

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ЗОЛОТАЙКІНА ВІКТОРІЯ ІГОРІВНА

УДК 616.12-008.46-036.11-092:612.017.1:612.015.11

**ЛЕЙКОТРИЄН C₄, ІМУНОЗАПАЛЬНІ МАРКЕРИ ТА ОКСИДАТИВНИЙ
СТРЕС ПРИ ГОСТРІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ**

14.01.11 – кардіологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Харків – 2011

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Харківському національному медичному університеті МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Лапшина Лариса Андріївна,
Харківський національний медичний університет
МОЗ України, професор кафедри внутрішньої медицини
№2, клінічної імунології та алергології

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Целуйко Віра Йосипівна,
Харківська медична академія післядипломної освіти
МОЗ України, завідувач кафедри кардіології та
функціональної діагностики;

доктор медичних наук, старший науковий співробітник
Копиця Микола Павлович,
ДУ «Інститут терапії ім. акад. Л.Т.Малої АМН України»,
завідувач відділом гострого інфаркта міокарда .

Захист відбудеться «__»_____ 2011р. о __ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04 при Харківському національному медичному університеті МОЗ України (61022, м. Харків, просп. Леніна, 4).

З дисертацією можна ознайомитись в науковій бібліотеці Харківського національного медичного університету МОЗ України (61022, м. Харків, просп. Леніна, 4).

Автореферат розісланий «__»_____ 2011 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04
доктор медичних наук, професор

Т.В. Фролова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Гостра серцева недостатність (ГСН) визначається як знову виниклі чи поступово або швидко прогресуючі об'єктивні та суб'єктивні ознаки серцевої недостатності (СН), при яких необхідне проведення невідкладної терапії (Пархоменко А.Н., 2007; Gheorgiade M., Mebazaa A., 2009; Nieminen M., 2005). В останні роки у зв'язку з удосконалюванням профілактики раптової смерті частота хронічної серцевої недостатності (ХСН) потроїлася протягом останніх трьох десятиліть. Із цим фактом пов'язане й частішання випадків ГСН (Nieminen M., 2005; Varughese S., 2009; Zannad F., 2005). Так, у відділеннях невідкладної допомоги США з 1992 по 2001 рр. було зареєстровано 10,5 млн. звернень із приводу ГСН із середнім щорічним збільшенням візитів на 18 500 (Adams K., 2005).

Популяція пацієнтів з ГСН гетерогенна, однак значну більшість становлять пацієнти з ішемічною хворобою серця (ІХС) (J.D. Flaherty et al., 2009). ГСН присвячений ряд багатоцентрових досліджень – OPTIMIZE – HF Registry, ADHERE, EHFS II, IMPACT – HF, EVEREST, PRESERVED – HF, SURVIVE, POSH, ESCAPE, HFSA, ASCEND – HF, ATTEND, NHS, EFICA, у яких визначені наступні фактори несприятливого прогнозу ГСН: літній вік, жіноча стать, рівні систолічного артеріального тиску (САТ) (дуже високі або знижені), цукровий діабет, збільшення маси тіла, підвищена частота серцевих скорочень (ЧСС), передсердні й життєвонебезпечні шлуночкові аритмії, десинхронізація шлуночків (збільшення тривалості комплексу QRS), порушення функції нирок, гіпонатріємія, анемія. Якщо епідеміологічні фактори ризику несприятливого перебігу й результату ГСН достатньо відбиті в літературі, то механізми нейрогормональних та імунізапальних порушень, що розвинулися при ГСН, вивчені недостатньо.

Фактори неспецифічного запалення активуються при ХСН внаслідок впливу на цитокінпродукуючі клітини ішемічно-гіпоксичних факторів, гемодинамічного перенавантаження шлуночків, нейрогуморальної гіперреактивності, вільнорадикальних процесів (Беленков Ю.М., 2000; Насонов Є.Л., 2000). Прозапальні цитокіни, С-реактивний білок (СРБ) є маркерами ступіню важкості ХСН та її прогноза (SOLVD, VEST, RENAISSANCE, RECOVER, Val-HeFT) та різними шляхами чинять деструктивну дію на міокард, судини, м'язову тканину, що наприкінці призводить до кардіодепресії, ендотеліальної дисфункції, апоптозу, прогресуванню патологічного ремоделювання міокарду і ХСН (Волков В.І., 2002; Ковальова О.М., 2003; Levine, 2006). Однак до теперішнього часу роль медіаторів запалення – фактору некрозу пухлин- α (ФНП- α), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), СРБ при клінічних варіантах ГСН не знайшла належного відображення в літературі.

Похідне 5-ліпоксигеназного (5-ЛО) шляху метаболізму арахідонової кислоти – лейкотрієн С₄ (ЛТС₄) викликає стимуляцію токсичних поліморфноядерних гранулоцитів і тромбоцитів з утворенням великої кількості активних форм кисню, що призводить до потужної коронароремоделяції, зниженню коронарного кровообігу, кардіодепресії, аритмогенному ефекту (Мойбенко О.О. та співавт., 2008; Пархоменко О.М. та співавт., 2005; Grandel U., 2006). Показано збільшення рівня ЛТС₄ при атеросклерозі (Bask M., 2006) та його ішемічних ускладненнях – гострому коронарному синдромі, гострому інфаркті міокарда

(Пархоменко О.М. та співавт., 2005), інсульті, аневризмі аорти, ішемічній кардіопатії (Gabrielsen A., 2009), в одиничних дослідженнях – при ХСН (Pfeifer K., 1997), однак відомостей про зміни утворення ЛТС₄ у хворих з ГСН в доступній літературі не знайдено.

