська обл.); в навчальний процес: кафедри сімейної медицини і терапії ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава), кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці), кафедри терапії №1 та медичної діагностики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (м. Львів), що підтверджено відповідними актами впровадження.

Особистий внесок здобувача. Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз наукової літератури з даної проблеми, здійснено розробку основних теоретичних і практичних положень роботи, сформовано протокол дослідження. Автором особисто проведено планування етапів дослідження, відбір та формування груп хворих, виконано їх клінічне та інструментальне обстеження, анкетування з визначенням вегетативної та психосоматичної дисфункції, аналізом фазових портретів ЕКГ, оцінкою якості життя, здійснено динамічний нагляд за пацієнтами, визначено ефективність та безпеку терапевтичних заходів, сформовано комп'ютерну базу даних. Самостійно проведено систематизацію, статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих даних, обґрунтування наукових положень та висновків. На підставі отриманих результатів сформовано висновки та практичні рекомендації. Здобувач забезпечив впровадження результатів дослідження в клінічну практику та навчальний процес, представив основні положення дисертаційної роботи на наукових конференціях.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи оприлюднені на I Міжнародному форумі молодих кардіологів (1-2 червня 2012 р., м. Самара, РФ), XII Міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання сучасної медицини» (16-17 квітня 2015 р., м. Харків), V Науково-практичній конференції Української асоціації фахівців із серцевої недостатності «Серцева недостатність як міжфахова проблема: здобутки та перспективи» (23-24 квітня 2015 р., м. Київ), XVI Національному конгресі кардіологів України (23-25 вересня 2015 р., м. Київ), Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Хронічні неінфекційні захворювання: заходи профілактики і боротьби з ускладненнями» (5 листопада 2015 р., м. Харків), XIII Міжнародній науковій

конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання сучасної медицини» (14-15 квітня 2016 р., м. Харків), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Профілактика, діагностика та лікування в практиці сімейного лікаря» (20-21 квітня 2016 р., м. Харків), Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: профілактика неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних наук» (21 квітня 2016 р., м. Харків), VI Конференції Асоціації аритмологів України (19-20 травня 2016 р., м. Київ), XVII Національному конгресі кардіологів України (21-23 вересня 2016 р., м. Київ), засіданні апробаційної ради №1 ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (7 червня 2016 р., м. Полтава).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 30 наукових праць, з яких 6 статей у фахових виданнях України (всі написані одноосібно), 1 – в закордонному періодичному виданні, 5 - індексуються в міжнародних наукометричних базах, 5 – в інших виданнях України (з них 3 написані одноосібно), 15 тез у журналах і збірниках наукових конференцій (всі написані одноосібно), 1 інформаційний лист про нововведення в охороні здоров'я, 1 деклараційний патент на корисну модель та 1 методичні рекомендації для практикуючих лікарів.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 197 сторінках (154 сторінки основного обсягу) і складається з вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, п'яти розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел (43 – кирилицею, 220 – латиницею) та додатків. Текст ілюстрований 47 таблицями та 44 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. В основу виконаної роботи покладено результати обстеження 155 хворих на ІХС, ускладнену синдромом СН. Залучення хворих в дослідження та виконання усіх передбачених протоколом дослідження процедур здійснено на базі кардіологічного та диспансерно-поліклінічного відділень Полтавського обласного клінічного кардіологічного диспансеру. Серед учасників дослідження: чоловіків – 64 пацієнти (41,29%), жінок – 91 (58,71%). Середній вік обстежуваних склав $60 \pm 9,39$ років. Досліджувана вибірка була представлена 60 (38,71%) хворими з перенесеним в анамнезі інфарктом міокарда, 153 (98,71%) пацієнтами з ФК II-III ССН, 151 (97,42%) пацієнтом з ФК II-III СН. У 81 (52,26%) пацієнта виявлено СН I стадії, 67 (43,23%) пацієнтів – СН ІА стадії та 7 (4,52%) пацієнтів з СН ІВ. Систолічну дисфункцію лівого шлуночка (ЛШ) діагностовано на підставі величини фракції викиду (ФВ) ЛШ $\leq 45\%$ у 26 (16,77%) пацієнтів. Серед 129 (83,23%) хворих з діастолічною дисфункцією І

тип (уповільнена релаксація) виявлено у 29 (22,48%) хворих, II тип (псевдонормалізація) - 99 (76,74%), III тип (рестриктивний) – в 1 (0,78%) хворого. Всі пацієнти мали синусовий ритм.

Відповідно до поставленої мети та завдань дослідження виконувався комплекс обстежень на виявлення порушень вегетативної регуляції та психосоматичної дисфункції. З метою оцінки характеру тонічної вегетативної активності аналізувались показники часового домену варіабельності серцевого ритму: середня ЧСС, варіабельність інтервалів R-R (%), NN, SDNN, SDNNi, rMSSD, pNN50, Mo, AMo, MxDMn; геометричного методу аналізу BCP: HRVti, побудова скатерограм; частотного домену BCP: LFn, HFn, індекс LFn/HFn. Аналіз BCP доповнювався побудовою фазових портретів ЕКГ та аналізом графічної структури отриманого зображення, обчисленням коефіцієнту симетрії T, стандартного квадратичного відхилення симетрії T (СКВ T) та індексу βT . Оцінка характеру вегетативної реактивності здійснювалась шляхом застосування ортостатичного стрес-тесту для оцінки барорефлекторної, дихального – хеморефлекторної та ментального – психовегетативної реактивності з аналізом структури отриманої кардіоінтервалограми та градацією результату згідно класифікації Жемайтите Д.И. в модифікації Березного Е.А. Оцінка циркадіанного профілю вегетативної регуляції виконувалась шляхом холтерівської реєстрації ЕКГ-сигналу з аналізом середньодобових, середньоденних та середньонічних показників SDNN, SDANN, SDNNi, rMSSD, pNN50, HRVti, а також їх циркадіанних індексів. Суб'єктивна оцінка вираженості симптомів вегетативної дисфункції здійснювалась шляхом заповнення опитувальника А.М. Вейна на виявлення вегетативних порушень. Оцінка психосоматичних (депресивних та тривожних) порушень виконувалась шляхом заповнення комбінованого опитувальника PHQ-SADS, що містить в собі опитувальники Patient's Health Questionnaire-9 (PHQ-9), Patient's Health Questionnaire-15 (PHQ-15) та General Anxiety Disorder Scale-7 (GADS-7), а також з використанням шкали Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) з суб-шкалами діагностики депресії та тривожності. З метою оцінки якості життя використовувався Міннесотський опитувальник якості життя з СН (MLHFQ).

Прогностична роль вегетативної та психосоматичної дисфункції виконувалась шляхом розрахунку відносного ризику та сили причинно-наслідкового зв'язку за 3- та 6-місячний періоди щодо виникнення епізоду госпіталізації з приводу СН або потреби в ній, прогресування задишки з посиленням ФК СН, прогресування набрякового синдрому зі збільшенням стадії СН, збільшення маси тіла, обумовленого затримкою рідини в організмі, потреби в посиленні медикаментозної терапії шляхом ініціації або збільшення дози діуретиків і/або серцевих глікозидів та/або нітратів.

Вивчення ефективності та безпечності використання мебікару в дозі 500 мг двічі на добу протягом 3 місяців з метою корекції вегетативної і/або психосоматичної дисфункції додатково до стандартної терапії та аеробних

фізичних навантажень здійснювалось серед наступних груп пацієнтів: А – хворі з поєднаною психо вегетативною дисфункцією, В – з ізольованою вегетативною дисфункцією за типом гіперсимпатикотонії, та С – з ізольованою психосоматичною дисфункцією. У кожній групі пацієнти були розподілені на дві підгрупи – активного лікування (з додаванням мебікару) та контрольну.

Статистична обробка отриманих даних виконана за допомогою програми Statistica Version 6.0 та пакету прикладних програм Microsoft Office (Excel). Результати представлені як $M \pm m$, де М – середнє значення показника, m – стандартне квадратичне відхилення. Порівняння двох вибірок, що містять безперервні перемінні з нормальним розподілом, здійснювалась шляхом застосування t-критерію Стюдента, трьох та більше вибірок – однофакторним дисперсійним аналізом (F). Порівняння вибірок, що містять відносні величини, здійснювалась шляхом побудови таблиць супряженості з розрахунком критерію χ^2 за Пірсоном або з використанням точного тесту Фішера (p).

Розрахунок відносного ризику виконувався шляхом обчислення критерію χ^2 на основі частоти факторних та результативних ознак з визначенням 95% довірчого інтервалу [CI 95%]. Сила взаємозв'язку оцінювалась коефіцієнтом кутового перетворення Фішера (ϕ).

Кореляційний аналіз виконувався шляхом обрахунку лінійного коефіцієнту кореляції Пірсона (r_p) та рангової кореляції Спірмена (r_s).

Порівняння значень до та після терапевтичних втручань виконувалось за допомогою t-критерію Стюдента для залежних сукупностей безперервних перемінних та критерію Мак-Немара – для відносних перемінних.

За мінімальний поріг вірогідності було прийнято значення $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. При обстеженні 155 пацієнтів отримано наступний розподіл за типом тонічної вегетативної регуляції: тонічна гіперсимпатикотонія – у 53 пацієнтів ($34,19 \pm 3,81\%$), тонічна парасимпатикотонія – у 28 ($18,06 \pm 3,09\%$) та збалансований тип тонічної вегетативної регуляції – у 74 пацієнтів ($47,75 \pm 4,01\%$).

Характер тонічної вегетативної активності не характеризувався наявністю кореляційного зв'язку з віком хворих ($r_s = 0,001$; $p > 0,1$), а також не залежав від статі ($p = 0,694$), індексу маси тіла ($p = 0,181$) та наявності супутніх станів: перенесеного в минулому гострого інфаркту міокарда ($p = 0,441$) та гострого порушення мозкового кровообігу ($p = 0,591$), артеріальної гіпертензії ($p = 0,431$), дегенеративних уражень клапанів ($p = 0,594$), цукрового діабету ($p = 0,213$). Водночас, структура типів тонічної вегетативної активності характеризувалась наявністю статистично значимих відмінностей за ФК ССН ($\chi^2 = 8,080$; $p = 0,018$), обумовлених саме більшою поширеністю тонічної гіперсимпатикотонії при ФК III-IV ССН ($\chi^2 = 7,608$; $p = 0,0058$). Тип тонічної вегетативної активності не залежав від ФК СН за NYHA ($\chi^2 = 3,699$; $p = 0,157$)

та стадії СН за класифікацією В.Х. Василенка та М.Д. Стражеска ($\chi^2=5,581$; $p=0,061$).

Групи різного типу тонічної вегетативної активності не мали статистично значимих відмінностей щодо лабораторних показників: вмісту гемоглобіну в крові ($F=0,22$; $p=0,803$), креатиніну ($F=1,25$; $p=0,289$), білірубіну ($F=1,70$; $p=0,186$), АЛТ ($F=1,45$; $p=0,194$), АСТ ($F=1,59$; $p=0,758$) та величини ШКФ ($F=0,83$; $p=0,438$). Не виявлено відмінностей між типами тонічної вегетативної активності за параметрами Ехо-Кс: КДР ЛШ ($F=2,09$; $p=0,128$), КСР ЛШ ($F=1,15$; $p=0,320$), УО ЛШ ($F=2,62$; $p=0,076$), ФВ ЛШ ($F=0,24$; $p=0,787$), Е/а ($F=0,54$; $p=0,584$), Е/Еа ($F=0,69$; $p=0,503$), градієнту тиску на аорті ($F=0,50$; $p=0,608$), градієнту тиску на легеневій артерії ($F=0,90$; $p=0,409$) та СТЛА ($F=0,33$; $p=0,720$).

Характер тонічної вегетативної активності не залежав від характеру медикаментозної терапії, а саме застосування АСК ($\chi^2=1,736$; $p=0,419$), ліпофільних статинів ($\chi^2=1,39$; $p=0,500$), бета-блокаторів ($\chi^2=5,125$; $p=0,077$), антагоністів кальцію ($\chi^2=0,984$; $p=0,613$), засобів з впливом на РААС ($\chi^2=1,942$; $p=0,379$), нітратів ($\chi^2=0,454$; $p=0,799$), петльових діуретиків ($\chi^2=0,156$; $p=0,923$) та антагоністів альдостерону ($\chi^2=2,205$; $p=0,333$). Серед пацієнтів з тонічною гіперсимпатикотонією відмічалось рідше застосування ліпофільних засобів з впливом на РААС, однак без досягнення статистичної значимості ($\chi^2=5,81$; $p=0,055$).

З метою оцінки впливу характеру тонічної вегетативної активності на реполяризацію міокарда виконано аналіз структури фазових портретів ЕКГ та не виявлено статистично значимих відмінностей щодо наступних показників: величини симетричності хвилі Т ($F=1,79$; $p=0,171$), альтернації хвилі Т – СКВ Т ($F=1,02$; $p=0,363$) та індексу βT ($F=1,51$; $p=0,225$).

Згідно результатів, отриманих при використанні опитувальника А.М. Вейна, при тонічній гіперсимпатикотонії відмічається більша вираженість симптомів вегетативного дисбалансу ($F=25,56$; $p<0,0001$; $p<0,01$ при попарному порівнянні гіперсимпатикотонії з іншими типами) та нижча якість життя в порівнянні з пацієнтами без симпатикотонії.

Прогностична оцінка. За період 3-місячного спостереження було зафіксовано потребу і/або факт госпіталізації - у 17 ($10,27\pm 2,51\%$) пацієнтів, прогресування задишки зі збільшенням ФК СН – у 18 ($11,67\pm 2,51\%$), посилення набрякового синдрому з прогресуванням стадії СН – у 18 ($11,67\pm 2,51\%$), збільшення маси тіла за рахунок затримки рідини - у 14 ($9,08\pm 2,30\%$), потребу і/або посилення медикаментозної терапії СН – у 30 ($19,35\pm 3,17\%$) пацієнтів. Усі критерії прогресування СН у відносному виразі частіше відмічались при тонічній гіперсимпатикотонії, однак не досягнули рівня статистичної значимості ($p>0,05$). За період 6-місячного спостереження було зафіксовано потребу і/або факт госпіталізації – у 61 ($39,35\pm 3,92\%$) пацієнта, прогресування задишки зі збільшенням ФК СН – у 42 ($27,10\pm 3,57\%$), посилення набрякового синдрому з прогресуванням стадії СН