Збільшення індукції активних форм кислороду, інтенсифікація перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і зниження рівней антиоксидантного захисту тісно поєднується прямими і зворотними зв'язками з нейрогуморальною і імунзапальною активацією, а також асоціюється з деструктивними та метаболічними порушеннями, властивими ХСН (Іванов С.Г., 2006; Ковальова О.М., 2005). Якщо роль оксидативного стреса при ХСН доказана в численних дослідженнях, то оксидативному стресу при ГСН присвячені одиничні публікації.

Основні принципи лікування ГСН викладені у вітчизняних та зарубіжних рекомендаціях. Проблема оптимізації терапії ГСН є завжди актуальною. При лікуванні гострих коронарних подій доведено кардіопротекторні, антиоксидантні, антиішемічні, антиангінальні, антиаритмічні властивості інгібітора 5-ЛО кверцетина (Коваль О.А., 2005; Мойбенко О.О., Колчин Ю.М., 2000; Пархоменко О.М., 2005), що дозволило припустити доцільність використання цього препарату для підвищення ефективності лікування ГСН.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно плану наукових досліджень Харківського національного медичного університету МОЗ України за темою наукової роботи кафедри внутрішньої медицини №2, клінічної імунології та алергології «Роль клітинних, імунзапальних, нейрогуморальних механізмів хронічної серцевої недостатності в реалізації ефектів нейромодуючої терапії» (номер державної реєстрації 0105U002753). Здобувачем проведено науковий аналіз сучасної літератури, клінічне спостереження хворих в залежності від клінічного профілю ГСН, забезпечено виконання імунологічних, спектрофотометричних, ехокардіографічних досліджень, вибір лікувальної тактики, обробка отриманих результатів.

Мета дослідження: підвищення ефективності діагностики та лікування гострої серцевої недостатності на основі дослідження рівнів лейкотрієна С₄, імунзапальних маркерів, напруженості оксидативного стреса при клінічних варіантах гострої серцевої недостатності та обґрунтування доцільності використання інгібітору 5-ліпоксигенази кверцетину в доповнення до стандартної терапії.

Відповідно до мети були поставлені наступні **завдання:**

1. Вивчити вміст лейкотрієна С₄ у пацієнтів із клінічними варіантами гострої серцевої недостатності залежно від стану кардіогемодинаміки.
2. Вивчити показники медіаторів запалення (ФНП- α , ІЛ-6, СРБ) при гострій серцевій недостатності залежно від її клінічного профілю і стану систолічної функції міокарда.
3. Дослідити показники інтенсивності оксидативного стресу – прооксидантної системи (малонового діальдегіду (МДА), дієнових кон'югатів (ДК)) і антиоксидантного захисту (каталази, церулоплазміну (ЦП)) – при клінічних варіантах гострої серцевої недостатності і залежно від стану систолічної

функції міокарда.

4. Визначити кардіогемодинамічні відмінності при клінічних варіантах гострої серцевої недостатності, їхній зв'язок із клінічним статусом, рівнями лейкотрієна С₄, показниками неспецифічного запалення, напруженістю оксидативного стресу.
5. Дослідити вплив стандартної терапії гострої серцевої недостатності на клінічний статус, кардіогемодинаміку, показники лейкотрієна С₄, імуномедіаторів і оксидативного стресу й можливості підвищення ефективності лікування додатковим включенням до терапії інгібітора 5-ліпоксигенази кверцетину.

Об'єкт дослідження: гостра серцева недостатність.

Предмет дослідження: показники лейкотрієна С₄, факторів неспецифічного запалення, оксидантно-антиоксидантного балансу, кардіогемодинаміки, клінічний статус, ефективність терапії.

Методи дослідження: загальноклінічні, інструментальні, біохімічні, імунологічні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше проведене комплексне вивчення механізмів патогенезу клінічних варіантів гострої серцевої недостатності. Показано активацію утворення лейкотрієна С₄, гіперпродукцію імуномедіаторів (ФНП- α , ІЛ-6, СРБ), посилення напруженості оксидативного стресу у пацієнтів з гострою серцевою недостатністю коронарогенного генезу. Визначено відмінності гемодинамічного профілю при гострій декомпенсованій, гострій гіпертензивній серцевій недостатності, гострій лівошлуночкової недостатності. Обґрунтовано застосування кверцетину, що має кардіопротекторні й антиоксидантні властивості, на додаток до традиційних методів лікування гострої серцевої недостатності.

Уперше встановлено патогенетичне значення цис-лейкотрієну С₄ у механізмах гемодинамічних порушень при гострій серцевій недостатності. На це вказує збільшення рівня лейкотрієна С₄, максимально виражене при найбільш важкому клінічному прояві гострій серцевій недостатності – гострій лівошлуночкової недостатності, а також у групах пацієнтів із систолічною дисфункцією міокарда, з висхідно більше високим функціональним класом серцевої недостатності.

Виявлено різний ступінь активації неспецифічних маркерів запалення (ФНП- α , ІЛ-6, СРБ) при клінічних профілях гострої серцевої недостатності і залежно від стану інотропної функції міокарда, найбільш виражений при гострій лівошлуночкової недостатності і систолічній дисфункції міокарда. Це вказує як на відмінності тригерних механізмів імунозапальної активації при гострій серцевій недостатності, так і на можливу деструктивну роль медіаторів запалення при досліджених подіях.