– у 27 ($17,42 \pm 3,05\%$), збільшення маси тіла за рахунок затримки рідини – у 23 ($14,84 \pm 2,86\%$), потребу і/або посилення медикаментозної терапії СН – у 49 ($31,61 \pm 3,73\%$) пацієнтів. Тонічна гіперсимпатикотонія супроводжувалась достовірним зростанням поширеності за всіма ознаками прогресування СН, окрім госпіталізацій. Водночас, відмінностей між групою пацієнтів зі збалансованим типом тонічної вегетативної активності та пацієнтами з тонічною парасимпатикотонією не виявлено (виникнення епізоду госпіталізації або потреби в ній – $p=0,498$; прогресування задишки зі збільшенням ФК СН – $p=0,412$; прогресування набряків з погіршенням стадії СН – $p=1,000$; збільшення маси тіла обумовлене затримкою рідини – $p=0,426$; потреба в посиленні медикаментозної терапії – $p=0,788$). Порівняння груп з наявністю та відсутністю тонічної гіперсимпатикотонії свідчить про статистично значиму більшу поширеність прогресування СН (окрім виникнення госпіталізації) при тонічній гіперсимпатикотонії, що вказує на потребу розглядати даний тип вегетативного дисбалансу як суттєвий фактор прогресування СН. Розрахунок відносного ризику прогресування СН за наявності тонічної гіперсимпатикотонії в термін 6-місячного спостереження отримано наступний: прогресування набрякового синдрому з погіршенням стадії СН – 2,799 [1,401-5,594; CI 95%], $\phi=0,243$; потреба в посиленні медикаментозної терапії – 2,566 [1,623-4,058; CI 95%], $\phi=0,329$; збільшення маси тіла за рахунок затримки рідини – 2,502 [1,176-5,321; CI 95%], $\phi=0,196$; прогресування задишки з погіршенням ФК СН – 2,117 [1,276-3,513; CI 95%], $\phi=0,234$. Наявність тонічної гіперсимпатикотонії асоціювалась зі змінами структури барорефлекторної реактивності ($\chi^2=14,71$; $p=0,0005$) з переважанням парадоксального типу реакції та зміни структури хеморефлекторної реактивності ($\chi^2=16,99$; $p=0,0002$) з переважанням зниженого типу реакції. Водночас, структура психовегетативної реактивності не залежала від наявності тонічної гіперсимпатикотонії ($\chi^2=4,369$; $p=0,113$).

Вегетативна реактивність. Структура барорефлекторної реактивності не залежала від ФК ССН ($\chi^2=2,23$; $p=0,328$) та ФК СН ($\chi^2=5,36$; $p=0,069$). Водночас, погіршення структури барорефлекторної реактивності відмічено при застійній СН ($\chi^2=6,21$; $p=0,045$) та наявності систолічної дисфункції ЛШ ($\chi^2=11,94$; $p=0,003$).

Гірший профіль хеморефлекторної реактивності виявлено при ФК III-IV ССН ($\chi^2=6,14$; $p=0,046$), ФК III-IV СН ($\chi^2=13,61$; $p=0,001$) та застійній СН ($\chi^2=10,59$; $p=0,005$). Порушення хеморефлекторного механізму реактивності не залежало від типу дисфункції ЛШ ($\chi^2=3,72$; $p=0,156$).

Структура психовегетативної реактивності характеризувалась гіршим профілем при ФК III-IV ССН ($\chi^2=12,32$; $p=0,002$), ФК III-IV СН ($\chi^2=12,29$; $p=0,002$), застійній СН ($\chi^2=14,88$; $p=0,0006$) та систолічній дисфункції ЛШ ($p<0,0001$).

При аналізі добового профілю вегетативної регуляції шляхом оцінки циркадіанних індексів показників ВСР виявлено статистично значиме

зменшення циркадіанного індексу SDNNi у пацієнтів з ФК III-IV ССН в порівнянні з пацієнтами з ФК I-II ($t=2,60$; $p<0,05$). У пацієнтів з вищим ФК СН (III-IV) відмічено зниження декілька циркадіанних індексів: SDNNi ($t=3,54$; $p<0,05$), rMSSD ($t=2,83$; $p<0,05$) та pNN50 ($t=2,40$; $p<0,05$), однак при цьому статистично значиму відмінність при порівнянні середньоденних та середньонічних значень виявлено лише для показника SDNNi ($t=2,65$; $p<0,05$). Крім того, зниження циркадіанного індексу SDNNi виявлено при систолічному типові дисфункції ЛШ ($t=2,53$; $p<0,05$). Зменшення величини циркадіанного індексу SDNNi характеризувалось наявністю кореляційного зв'язку з вираженістю депресії: при використанні опитувальника PHQ-9 ($r_s = -0,237$; $p<0,01$) та суб-шкали HADS-D на виявлення депресії ($r_s = -1,175$; $p<0,05$).

При здійсненні аналізу вираженості психосоматичних порушень отримано наступні дані. При використанні суб-шкали HADS-D депресія була відсутня у 56 ($36,13\pm3,86\%$) хворих, субклінічна депресія виявлена у 56 ($36,13\pm3,86\%$), а депресивний розлад – у 44 ($28,39\pm3,62\%$) хворих. За опитувальником PHQ-9 пацієнти з відсутністю депресії та з легким її ступенем склали 104 ($67,10\pm3,77\%$) особи, що співставимо з кількістю пацієнтів з відсутністю та субклінічною депресією за суб-шкалою HADS-D. Число пацієнтів з помірним та середнім ступенем депресії за опитувальником PHQ-9 склало 51 особу ($32,90\pm3,77\%$), пацієнтів з тяжким ступенем вираженості симптомів депресії не виявлено.

Вираженість депресії не залежала від віку: при використанні опитувальників PHQ-9 ($r_s = -0,093$; $p>0,1$) та HADS-D ($r_s = -0,070$; $p>0,1$). Водночас, виявлено зворотній кореляційний зв'язок між величиною ФВ ЛШ та вираженістю депресії: при використанні PHQ-9 $r_s = -0,697$; $p<0,0001$), HADS-D ($r_s = -0,720$; $p<0,0001$).

При оцінці прогностичної ролі депресії обрахунок відносного ризику виконано при порівнянні групи з депресивним розладом (за суб-шкалою HADS-D) з об'єднаною групою пацієнтів з відсутністю депресії та її субклінічною формою, оскільки субклінічна депресія не призводила до достовірно вищого показника відносного ризику за усіма критеріями прогресування СН. Відносний ризик щодо госпіталізації склав – $8,465\pm0,543$ [2,921-24,533; CI 95%], $\phi=0,360$ ($p<0,05$); прогресування набрякового синдрому та стадії СН – $6,772\pm0,495$ [2,568-17,858; CI 95%], $\phi=0,360$ ($p<0,05$); прогресування задишки та ФК СН – $4,093\pm0,449$ [1,698-9,868; CI 95%], $\phi=0,270$ ($p<0,05$); необхідності в посиленні медикаментозної терапії – $2,145\pm0,313$ [1,161-3,963; CI 95%], $\phi=0,195$ ($p<0,05$); збільшення маси тіла за рахунок затримки рідини в організмі – $2,605\pm0,504$ [0,971-6,988; CI 95%], $\phi=0,157$ ($p>0,05$). Відносний ризик прогресування СН при наявності депресивного розладу за 6-тимісячний період склав: щодо виникнення епізоду чи потреби в госпіталізації – $1,823\pm0,271$ [1,073-3,098], $\phi=0,227$ ($p<0,05$); прогресування задишки та ФК СН – $2,315\pm0,364$ [1,134-4,725],

$\phi=0,241$ ($p<0,05$); щодо збільшення маси тіла за рахунок затримки рідини – $3,581\pm0,548$ [1,225-10,474], $\phi=0,225$ ($p<0,05$) та щодо потреби в посиленні медикаментозної терапії – $2,368\pm0,316$ [1,275-4,398], $\phi=0,287$ ($p<0,05$).