Визначено посилення напруженості оксидативного стресу при всіх клінічних варіантах гострої серцевої недостатності. Максимальні значення прооксидантних показників малонового діальдегіду й дієнових кон'югатів визначалися при гострій лівошлуночкової недостатності і у хворих із систолічною дисфункцією міокарда, що сполучалося з паралельним, але меншим ступенем

активації антиоксиданту церулоплазміну й однаковим при усіх формах гострої серцевої недостатності збільшенням рівня каталази. Дисбаланс у системі перекисного окислювання ліпідів із перевагою процесів пероксидації й зниженням ступеня антиоксидантного захисту вказує на важливе значення оксидативного стресу у патогенезі гострої серцевої недостатності.

Показано відмінності у структурі кардіогемодинаміки при клінічних варіантах гострої серцевої недостатності. Для гострої лівошлуночкової серцевої недостатності було характерним зниження фракції викиду, найбільш виражене збільшення розмірів і обсягів лівого шлуночка, лівого передсердя, індекса маси міокарду лівого шлуночка, переважно рестриктивний тип діастолічної дисфункції. При гострій гіпертензивній серцевій недостатності визначався тип порушення релаксації при нормальних значеннях структури міокарда, що вказує на перевагу діастолічної дисфункції. При гострій декомпенсованій серцевій недостатності показники структури міокарда й фракції викиду відрізнялися від групи контролю й гострої лівошлуночкової недостатності, але ще перебували в межах загальноприйнятих норм, діастолічна дисфункція проявлялася типами порушення релаксації й псевдонормальним.

Обґрунтовано доповнення стандартної терапії гострої серцевої недостатності кверцетином, що за рахунок блокади 5-ліпоксигенази й зниження утворення лейкотрієна С₄ забезпечує антиоксидантний, імуномодулюючий, кардіопротекторний ефекти, поліпшення гемодинамічного профілю, редукцію симптомів захворювання, особливо у хворих із систолічною дисфункцією.

Наукова новизна підтверджена 2 патентами України на корисну модель: пат. 13991, МПК (2006) А61Р 9/00 «Спосіб лікування декомпенсованої хронічної серцевої недостатності» / Лапшина Л.А., Золотайкіна В.І., Борзова О.Ю. та пат. 51064, МПК (2009) G01N 33/00 «Спосіб діагностики клінічних варіантів гострої серцевої недостатності, не пов'язаної з гострим коронарним синдромом» / Кравчун П.Г., Лапшина Л.А., Золотайкіна В.І.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані результати розширюють уявлення про нейрогуморальний, імунозапальний, прооксидантно-антиоксидантний, гемодинамічний механізми патогенезу гострої серцевої недостатності, що дозволяє в практичній роботі вдосконалити її діагностику і лікування.

Установлені відмінності в структурі гемодинаміки при клінічних варіантах гострої серцевої недостатності демонструють необхідність визначення показників систолічної та діастолічної дисфункції для наступного планування оптимальної терапії.

Показано, що гостра лівошлуночкова серцева недостатність та гостра серцева недостатність із систолічною дисфункцією відрізнялися не тільки більш вираженими змінами фракції викиду і ремоделювання міокарда, але й більшим ступенем активації лейкотрієну С₄, маркерів імуного запалення, оксидативного стресу, що асоціюється з тяжкістю клінічного стану й підтверджує зв'язок патогенетичних механізмів із клінічним статусом.

Патогенетично обґрунтована доцільність включення кверцетину в

комплекс терапії гострої серцевої недостатності, що пов'язана з його здатністю виявляти антилейкотрієновий, імуномодулюючий, антиоксидантний, кардіопротекторний ефекти, які реалізуються в поліпшенні клінічних результатів лікування.

Результати роботи впроваджені в практичну роботу 27 міської клінічної лікарні м. Харкова, Обласної студентської лікарні м. Харкова, Інституту терапії АМН України, Дергачівської ЦРЛ, навчальний процес кафедри внутрішньої медицини №2, клінічної імунології й алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України.

Особистий внесок здобувача. Здобувач самостійно сформулювала мету й завдання дослідження, здійснила підбір тематичних хворих, контроль лабораторних і інструментальних методів обстеження, вибір лікування й визначення його ефективності. Здобувачем самостійно виділені групи хворих для порівняльного аналізу, проведена статистична обробка результатів, які були інтерпретовані та представлені в розділах власних результатів, визначенні основних положень, висновків і практичних рекомендацій. Аналіз результатів знайшов відбиття у виконаних автором публікаціях у фахових журналах, тезах з'їздів та конференцій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації були повідомлені й обговорені на конференції «Сучасна медична наука обличчям до терапевтичної практики» (Харків, 20-21 жовтня 2005); ІХ Національному конгресі кардіологів України (Київ, 24-26 вересня 2008); Х Національному конгресі кардіологів України (Київ, 23-25 вересня 2009); ХІ Національному конгресі кардіологів України (Київ, 28-30 вересня 2010); науково-практичній конференції «Щорічні терапевтичні читання: сучасна терапія й її узагальнююча роль у клініці внутрішніх хвороб» (Харків, 9-10 квітня 2009); ХХVІІ міжнародній науковій медичній конференції «Від малюка до дорослого: міждисциплінарні аспекти фундаментальної й практичної медицини» (Харків, 24-25 вересня 2009); ХХVІІ науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ліки – людині: сучасні проблеми створення, вивчення та апробації лікарських засобів» (Харків, 4 лютого 2010); міжвузівській конференції молодих учених «Медицина третього тисячоліття», присвяченій 205-й річниці заснування Харківського національного медичного університету (Харків, 19-20 січня 2010); 3rd International Scientific Interdisciplinary Congress for medical students and young doctors (Kharkiv Nat. Med. University, April 14th-16th, 2010); Heart Failure Congress 2010 (Berlin, Germany, 29 May-1 Jun, 2010).