Згідно отриманих результатів при використанні опитувальника PHQ-9 наявність помірного та середнього ступеню депресивних порушень призводила до істотного зростання поширеності виникнення клінічних ознак прогресування СН в 3-місячний період спостереження. Наявність середнього ступеня вираженості депресії призводила до істотного підвищення величини відносного ризику (в порівнянні з пацієнтами з відсутністю депресії): щодо виникнення епізоду або потреби в госпіталізації – $6,346\pm0,770$ [1,403-28,700; CI 95%], $\phi=0,406$ ($p<0,05$); прогресування набрякового синдрому та стадії СН – $5,077\pm0,802$ [1,055-24,437; CI 95%], $\phi=0,330$ ($p<0,05$); збільшення маси тіла за рахунок затримки рідини – $5,077\pm0,802$ [1,055-24,437; CI 95%], $\phi=0,330$ ($p<0,05$); потреби в посиленні медикаментозної терапії – $4,083\pm0,546$ [1,402-11,896; CI 95%], $\phi=0,381$ ($p<0,05$). Додатково виконано розрахунок відносного ризику на основі порівняння пацієнтів з помірним та середнім ступенем депресивних порушень проти пацієнтів з відсутністю депресії та легким ступенем депресії, оскільки в клінічній практиці саме при помірному та середньому ступені вираженості депресії зазвичай приймається рішення про початок антидепресивної терапії. Величина відносного ризику склала: щодо прогресування набрякового синдрому та стадії СН – $5,302$ [1,999-14,063; CI 95%], $\phi=0,291$ ($p<0,05$); госпіталізації або потреби в ній – $4,894$ [1,822-13,145; CI 95%], $\phi=0,282$ ($p<0,05$); прогресування задишки та ФК СН – $4,078$ [1,624-10,244; CI 95%], $\phi=0,222$ ($p<0,05$); збільшення маси тіла за рахунок затримки рідини в організмі – $4,078$ [1,288-12,913; CI 95%], $\phi=0,247$ ($p<0,05$). Величина відносного ризику щодо потреби в посиленні медикаментозної терапії не досягла рівня статистичної значимості, хоча й виявилась вищою при тяжких симптомах депресії – $1,903$ [0,997-3,634; CI 95%], $\phi=0,184$ ($p>0,05$).

За 6-тимісячний період при використанні опитувальника PHQ-9 наявність середнього ступеня вираженості депресії асоціювалась з достовірно вищим відносним ризиком прогресування СН за усіма ознаками, помірний ступінь депресії – за відносним ризиком прогресування задишки і погіршення ФК СН та потреби в посиленні медикаментозної терапії. Сила взаємозв'язку при цьому склала: помірний ступінь депресії: прогресування задишки – $\phi=0,308$ ($p<0,05$), потреба в посиленні терапії – $\phi=0,319$ ($p<0,05$); середній ступінь депресії: госпіталізації – $\phi=0,326$ ($p<0,05$), прогресування задишки – $\phi=0,440$ ($p<0,05$), прогресування набряків – $\phi=0,372$ ($p<0,05$), збільшення маси тіла за рахунок затримки рідини – $\phi=0,349$ ($p<0,05$), потреби посилення медикаментозної терапії – $\phi=0,397$ ($p<0,05$).

При здійсненні оцінки тривожності виявлено, що при використанні опитувальника GADS-7 та суб-шкали HADS-A частка пацієнтів з відсутністю симптомів тривожності склала не більше 20%. Не виявлено залежності між

вираженістю тривожності від віку: $r_s=0,004$ ($p>0,1$) та $r_s=0,023$ ($p>0,1$) при використанні GADS-7 та HADS-A, відповідно. Водночас, виявлено зворотній зв'язок між величиною ФВ ЛШ та вираженістю тривожності: $r_s= -0,497$ ($p<0,0001$) за GADS-7 та $r_s= -0,499$ ($p<0,0001$) за HADS-A.

Оцінка за суб-шкалою HADS-A. Для оцінки відносного ризику здійснено розрахунок, об'єднавши групу з відсутністю тривожності та субклінічною тривожністю, оскільки отримані результати свідчили про відсутність статистично значимо більшого відносного ризику при наявності субклінічної тривожності щодо прогресування СН в 3- та 6-місячний періоди за усіма критеріями прогресування СН. Водночас, наявність тривожного розладу супроводжувалась статистично значимим зростанням відносного ризику щодо виникнення епізоду чи потреби госпіталізації - $6,512\pm0,748$ [1,504-28,187], $\phi=0,299$ ($p<0,05$); прогресування задишки та ФК СН - $3,907\pm0,635$ [1,125-13,565], $\phi=0,237$ ($p<0,05$); прогресування набрякового синдрому та стадії СН - $7,000\pm0,742$ [1,635-29,962], $\phi=0,316$ ($p<0,05$). Водночас, відносний ризик щодо збільшення маси тіла за рахунок затримки рідини - $1,953\pm0,613$ [0,588-6,493] та необхідності в посиленні медикаментозної терапії - $1,953\pm1,953$ [0,876-4,354] не досяг рівня статистичної значимості. Наявність тривожного розладу супроводжувалась збільшеним відносним ризиком щодо епізоду чи потреби госпіталізації - $1,953\pm0,251$ [1,194-3,196], $\phi=0,275$ ($p<0,05$); прогресування задишки та ФК СН - $2,249\pm0,320$ [1,201-4,212], $\phi=0,265$ ($p<0,05$) та необхідності в посиленні медикаментозної терапії - $1,767\pm0,288$ [1,005-3,108], $\phi=0,202$ ($p<0,05$).

Оцінка за опитувальником GADS-7. Наявність легкого, помірного та середнього ступеня тривожності не призводила до зростання величини відносного ризику прогресування СН за усіма параметрами за 3-місячний період спостереження. Водночас, за 6-тимісячний період спостереження виявлено статистично значиме збільшення величини відносного ризику при помірно-середньому ступені вираженості тривожності щодо госпіталізації - $3,288\pm0,390$ [1,532-7,055], $\phi=0,276$ ($p<0,05$); прогресування задишки та ФК СН - $4,227\pm0,493$ [1,609-11,109], $\phi=0,342$, ($p<0,05$) та потреби в посиленні медикаментозної терапії - $2,975\pm0,396$ [1,369-6,463], $\phi=0,278$ ($p<0,05$).

Виконано порівняння груп за наявності поєднаної психо вегетативної дисфункції (група А), ізольованої вегетативної дисфункції (група В), ізольованої психосоматичної дисфункції (група С) та з непорушеним психо вегетативним статусом (група Д - контрольна). Досліджувані групи А, В та С, не маючи статистично значимих відмінностей між собою щодо розподілу за ФК ССН ($\chi^2=0,540$; $p=0,763$), ФК СН ($\chi^2=0,100$; $p=0,950$) та стадіями СН ($\chi^2=0,01$; $p=0,995$), відрізнялись від контрольної групи наявністю більшої кількості пацієнтів з ФК III-IV ССН ($\chi^2=14,54$; $p<0,0001$), ФК III-IV СН ($\chi^2=14,14$; $p<0,0001$) та застійною формою СН ($\chi^2=15,01$; $p<0,0001$). Поєднаний психо вегетативний дисбаланс характеризувався статистично значимим збільшенням відносного ризику в 3-місячний період щодо усіх