Публікації. За результатами дисертаційної роботи опубліковано 19 друкованих праць, із числа яких 4 статті в наукових журналах, рекомендованих ВАК України (1 – в моноавторстві), отримано 2 деклараційних патента України на корисну модель, 13 тез доповідей науково-практичних конференцій, конгресів та з'їздів.

Структура та обсяг дисертації. Загальний обсяг дисертації викладений на 117 сторінках та складається зі вступу, огляду літератури, 4 глав результатів власних спостережень, обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій. Список літератури містить 277 джерел, з яких 100 – кирилицею, 177 – латиницею.

Робота ілюстрована 17 таблицями та 10 малюнками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Обстежено 100 хворих ІХС, ускладненою ГСН, а також 20 пацієнтів ІХС з СН І ФК (НУНА), що склали контрольну групу. Із числа обстежених із ГСН, було 38 чоловіків й 62 жінок, вік коливався від 54 до 82 років ($66,3 \pm 5,4$ роки). У 49% хворих визначалася обтяжена спадковість щодо серцево-судинних захворювань, 72% хворих страждали на ГХ, 36% – ЦД II типу, у 26% хворих визначалося абдомінальне ожиріння. При аналізі факторів, що сприяли декомпенсації СН, неконтрольована гіпертензія відзначалася в 13% хворих, гіпертонічний криз – у 46% пацієнтів, фібриляція передсердь – у 42% пацієнтів, декомпенсація цукрового діабету – у 28% пацієнтів, неадекватна терапія – у 56% хворих, перевантаження об'ємом (порушення питного режиму, уживання солоних продуктів) – у 43% пацієнтів, фізичне навантаження – у 23% пацієнтів, стресові ситуації – у 17% пацієнтів. Хворі з іншими причинами декомпенсації серцевої недостатності (гострий коронарний синдром, клапанні вади серця, міокардит, перикардит, інсульт, хронічна ниркова недостатність, бронхіальна астма, хронічна обструктивна хвороба легенів, тромбоемболія легеневої артерії, перенесені вірусні інфекції, анемія II – III ступеня, тиреотоксикоз, онкозахворювання, а також випадки, при яких причиною декомпенсації стали гостра респіраторна вірусна інфекція або пневмонії) у дослідження не включалися. Більшості хворих надана невідкладна допомога з позитивним клінічним результатом, 4% хворих померло, причини смерті – набряк легенів, фібриляція шлуночків.

Виділені наступні групи хворих з ГСН коронарогенного генезу: 1) гостра декомпенсована серцева недостатність (ГДСН) – 60% пацієнтів; 2) гіпертензивна гостра серцева недостатність (ГГСН) – 20% пацієнтів; 3) гостра лівошлуночкова недостатність (ГЛШН) — 20% пацієнтів. Верифікація діагнозу та визначення клінічної групи ГСН проводилися згідно класифікації Європейського товариства кардіологів, 2008; Української асоціації кардіологів, 2006. Оцінка клінічного стану хворих проводилася згідно шкали оцінки клінічного стану ШОКС (модифікація В.Ю. Марєєва).

Усім хворим, що надійшли до стаціонару з ГСН, проводили оксигенацію шляхом оксигенотерапії. 100% пацієнтів отримували діуретики парентерально (фуросемід, торасемід) та перорально (антагоністи альдостерону – 75%), нітрати парентерально (76%) та перорально (34%), морфін – 33%, β -блокатори – 38%, інгібітори АПФ – 84%, аміодарон – 24%, статини – 35%, аспірин – 62%, варфарин – 35%, гепарин або НМГ – 33%, дігосин парентерально – 38%, дофамін або добутамін – 11%. Частині хворих (56%) на додаток до стандартної терапії як антиоксидант для досягнення максимально швидкого ефекту призначалася водорозчинна форма кверцетину («Корвітин», Борщаговський ХФЗ), 0,5 внутрішньовенно крапельно в 50 мл фіз. розчину, 2 рази на добу протягом 7-10 днів, друга група одержувала стандартне лікування без кверцетину.

Після стабілізації гемодинаміки й поліпшення суб'єктивного статусу

призначалася терапія у відповідності зі стандартами лікування провідної серцево-судинної патології із включенням дезагрегантів, статинів, іАПФ (БРА), глікозидів, діуретиків, при необхідності антигіпертензивної і/або антиаритмічної терапії.

Спостереження за хворими й контроль ефективності терапії тривали протягом 20-30 днів після госпіталізації.

Визначалися імуноферментними методами ФНП- α , ІЛ-6 («ProCon TNF- α », «ProCon ІЛ-6» («Протеїновий контур», С.-Петербург)), СРБ («CRP ELISA KIT» (DAJ, USA)), ЛТС₄ («Leukotriene C₄ ELISA KIT» («Neogen», США)). Дослідження рівня ДК проводили за методом І. Д. Стальної у модифікації В. І. Скорнякова й співроб., рівня МДА – за методом Uchiyama M. & Michara M. в модифікації Волчегорського І.А. та співавт., активність каталази – методом, заснованому на здатності перекиси водню утворювати з солями молібдену стійкий забарвлений комплекс, активність церулоплазміну (ЦП) – по О. Houchin в модифікації Мжельской Т.І. і співавт.

Дослідження структурно-функціонального стану міокарда методами ЕхоКГ і доплер-ехокардіографії проводилось в М-модальному та двомірному режимах, в стандартних ехокардіографічних позиціях.

Статистична обробка результатів проводилася з використанням програми «Statistica 6.0». Результати наведені у форматі ($M \pm m$), де M – середнє значення показника, m – стандартне відхилення. Вірогідність розходжень між показниками визначалася за допомогою t -критерію Стьюдента або критерію Мана-Уїтні. Проведений кореляційний аналіз із обчисленням коефіцієнтів кореляції Пірсона та коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена.

Результати дослідження та їх обговорення. В загальній групі пацієнтів з ГСН рівень ЛТС₄ склав $2,23 \pm 0,45$ нг/мл, що в 2 рази перевищувало показники контрольної групи ($1,1 \pm 0,32$ нг/мл). Не виявлено вікових відмінностей рівня ЛТС₄ у хворих з ГСН залежно від наявності супутньої гіпертонічної хвороби та перенесеного інфаркту міокарда в анамнезі. Встановлено достовірне збільшення рівня ЛТС₄ у жінок в порівнянні з чоловіками ($p < 0,01$), у пацієнтів з супутнім ЦД ($p < 0,05$). При ХСН ІІ ФК показник ЛТС₄ склав $1,78 \pm 0,15$ нг/мл, при ХСН ІІІ-ІV ФК – $2,84 \pm 0,16$ нг/мл ($p < 0,05$), що вказує на прямий зв'язок між активацією утворення ЛТС₄ у хворих ГСН зі ступенем важкості вихідної ХСН. Рівень ЛТС₄ у пацієнтів із клінічними варіантами ГСН вірогідно перевищував значення контролю, відрізняючись при ГДСН в 2 рази ($p < 0,05$), при ГГСН в 1,36 рази ($p < 0,05$), при ГЛШН – в 2,5 рази ($p < 0,01$).

Розміри лівого передсердя в пацієнтів з ГДСН склали $3,9 \pm 0,24$ см, ГГСН – $3,4 \pm 0,38$ см, ГЛШН – $4,25 \pm 0,43$ см ($p < 0,05$, $p > 0,05$, $p < 0,01$ у порівнянні з контролем); рівень КДР у пацієнтів з ГДСН склав $4,62 \pm 0,86$ см, ГГСН – $4,18 \pm 0,38$ см, ГЛШН – $5,58 \pm 1,02$ см ($p < 0,05$, $p > 0,05$, $p < 0,01$ у порівнянні з контролем); значення КСР при ГДСН дорівнювало $3,18 \pm 0,58$ см, при ГГСН – $3,11 \pm 0,25$ см, при ГЛШН – $4,19 \pm 0,92$ см ($p > 0,05$, $p > 0,05$, $p < 0,01$ у порівнянні з контролем). З показників об'єму лівого шлуночка вірогідно відрізнялися від контролю значення КДО при ГЛШН ($154,93 \pm 28,3$ см³, $p < 0,01$) і КСО при ГДСН ($58,01 \pm 9,55$ см³, $p < 0,01$), ГЛШН ($101,34 \pm 6,32$ см³, $p < 0,001$). Звертало увагу наростання ступеня гіпертрофії

лівого шлуночка, показник якого ІММЛШ склав при ГДСН $191,98 \pm 20,5$ г/м², ГГСН – $174,14 \pm 15,45$ г/м², ГЛШН – $265,27 \pm 22,27$ г/м² ($p < 0,05$, $p < 0,05$, $p < 0,01$ у порівнянні з контролем). Показник скорочувальної функції міокарда – ФВ – найбільш високим виявився при ГГСН ($52,21 \pm 3,34\%$, $p < 0,05$), менше – при ГДСН ($44,65 \pm 6,3\%$, $p < 0,05$), найбільш низьким – при ГЛШН ($38,77 \pm 7,77\%$, $p < 0,01$). Вірогідність розходжень показників гемодинаміки у хворих ГЛШН при зіставленні з ГДСН і ГГСН склала: за значеннями ЛП ($p < 0,05$, $p < 0,01$), КДР ($p < 0,05$, $p < 0,05$), КСР ($p < 0,05$, $p < 0,001$), КДО ($p < 0,05$, $p < 0,001$), КСО ($p < 0,01$, $p < 0,01$), ІММЛШ ($p < 0,05$, $p < 0,05$), ФВ ($p < 0,05$, $p < 0,05$). Максимальна швидкість раннього наповнення (Е) у хворих з ГДСН склала $83,2 \pm 10,04$ см/с, ГГСН – $76,63 \pm 8,4$ см/с, ГЛШН – $92,4 \pm 14,8$ см/с ($p < 0,05$, $p > 0,05$, $p < 0,01$ у порівнянні з контролем). Максимальна швидкість пізнього наповнення передсердь (А) склала при ГДСН $69,8 \pm 9,43$ см/с ($p < 0,05$), при ГГСН – $77,3 \pm 10,3$ см/с ($p < 0,01$), у пацієнтів з ГЛШН – $48,23 \pm 7,7$ см/с ($p < 0,05$). Співвідношення піків Е/А у пацієнтів з ГГСН виявилось менш 1 ($p < 0,05$), при ГДСН недостовірно відрізнялося від норми, склавши $1,27 \pm 0,08$, у хворих з ГЛШН наближалось до 2, склавши $1,93 \pm 0,14$. Найбільш високі показники часу ізовольомічної релаксації (iVRT) визначалися при ГДСН ($103,5 \pm 12,9$ мс, $p < 0,01$), найбільш низькими – при ГЛШН ($89,30 \pm 9,6$ мс, $p < 0,05$). Час уповільнення швидкості раннього діастолічного потоку (DT) склав при ГДСН $192,6 \pm 19,3$ мс ($p < 0,05$), при ГГСН – $187,3 \pm 21,0$ мс ($p < 0,05$), при ГЛШН – $177,42 \pm 19,6$ мс ($p < 0,05$). У більшості пацієнтів з ГГСН (75,8%) діастолічна дисфункція проявлялася типом порушення релаксації, у хворих з ГДСН порушення релаксації визначалося в 35%, псевдонормальний тип – у 48,3%, у групі пацієнтів з ГЛШН псевдонормальний тип був установлений у 16% пацієнтів, рестриктивний тип – у 59,6% випадків.