ознак прогресування СН у порівнянні з групою контролю, за винятком ризику виникнення госпіталізації. Так, відносний ризик щодо прогресування задишки зі збільшенням ФК СН склав 2,472 [1,553-3,935; СІ 95%]; прогресування набряків з прогресуванням стадії СН та збільшення маси тіла за рахунок затримки рідини – 2,328 [1,412-3,837; СІ 95%]; потреби в посиленні медикаментозної терапії – 1,778 [1,051-3,007; СІ 95%]. Наявність ізольованої гіперсимпатикотонії призводила до достовірно більшого відносного ризику прогресування набряків з прогресуванням стадії СН – 4,269 [2,262-8,059; СІ 95%]; збільшення маси тіла за рахунок застою – 4,066 [2,059-8,030; СІ 95%] та прогресування задишки з погіршенням ФК СН – 3,040 [1,303-7,093; СІ 95%]. Наявність ізольованого психосоматичного дисбалансу призводила до статистично значимо більшого відносного ризику щодо прогресування набряків – 2,328 [1,412-3,837; СІ 95%] та прогресування задишки – 2,328 [1,412-3,837; СІ 95%]. За 6-місячний період відносний ризик за наявності поєднаної психовегетативної дисфункції склав: щодо епізоду чи потреби в госпіталізації – $1,778 \pm 0,274$ [1,039-3,041; СІ 95%], прогресування задишки зі збільшенням ФК СН – $3,658 \pm 0,274$ [2,137-6,261; СІ 95%], прогресування набряків з прогресуванням стадії СН – $3,118 \pm 0,227$ [2,000-4,863; СІ 95%], збільшення маси тіла за рахунок затримки рідини – $2,925 \pm 0,232$ [1,856-4,609; СІ 95%], потреби в посиленні медикаментозної терапії — $3,800 \pm 0,388$ [1,931-7,478; СІ 95%].

Оскільки вибірка пацієнтів з діастолічною дисфункцією була представлена переважно І (уповільнена релаксація) та ІІ типом (псевдонормалізація) діастолічних порушень, порівняння виконано саме між ними. І тип діастолічної дисфункції характеризувався меншими значеннями наступних показників: варіабельності інтервалів RR ($t=1,99$; $p<0,05$), rMSSD ($t=4,10$; $p<0,001$), MxDMn ($t=3,87$; $p<0,001$). Показник rMSSD характеризувався наявністю непрямого кореляційного зв'язку з індексом E/a ($r= -0,32$; $p<0,05$). Вираженість симптомів вегетативних порушень згідно результатів опитувальника А.М. Вейна не мала статистично значимих відмінностей ($t=0,29$; $p>0,05$).

І тип діастолічної дисфункції характеризувався меншою поширеністю збереженого типу реакції барорефлекторної реактивності при діастолічній дисфункції за типом уповільненої релаксації (χ^2 з поправкою Йейтса =4,730; $p<0,10$).

Варто відзначити збережений тип хеморефлекторних реакцій у приблизно половини пацієнтів в обох групах (51,72% - уповільненої релаксації, 48,48% - при псевдонормалізації). Знижена та парадоксальна реактивність реєструвалась з співставимою частотою: знижена – 27,59% та 28,28%; парадоксальна реактивність – 20,69% та 23,23% при І та ІІ типові діастолічної дисфункції відповідно. Водночас, І та ІІ тип діастолічної дисфункції не відрізнявся за структурою хеморефлекторної ($\chi^2=0,116$; $p>0,05$) та психовегетативної реактивності ($\chi^2=2,321$; $p>0,05$). Не відрізнялись

типи діастолічної дисфункції і за результатами психосоматичного тестування: за PHQ-9 ($t=0,86$; $p>0,05$), PHQ-15 ($t=0,86$; $p>0,05$), GADS-7 ($t=1,45$; $p>0,05$), HADS ($t=0,87$; $p>0,05$), HADS-A ($t=0,93$; $p>0,05$), HADS-D ($t=0,54$; $p>0,05$). Не було виявлено відмінностей і щодо якості життя ($t=0,42$; $p>0,05$).

В якості терапевтичної стратегії, спрямованої на корекцію вегетативної та психосоматичної дисфункції, здійснювалось вивчення ефективності та безпеки застосування мебікару в дозі 500 мг двічі на добу протягом 3 місяців. Використання мебікару у хворих з комбінованою психовегетативною дисфункцією супроводжувалось збільшенням значень показників SDNN ($p<0,001$), rMSSD ($p<0,01$), HRVti ($p<0,01$), Amo ($p<0,001$), MxDMn ($p<0,001$) та зменшенням TI ($p<0,001$) в процесі лікування, що свідчить про покращення вегетативного балансу зі зменшенням домінування симпатичних впливів та послабленням центрального контуру вегетативної регуляції. На фоні лікування відмічалось покращення психосоматичного статусу: зменшення вираженості симптомів депресії та тривожності: PHQ-9 ($p<0,01$), PHQ-15 ($p<0,001$), HADS-D ($p<0,001$), GADS-7 ($p<0,001$), HADS-A ($p<0,001$). В обох підгрупах відмічалось покращення якості життя в процесі лікування – в групі терапії мебікаром ($p<0,001$) та в контрольній ($p<0,05$).

Використання мебікару у пацієнтів з ізольованою тонічною гіперсимпатикотонією супроводжувалось покращенням вегетативного балансу, що підтверджено позитивною динамікою значення показників SDNN ($p<0,001$), rMSSD ($p<0,02$), CV ($p<0,02$), MxDMn ($p<0,001$) та TI ($p<0,02$). Мебікар призводив до покращення якості життя ($p<0,001$), однак істотно не зменшував вираженість симптомів вегетативних порушень за опитувальником А.М. Вейна ($p>0,05$).

Використання мебікару у пацієнтів з ізольованою психосоматичною дисфункцією призводило до редукції симптомів депресії згідно результатів за опитувальниками PHQ-9 ($p<0,05$), PHQ-15 ($p<0,05$) та HADS-D ($p<0,05$). Водночас, не виявлено ефекту мебікару щодо усунення вираженості тривожності: HADS-A та GADS-7 ($p>0,1$). В підгрупі додаткового прийому мебікару на відміну від контрольної відмічалось і покращення якості життя ($p<0,01$).

В цілому, аналізуючи вибірку всіх пацієнтів, що здійснювали прийом мебікару в порівнянні з пацієнтами на стандартній терапії, виявлено покращення барорефлекторного ($p=0,006$) та психовегетативного ($p=0,003$) механізмів реактивності та відсутності впливу на хеморефлекторний механізм ($p=0,363$).

Прийом мебікару призводив до зменшення потреби в додатковому прийомі нітропрепаратів ($p<0,05$), однак не покращував тест 6-хвилинної ходьби ($p>0,05$).

При аналізі динаміки зміни структури фазових портретів ЕКГ при прийомі мебікару виявлено достовірне зменшення симетричності хвилі Т ($p<0,05$),

альтернації Т за показником СКВ Т ($p < 0,05$) та відсутність змін індексу $\text{BT}(p > 0,05)$. Прийом мебікару не призводив до подовження інтервалу QT ($p > 0,05$).

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішене актуальне науково-практичне завдання сучасної кардіології, а саме оптимізація та підвищення ефективності діагностики і лікування серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця шляхом вивчення діагностичної та прогностичної ролі вегетативної і психосоматичної дисфункції як факторів прогресування СН.