Проведення кореляційного аналізу рівня ЛТС₄, клінічного стану хворого й кардіогемодинаміки в загальній групі у хворих з ГСН показало негативну кореляцію ЛТС₄ із ФВ ($r = -0,84$, $p = 0,0001$) і позитивну – із ЧСС ($r = 0,52$, $p < 0,01$), ЛП ($r = 0,48$, $p < 0,05$), КДО ($r = 0,64$, $p = 0,03$), КСО ($r = 0,74$, $p = 0,0001$), КДР ($r = 0,63$, $p = 0,04$), КСР ($r = 0,77$, $p = 0,0001$), ІММЛШ ($r = 0,48$, $p < 0,05$), Е/А ($r = 0,33$, $p < 0,05$) кількістю балів за шкалою ШОКС ($r = 0,92$, $p < 0,05$). Аналіз кореляційного зв'язку між ЛТС₄ і кардіогемодинамікою залежно від клінічного варіанта ГСН дозволив визначити зв'язок змін рівня ЛТС₄ із клінічними проявами серцевої недостатності (ЧСС, ШОКС), гіпертрофією міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ), при ГДСН і ГЛШН – показниками ремоделювання міокарда (КДО, КСО, КДР, КСР), більше виражену в групі з ГЛШН, інотропною функцією міокарда. У хворих з систолічною дисфункцією рівень ЛТС₄ в 2,5 рази ($p < 0,01$) перевищував контрольний рівень та в 1,5 рази значення ЛТС₄ ($p < 0,05$) в групі зі збереженою систолічною функцією. Максимальна швидкість раннього піка трансмітрального потоку (Е) була вірогідно вище в пацієнтів ГСН із систолічною дисфункцією ($p < 0,01$), у той час як максимальна швидкість передсердної систоли (А) – більш високою в групі ГСН зі збереженою систолічною функцією ($p < 0,01$). У пацієнтів зі збереженою систолічною функцією зниження індексу Е/А менш 1, подовження iVRT (трансмiтральний кровоток типу А, кровоток з перевагою передсердної систоли) свідчать про діастолічну дисфункцію з перевагою типу порушення релаксації. У пацієнтів з ГСН

із систолічною дисфункцією визначалися високі значення індексу E/A (близько 2), укорочення iVRT, DT, що вказує на перевагу рестриктивного типу діастолічної дисфункції.

У хворих з ГСН значення ФНП- α склали $157,74 \pm 20,6$ пкг/мл, ІЛ-6 – $133,58 \pm 26,7$ пкг/мл, СРБ – $21,7 \pm 3,8$ мг/л, що перевищувало показники контрольної групи в 3,2 ($p < 0,001$), 2,6 ($p < 0,01$), 4.5 ($p < 0,001$) раз відповідно. Звертає увагу достовірне збільшення в більш старшій віковій групі рівнів ФНП- α ($p < 0,05$), ІЛ-6 ($p < 0,01$) і СРБ ($p < 0,05$). У жінок рівні молекул запалення були значно вище ($p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,05$ відповідно), ніж у чоловіків. Збільшення рівней ФНП- α , ІЛ-6, СРБ, що вірогідно перевищували контроль, визначено у пацієнтів ГСН з ГХ і без ГХ в анамнезі. Однак у пацієнтів ГСН без ГХ рівні ФНП- α , ІЛ-6 виявились вірогідно вищими, ніж з ГХ ($p < 0,05$, $p < 0,05$), при цьому більш високий показник ступіню тяжкості клінічного стану виявлявся також в групі без ГХ ($p < 0,05$). У хворих ГСН із ЦД в анамнезі в порівнянні з пацієнтами без ЦД значення ФНП- α , ІЛ-6, СРБ вірогідно перевищували такі у хворих без ЦД ($p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,01$). У хворих з постінфарктним кардіосклерозом знайдене достовірне збільшення ФНП- α , ІЛ-6, СРБ і ступеня важкості ГСН у порівнянні з пацієнтами без інфаркту ($p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,05$). Аналіз імуномедіаторів залежно від ФК ХСН, на тлі якого з'явилися ГСН, показав вірогідно більше високі значення ФНП- α , ІЛ-6, СРБ, ШОКС у групі з вихідним III-IV ФК ХСН ($p < 0,01$, $p = 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,001$).

При ГДСН рівень ФНП- α виявився вище контролю в 2,48 разів ($p < 0,001$), при ГГСН – в 2,57 разів ($p < 0,001$), при ГЛШН – в 3,47 рази ($p < 0,001$). Рівень ІЛ-6 при ГДСН перевищував контрольне значення в 2,32 рази ($p < 0,001$), при ГГСН – в 2,3 рази ($p < 0,001$), при ГЛШН – в 3,09 рази ($p < 0,001$). Значення СРБ вірогідно перевищували показники контрольної групи: при ГДСН в 3,82 рази ($p < 0,001$), ГГСН – в 4,02 рази ($p < 0,001$), ГЛШН – в 5,16 разів ($p < 0,001$). Найбільш високий рівень СРБ спостерігався у хворих з ГЛШН ($p < 0,001$ у порівнянні з ГДСН і $p < 0,05$ у порівнянні з ГГСН). Коефіцієнти кореляції ФНП- α склали: із КДР $r = 0,44$, КСР $r = 0,61$, КДО $r = 0,71$, КСО $r = 0,71$, ІММЛШ $r = 0,89$, ФВ $r = -0,88$, E/A $r = -0,88$, показником клінічного стану $r = 0,99$. Рівень ІЛ-6 мав наступні кореляційні зв'язки: із КДР $r = 0,44$, КСР $r = 0,61$, КДО $r = 0,71$, КСО $r = 0,72$, ІММЛШ $r = 0,89$, ФВ $r = -0,89$, E/A $r = -0,88$, показником клінічного стану $r = 0,99$. Рівень гострофазового показника – СРБ мав наступні значення кореляційних зв'язків: із КДР $r = 0,34$, КСР $r = 0,52$, КДО $r = 0,63$, КСО $r = 0,63$, ІММЛШ $r = 0,84$, ФВ $r = -0,823$, E/A $r = -0,93$, показником клінічного стану $r = 0,98$.

В групі із систолічною дисфункцією показник ФНП- α перевищував контроль у 3,2 рази ($p < 0,05$), ІЛ-6 – у 2,7 рази ($p < 0,05$), СРБ – у 6 разів ($p < 0,001$). У пацієнтів зі збереженою систолічною функцією значення імуномедіаторів також були вірогідно вище норми: рівень ФНП- α – у 2,9 рази ($p < 0,05$), ІЛ-6 – у 2,3 рази ($p < 0,05$), СРБ – в 4,6 рази ($p < 0,001$) перевищували показники контролю.

Активация прооксидантних процесів у хворих на ГСН супроводжувалась збільшенням інтенсивності антиоксидантного захисту. Так, у загальній групі хворих з ГСН рівень МДА склав $10,94 \pm 1,09$ мкмоль/л, ДК – $56,27 \pm 9,9$ мкмоль/л, каталази $2,39 \pm 0,29$ у.о./л, ЦП – $120,52 \pm 11,6$ у.о./л, що в 2,5, 2,2, 1,3, 1,6 разів перевищувало

значення контролю ($p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,05$, $p < 0,05$ відповідно). Рівні МДА й ДК збільшувалися більш ніж в 2 рази, проте ступінь компенсаторної активації каталази й ЦП була значно менше.

При ГСН вікових та гендерних розбіжностей показників МДА, ДК, каталази, ЦП не виявлено. У пацієнтів ГСН з ГХ величини МДА, каталази, ЦП – на 50%, 24% і 20% відповідно перевищували такі в пацієнтів ГСН без ГХ ($p < 0,01$, $p < 0,05$, $p < 0,05$). У пацієнтів ГСН із ЦД спостерігалось достовірне збільшення всіх компонентів ОС: рівня МДА на 96%, ДК на 54%, каталази на 50%, ЦП на 27% ($p < 0,001$, $p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,05$ відповідно). Аналіз маркерів ОС показав, що якщо у хворих ГСН із ХСН III-IV ФК рівень МДА на 52% ($p < 0,01$), ДК на 19% ($p < 0,05$) перевищував значення в порівнянні із групою ХСН II ФК, то показники АОС виявилися більше високими (каталаза – на 25% ($p < 0,01$), ЦП – на 17% ($p < 0,05$)) у пацієнтів з менш важкими ознаками ХСН.

Рівень МДА перевищував значення контролю при ГДСН у 2 рази ($p < 0,05$), при ГГСН у 2,4 рази ($p < 0,05$), при ГЛШН – у 3,16 рази ($p < 0,05$). Показники ДК при ГДСН в 1,94 рази, при ГГСН в 2,04 рази, при ГЛШН в 2,5 рази перевищували рівень контролю ($p < 0,05$, $p < 0,05$, $p < 0,001$ відповідно). Рівень каталази у хворих з ГСН був збільшений у порівнянні з контролем – при ГДСН – у 1,38 рази ($p < 0,05$), ГГСН в 1,32 рази ($p < 0,05$), ГЛШН – у 1,34 рази ($p < 0,05$). Значення ЦП при ГДСН в 1,45 рази, ГГСН – у 1,44 рази, при ГЛШН – у 1,85 рази перевищували контроль ($p < 0,05$). При цьому високе значення ЦП при ГЛШН на 21% перевищувало рівень ферменту при ГДСН ($p < 0,05$) і на 22% – при ГГСН ($p < 0,05$). Кореляційний аналіз маркерів оксидативного стресу й показників кардіогемодинаміки у пацієнтів ГСН показав, що у пацієнтів з ГДСН визначалися найбільш сильні достовірні прямі зв'язки рівнів МДА, ЦП із ІММЛШ ($p < 0,01$, $p < 0,05$), МДА, ДК, ЦП із ФВ ($p = 0,01$, $p < 0,05$, $p < 0,01$), МДА, ДК, ЦП зі ЧСС ($p < 0,05$), САТ ($p < 0,05$), ШОКС ($p < 0,001$, $p < 0,01$, $p < 0,05$).