1. Вегетативний дисбаланс з виникненням тонічної гіперсимпатикотонії є якісно відмінним типом дезадаптації з достовірно більшою вираженістю вегетативних симптомів ($r_p = 0,468$; $p < 0,0001$) та нижчою якістю життя ($r_p = 0,416$; $p < 0,05$), пов'язаними з вищим ризиком прогресування СН у 6-тимісячний період (в 2,1-2,7 рази, за винятком ризику виникнення госпіталізації); циркадіанний індекс SDNNi є ключовим маркером виявлення порушень циркадіанного механізму вегетативної регуляції, зниження якого є характерним для вищого ФК СН ($t = 2,60$; $p < 0,05$), розвитку застійних явищ ($t = 3,54$; $p < 0,05$), зменшення ФВ ЛШ ($t = 2,53$; $p < 0,05$) та пов'язане з прогресуванням депресивного розладу (для PHQ-9 – $r_s = -0,237$, $p < 0,01$; для HADS-D – $r_s = -1,175$, $p < 0,05$).

2. Наявність синдрому серцевої недостатності у пацієнтів з ішемічною хворобою серця характеризується високою поширеністю розладів барорефлекторної та психовегетативної реактивності, при цьому порушення барорефлекторної реактивності пов'язане з наявністю застійної СН ($\chi^2 = 6,21$; $p = 0,045$) та зниженням ФВ ЛШ ($\chi^2 = 11,94$; $p = 0,003$) та виступає в ролі маркера систолічної дисфункції, тоді як порушення хеморефлекторної реактивності пов'язане з вищим ФК ССН ($\chi^2 = 6,14$; $p = 0,046$), вищим ФК СН ($\chi^2 = 13,61$; $p = 0,001$) та застійною СН ($\chi^2 = 10,59$; $p = 0,005$) і є маркером вираженості функціональних обмежень. Порушення психовегетативної реактивності є характерною особливістю пацієнтів зі зниженою ФВ ЛШ ($p < 0,0001$), ФК III-IV ССН ($\chi^2 = 12,32$; $p = 0,002$), ФК III-IV СН ($\chi^2 = 12,29$; $p = 0,002$), застійними стадіями СН ($\chi^2 = 14,88$; $p = 0,0006$) та високим ступенем вираженості психосоматичних порушень.

3. Наявність поєднаних психовегетативних порушень характеризується високим відносним ризиком прогресування СН в 3-місячний (в 1,6-2,5 рази, за винятком госпіталізації) та 6-місячний період (в 1,8-3,8 рази).

4. Тип 1 діастолічної дисфункції (уповільнена релаксація) пов'язаний з більшою частотою виникнення розладів барорефлекторної вегетативної реактивності ($\chi^2 = 6,654$; $p < 0,05$) порівняно з типом 2 діастолічної дисфункції (псевдонормалізація).

5. Додавання медикаментозного засобу мебікар до базової медикаментозної терапії пацієнтам із СН та поєднаною психовегетативною дисфункцією призводить до зменшення вираженості симпатичних впливів з редукцією депресивної та тривожної симптоматики; пацієнтам з ізольованою гіперсипатикотонією – до зниження симпатичних впливів; пацієнтам з ізольованою психосоматичною дисфункцією – до редукції депресивної симптоматики. В усіх групах на фоні прийому мебікару відмічалось покращення якості життя. Використання мебікару призводило до поліпшення барорефлекторної ($p=0,006$) та психовегетативної реактивності ($p=0,003$), а також покращення перебігу ІХС: зниження потреби в додатковому прийомі нітрогліцерину ($p<0,05$) та нормалізації сектора реполяризації на фазових портретах ЕКГ (зниження симетричності Т ($p<0,05$) та СКВ Т – ($p<0,05$)).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Пацієнтам з ішемічною хворобою серця та серцевою недостатністю необхідно здійснювати комплексну оцінку характеру вегетативної регуляції (тонічної активності, вегетативної реактивності, циркадіанного профілю функціонування, вираженості симптомів вегетативного дисбалансу) та психосоматичного статусу.
2. З метою корекції вегетативної та психосоматичної дисфункції доцільно у стандартні схеми медикаментозної терапії ішемічної хвороби серця з серцевою недостатністю додатково до аеробних фізичних навантажень призначати мебікар для перорального прийому по 500 мг двічі на добу протягом 3 місяців.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Катеренчук О. І. Можливості корекції вегетативних і психосоматичних порушень у пацієнтів із серцевою недостатністю / О. І. Катеренчук // Кардиология: от науки к практике. - 2016. - № 1 (20). - С. 49-60.
2. Катеренчук О. І. Фактори прогресування серцевої недостатності: у фокусі вегетативний дисбаланс / О. І. Катеренчук // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. - 2015. - Том 15. - № 3 (51), частина 1. - С. 288-291.
3. Катеренчук О. І. Вегетативна дисфункція при ішемічній серцевій недостатності діастолічного типу / О. І. Катеренчук // Медичні перспективи. – 2016. – Т. XXI. - № 2, частина 1. - С. 56-59.
4. Катеренчук О. І. Вегетативна дисфункція при серцевій недостатності / О. І. Катеренчук // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. - 2015. - Том 15. - № 1 (49). - С. 99-102.

5. Катеренчук О. І. Вегетативна реактивність при хронічній серцевій недостатності / О. І. Катеренчук // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2016. - Т. 16. - № 2 (54). – С. 104-107.
6. Катеренчук О. І. Діагностичне і прогностичне значення психосоматичної дисфункції при серцевій недостатності у пацієнтів з ішемічною хворобою серця / О. І. Катеренчук // Black Sea Scientific Journal of Academic Research. – 2016. – vol. 30. - № 04. – С. 10-14.
7. Katerenchuk O. The possible pathological role of endogenous cannabinoid system in heart failure syndrome / O. Katerenchuk // Львівський клінічний вісник. - 2013. - № 1 (1). - С. 54-59.
8. Katerenchuk O. I. Depresion and cardiovascular diseases: cause, consequence or comorbidity? / O. I. Katerenchuk // Львівський клінічний вісник. - 2013. - № 3 (3). - С. 49-51.
9. Катеренчук О. І. Роль сімейного лікаря у діагностиці депресії у пацієнтів із серцевою недостатністю. Огляд і власні дані / О. І. Катеренчук // Сімейна медицина. – 2015. - № 5 (61). - С. 66-67.
10. Катеренчук О. І. Депресія як незалежний фактор кардіоваскулярного ризику та її значення на різних етапах серцево-судинного континууму / І. П. Катеренчук, В. М. Ждан, О. І. Катеренчук // Практикуючий лікар. - 2013. - № 2. - С. 52-57. *(Здобувачем виконано пошук та аналіз літературних джерел).*
11. Патент України на корисну модель № 100768, МПК (2006.01) A61B 5/0402. Спосіб прогнозування клінічного перебігу хронічної серцевої недостатності ішемічної етіології / Ждан В. М., Катеренчук О. І.; заявник та патентовласник: ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія – u 2015 01458; заявл. 19.02.2015; опубл. 10.08.2015, Бюл. № 15 *(Здобувачем проведено обстеження хворих, аналіз даних, розробку корисної моделі, підготовку опису корисної моделі для експертизи).*
12. Спосіб лікування психосоматичних та вегетативних порушень у хворих на серцеву недостатність ішемічного генезу: інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я №219-2015 / В. М. Ждан, О. І. Катеренчук // Укрмедпатентінформ МОЗ України. – Київ, 2016. – 4 с. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, аналіз отриманих даних, формування висновків).*
13. Катеренчук О. І. Сучасні наукові напрямки вивчення терапевтичних ефектів мебікару / О. І. Катеренчук // Медичний форум. - 2015. - № 5 (05), частина II. - С. 38-42.
14. Катеренчук І. П. Фазаграфія у діагностиці порушень серцевого ритму та вегетативної дисфункції (огляд літератури та власні дані) / І. П. Катеренчук, В. М. Ждан, Л. С. Файнзільберг, О. І. Катеренчук //

- Аритмологія. - 2013. - № 2 (6). - С. 24-27. *(Здобувачем виконано пошук та аналіз літературних джерел, клінічне обстеження пацієнтів).*
15. Катеренчук О. І. Діагностична цінність методики фазаграфії в оцінці вегетативного дисбалансу при ішемічній хворобі серця / О. І. Катеренчук // Матеріали XVI Національного конгресу кардіологів України, Київ, 23-25 вересня 2015 р. – Київ: Український кардіологічний журнал, 2015. - Додаток 1. - С. 94-95.
 16. Катеренчук О. І. Особливості вегетативної реактивності в пацієнтів із серцевою недостатністю ішемічного генезу та можливість її корекції мебікаром / О. І. Катеренчук // Матеріали XVII Національного конгресу кардіологів України, Київ, 21-23 вересня 2016 р. – Київ: Український кардіологічний журнал, 2016. - Додаток 3. - С. 192.
 17. Катеренчук О. І. Порівняння стратегій корекції психовегетативної дисфункції у пацієнтів із серцевою недостатністю / О.І. Катеренчук // Матеріали XVI Національного конгресу кардіологів України, Київ, 23-25 вересня 2015 р. – Київ: Український кардіологічний журнал, 2015. - Додаток 1. - С. 169.
 18. Katerenchuk O. I. The diagnostic and predictive value of autonomic nervous and psychosomatic dysfunctions' evaluation as factors of heart failure progression in patients with coronary artery disease / О. І. Katerenchuk // Матеріали XV Національного конгресу кардіологів України, Київ, 23-25 вересня 2014 р. – Київ: Український кардіологічний журнал, 2014. - Додаток 4. - С. 42.
 19. Катеренчук О. І. Прогностична цінність аналізу фазових портретів ЕКГ при хронічній серцевій недостатності / О. І. Катеренчук // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: профілактика неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних наук присвячена пам'яті академіка Л.Т. Малої», Харків, 21 квітня 2016 р. – Харків: Видавництво ДУ «Національного інституту терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», 2016. - С. 144.
 20. Katerenchuk O. I. Predictors of psychosomatic disturbances in patients with heart failure / О. І. Katerenchuk // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Хронічні неспецифічні захворювання: заходи профілактики і боротьби з ускладненнями», Харків, 5 листопада 2015 р. – Харків: Видавництво ДУ «Національного інституту терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», 2015. - С. 107.
 21. Katerenchuk O. I. Phase-spaced ECG markers of psycho-autonomic misbalance in heart failure patients / О. І. Katerenchuk // Матеріали IV Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини», Суми, 21-22 квітня 2016 р. – Суми: Сумський державний університет, 2016. - С. 139.

22. Katerenchuk O. The prognostic role of depression and anxiety for heart failure progression in patients with coronary arteries disease / O. Katerenchuk // Матеріали XX Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених, Тернопіль, 25-27 квітня 2016 р. - Тернопіль: Видавництво Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, 2016 - С. 402.
23. Катеренчук О. І. Депресія та тривога як фактори пов'язані з прогресуванням серцевої недостатності / О. І. Катеренчук // Матеріали XIII Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання сучасної медицини», Харків, 14-15 квітня 2016 р. – Харків: Видавництво Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, 2016. - С. 20.
24. Katerenchuk O. I. Predictive value of ECG-markers of autonomic misbalance in patients with heart failure / O. I. Katerenchuk // Науково-практична конференція з участю міжнародних спеціалістів присвячена Дню науки «Внесок молодих вчених і спеціалістів у розвиток медичної науки і практики: нові перспективи», Харків, 15 травня 2015 р. – Харків: Видавництво ДУ «Національного інституту терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», 2015. - С. 45-46.
25. Катеренчук О. І. Діагностична та прогностична цінність аналізу процесів реполяризації міокарду методом фазаграфії у пацієнтів з ішемічною хворобою серця / О. І. Катеренчук // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Медична наука в практику охорони здоров'я», Полтава, 21 листопада 2014 р. – Полтава: Видавництво ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», 2014. - С. 40-41.
26. Катеренчук О. І. Вегетативна дисфункція при серцевій недостатності діастолічного типу / О. І. Катеренчук // Матеріали XII Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання сучасної медицини», Харків, 16-17 квітня 2015 р. – Харків: Видавництво Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, 2015. - С. 27-28.
27. Катеренчук О. І. Діагностична і прогностична цінність визначення мозкового натрійуретичного пептиду при серцевій недостатності та інших кардіологічних станах (Методичні рекомендації) / В. М. Ждан, І. П. Катеренчук, І. Ф. Шумейко, К. Є. Вакуленко, О. І. Катеренчук. – Київ, 2009. – 40 с. *(Здобувачем виконано пошук та аналіз літературних джерел).*
28. Katerenchuk O. I. Possible pathological role of endogenous cannabinoid system in heart failure / O. I. Katerenchuk // Материалы I Международного научно-образовательного форума молодых кардиологов «Кардиология на стыке настоящего и будущего», Самара (РФ), 1-2 июня 2012 г. – Самара, 2012. - С. 194.

29. Катеренчук О. І. Деонтологічні аспекти здійснення оцінки психосоматичного стану у пацієнтів із серцевою недостатністю / О. І. Катеренчук // Матеріали науково-практичної конференції «Біоетика та біобезпека на сучасному етапі розвитку суспільства», Харків, 22 жовтня 2014 р. – Харків: Видавництво Харківського національного медичного університету, 2014. - С. 48-50.
30. Катеренчук О. І. Діагностичні можливості використання фазових портретів електрокардіограми в практиці сімейного лікаря / О. І. Катеренчук // Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. - 2016. - №1. - С. 13.

АНОТАЦІЯ

Катеренчук О.І. Діагностичне і прогностичне значення вегетативної та психосоматичної дисфункції як факторів прогресування серцевої недостатності у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та шляхи їх корекції. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2016.

Дисертаційна робота присвячена розв'язанню задачі оптимізації надання медичної допомоги пацієнтам з ішемічною хворобою серця, ускладненою синдромом серцевої недостатності, шляхом оцінки вегетативної та психосоматичної дисфункції як факторів прогресування СН з подальшим вивченням можливості їх корекції додаванням до стандартної терапії й аеробних фізичних навантажень мебікару в добовій дозі 1000 мг на двократний прийом курсом лікування тривалістю 3 місяці.

Здійснено оцінку характеру тонічної вегетативної активності та її впливу на ризик прогресування СН в 3- та 6-тимісячний періоди, стану вегетативної реактивності (баро-, хемо-, психовегетативного механізму), циркадіанного профілю вегетативної регуляції. Проаналізовано характер і вираженість психосоматичної дисфункції (депресивних та тривожних порушень), їх зв'язок з клінічними маркерами СН, прогностичну роль щодо прогресування СН, а також поєднаної психовегетативної дисфункції. Вивчено особливості вегетативної регуляції при різних типах діастолічної дисфункції. Доведено, що додавання мебікару до базової медикаментозної терапії та аеробних фізичних навантажень пацієнтам з серцевою недостатністю покращує тонічну вегетативну регуляцію та вегетативну реактивність, нормалізує психосоматичний статус, не здійснюючи несприятливого впливу на перебіг ІХС та СН.

Ключові слова: серцева недостатність, вегетативна дисфункція, психосоматична дисфункція, ішемічна хвороба серця, мебікар.

АННОТАЦІЯ

Катеренчук А.И. Диагностическое и прогностическое значение вегетативной и психосоматической дисфункции как факторов прогрессирования сердечной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца и пути их коррекции. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – кардиология. - Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого МЗ Украины, Львов, 2016.

Диссертация посвящена решению проблемы оптимизации оказания медицинской помощи пациентам с ишемической болезнью сердца (ИБС), осложненной синдромом сердечной недостаточности (СН), путем оценки вегетативной и психосоматической дисфункции как факторов прогрессирования СН с последующим изучением возможности их коррекции добавлением к стандартной терапии и аэробным физическим нагрузкам мебикара.

Обследовано 155 пациентов с верифицированным диагнозом ИБС с синдромом СН, среди которых с перенесенным инфарктом миокарда в анамнезе - 60 (16,77%) больных, со сниженной фракцией выброса левого желудочка - 26 (16,77%). Средний возраст участников исследования составил $60 \pm 9,39$ лет.

Осуществлена оценка характера тонической вегетативной активности и ее влияния на риск прогрессирования СН в 3 и 6-месячный периоды. Тоническая гиперсимпатикотония обуславливала достоверное повышение относительного риска клинических маркеров прогрессирования СН (за исключением риска госпитализации) в 6-месячный период наблюдения, ассоциировалась с более выраженной симптоматикой вегетативных нарушений согласно опросника А.М. Вейна и худшим качеством жизни.

Нарушение барорефлекторного механизма вегетативной реактивности достоверно чаще наблюдались при стадиях СН IIA-IIВ и сниженной величине ФВ ЛЖ, фактически представляя собой маркер систолической дисфункции. Нарушение хеморефлекторной реактивности было характерным при ФК III-IV ССН, ФК III-IV СН и застойной СН, таким образом выступая в роли маркера функциональных ограничений. Нарушение психовегетативной реактивности достоверно чаще наблюдалось у пациентов со сниженной величиной ФВ ЛЖ, ФК III-IV ССН, ФК III-IV СН, застойными формами СН ($\chi^2=14,88$; $p=0,0006$) и высокой степенью выраженности психосоматических нарушений.

Наличие сочетанной психовегетативной дисфункции сопровождалось повышенным относительным риском прогрессирования СН в 3-месячный (в 1,6-2,5 раза, за исключением риска госпитализации) и 6-месячный периоды (в 1,8-3,8 раза).

При изучении особенностей вегетативной регуляции при диастолической дисфункции обнаружено достоверное превалирование нарушений барорефлекторной вегетативной реактивности при типе I диастолической дисфункции (замедленная релаксация) в сравнении с типом II диастолической дисфункции (псевдонормализация).

Добавление медикаментозного средства мебикар к базовой медикаментозной терапии и аэробным физическим нагрузкам пациентам с СН сопровождается: уменьшением выраженности симпатических влияний с редукцией симптомов депрессии и тревожности в группе пациентов с сочетанной психовегетативной дисфункцией; снижением выраженности симпатических влияний в группе пациентов с изолированной гиперсипатикотонией; редукцией депрессивной симптоматики, но не тревожности в группе пациентов с изолированной психосоматической дисфункцией. Во всех группах пациентов, принимавших мебикар, отмечалось достоверное улучшение качества жизни. Кроме того, использование мебикара приводило к улучшению барорефлекторной и психовегетативной реактивности, положительно влияло на течение ИБС: снижалась потребность в дополнительном приеме нитроглицерина, улучшались показатели, характеризующие реполяризацию миокарда на фазовых портретах ЭКГ (снижение симметричности Т и величины СКО Т).

Ключевые слова: сердечная недостаточность, вегетативная дисфункция, психосоматическая дисфункция, ишемическая болезнь сердца, мебикар.

SUMMARY

Katerenchuk O.I. Diagnostic and prognostic significance of autonomic psychosomatic dysfunctions as factors of heart failure progression in patients with coronary heart disease and ways of their correction. - Manuscript.

Dissertation for the scientific degree of Candidate of Medical Sciences in Speciality 14.01.11 – Cardiology. - Danylo Halytsky Lviv National Medical University of the Ministry of Health Care of Ukraine, Lviv, 2016.

The dissertation is devoted to the solving of the problem of medical care optimization for patients suffering on coronary heart disease (CHD) that is complicated by syndrome of heart failure (HF) in the way of autonomic and psychosomatic dysfunction evaluation as factors of the heart failure progression with further study of the possibility of their correction by adding mebikar (in daily dose of 1000 mg twice) to the standard therapy and aerobic physical activities on course lasting for 3 months.

The evaluation of the nature of tonic autonomic activity and its effect on the risk of HF progression in 3- and 6-months periods, types of reflective autonomic

reactivity (baro-, chemo-, psycho-autonomic mechanisms) and circadian profile of the autonomic regulation were performed.

The nature and severity of psychosomatic dysfunction (depressive and anxiety disorders) as well as combined psycho-autonomic dysfunction and their relationship to clinical markers of HF and prognostic role for the progression of HF were evaluated.

The features of autonomic regulation in different types of diastolic dysfunction were analyzed.

The addition of mebikar to basic drug therapy and aerobic physical activities for patients with HF improves autonomic regulation and tonic autonomic reactivity, normalizes psychosomatic status without making adverse impact on the course of CHD and HF.

Key words: heart failure, autonomic dysfunction, psychosomatic dysfunction, coronary heart disease, mebikar.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЛТ	- Аланінамінотрансфераза
АСК	- ацетилсаліцилова кислота
АСТ	- аспартатамінотрансфераза
ВСР	- варіабельність серцевого ритму
ЕКГ	- електрокардіографія
ІХС	- ішемічна хвороба серця
КДР ЛШ	- кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка
КСР ЛШ	- кінцево-систолічний розмір лівого шлуночка
ЛШ	- лівий шлуночок
РААС	- ренін-ангіотензин-альдостеронова система
СКВ Т	- стандартне квадратичне відхилення хвилі Т
СТЛА	- систолічний тиск в легеневій артерій
СН	- серцева недостатність
ССН	- стабільна стенокардія напруги
УО	- ударний об'єм
ФК	- функціональний клас
ФВ	- фракція викиду
ШКФ	- швидкість клубочкової фільтрації
Амо	- амплітуда моди
CV	- коефіцієнт варіації
GADS-7	- General Anxiety Disorder Scale-7
HADS	- Hospital Anxiety and Depression Scale
HADS-A	- Hospital Anxiety and Depression Scale (anxiety sub-scale)
HADS-D	- Hospital Anxiety and Depression Scale (depression sub-scale)

HF _n	- потужність високочастотного спектру
HF _n /LF _n	- співвідношення високочастотного до низькочастотного спектру
HRV _{ti}	- триангулярний індекс варіабельності серцевого ритму
LF _n	- потужність низькочастотного спектру
MLHFQ	- Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire
Mo	- мода
MxDM _n	- різниця між максимальним і мінімальним значенням інтервалів R-R
NN	- середня довжина інтервалів R-R
PHQ-15	- Patient's Health Questionnaire-15
PHQ-9	- Patient's Health Questionnaire-9
pNN50	- процент інтервалів R-R від загальної кількості послідовних пар інтервалів R-R, що відрізняються більш ніж на 50 мс за весь період реєстрації
RMSSD	- квадратний корінь із суми квадратів різниці величин послідовних пар інтервалів R-R
SDNN	- стандартне відхилення середньої тривалості інтервалів R-R
SDNN _i	- середнє значення стандартних відхилень інтервалів R-R, обчислених за 5-хвилинний проміжок