При ГГСН звертало увагу наростання сили позитивного зв'язку між МДА, ЦП із ІММЛШ ($p < 0,001$, $p < 0,01$), МДА, ЦП із ФВ ($p < 0,01$), показника Е/А ($p < 0,05$, $p < 0,05$), ШОКС ($p < 0,05$, $p < 0,05$), МДА, ДК і ЧСС ($p < 0,05$, $p < 0,05$), МДК, ЦП і САТ ($p < 0,01$, $p < 0,01$), ДАД ($p < 0,05$, $p < 0,05$). Змінюється напрямок взаємозв'язків у пацієнтів з ГЛШН: залишаються позитивними зв'язки МДА, ДК, ЦП із ІММЛШ ($p < 0,01$, $p = 0,01$, $p < 0,05$), із ШОКС ($p = 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,05$), зменшується сила зв'язку МДА, ДК із ЧСС ($p < 0,05$, $p < 0,05$), МДА й ЦП із САТ ($p < 0,005$, $p < 0,05$), ДАТ ($p < 0,05$, $p < 0,05$), додається прямий зв'язок МДА, ЦП із КДР ($p < 0,01$, $p < 0,05$) і КДО ($p < 0,05$), устанавлюється негативний зв'язок між МДА, ЦП, ДК із ФВ ЛШ ($p < 0,01$, $p < 0,05$).

У хворих ГСН зі збереженою систолічною функцією рівень каталази в 1,31 рази ($p < 0,05$), ЦП в 1,38 рази ($p < 0,05$) перевищували показники контролю. В групі пацієнтів з ГСН та ФВ < 40% значення МД, ДК, каталази в 1,36 рази ($p < 0,05$), ЦП в 1,96 рази ($p < 0,05$) були вище контрольних значень.

Аналіз динаміки ЛТС₄, ФНП- α , ІЛ-6, СРБ, МДА, ДК, каталази, ЦП при ГСН в залежності від виду терапії проведено в двох клінічно ідентичних групах порівняння. Перша група пацієнтів з ГСН отримувала стандартну терапію, другій групі хворих, крім стандартної терапії, проводилося лікування інгібітором 5-ЛЮ

антиоксидантом і кардіопротектором кверцетином. В першій групі хворих з ГСН відбулося зниження рівня ЛТС₄ на 19,4% (p<0,05), ФНП-α на 30,5% (p<0,05), ІЛ-6 на 42,4% (p<0,01), СРБ на 24,7% (p<0,05), МДА на 18,2% (p<0,05), ДК на 20,8% (p<0,05), збільшення значення каталази на 4,85% (p>0,05), ЦП на 14,6% (p<0,05). Лікування другої групи пацієнтів з ГСН, що одержували додатково до стандартної терапії кверцетин, супроводжувалося зниженням показника ЛТС₄ на 40,6% (p<0,01), ФНП-α на 45,5% (p<0,01), ІЛ-6 на 46% (p<0,01), СРБ на 25,8% (p<0,05), МДА на 31,2% (p<0,05), ДК на 37,5% (p<0,01), підвищенням рівня каталази на 19,9% (p<0,05), ЦП на 11,7% (p<0,05). В другій групі сталося більш виражене зниження значень ЛТС₄, ФНП-α, ІЛ-6, СРБ, МДА, ДК, збільшення каталази і ЦП. Ступінь зниження рівней ІЛ-6 и СРБ в групах порівняння була однаковою. В групі хворих, які отримували стандартну терапію, ЧСС знизилась на 17,98% (p<0,05), САТ на 11,2% (p<0,05), ДАТ на 17,3% (p<0,05), розміри ЛП на 7,4% (p<0,05), КДР на 5,3% (p<0,05), КСР на 3,0% (p>0,05), КДО на 11,2% (p<0,05), КСО на 10,9% (p<0,05), ФВ збільшилася на 8,4% (p<0,05), показник клінічного стану покращився на 33,7% (p<0,01). Лікування другої групи хворих ГСН із включенням кверцетина супроводжувалося зменшенням ЧСС на 20,9% (p<0,01), САТ на 15,2% (p<0,05), ДАТ на 26,1% (p<0,01), розмірів ЛП на 12,0% (p<0,05), КДР на 7,3% (p<0,05), КСР на 5,4% (p<0,05), КДО на 20,3% (p<0,05), КСО на 15,2% (p<0,05), збільшенням ФВ на 15,5% (p<0,01), оптимізацією клінічного стану на 47,1% (p<0,001). При лікуванні хворих ГСН зі збереженою систолічною функцією в групі, що одержували стандартну терапію, рівень ЛТС₄ знизився недостовірно, одночасно відбулося зменшення показників ФНП-α на 40,1% (p<0,01), ІЛ-6 на 49,4% (p<0,01), СРБ на 35,3% (p<0,05), МДА на 9,9% (p<0,05), ДК на 8,7% (p<0,05), збільшення каталази на 10,25% (p<0,05), ЦП на 18,9% (p<0,05). Показники кардіогемодинаміки на тлі стандартного лікування практично не змінювалися, за винятком зниження ЧСС на 11,5% (p<0,05), САТ на 7,8% (p<0,05), ДАТ на 19,12% (p<0,05). У групі пацієнтів зі збереженою систолічною функцією, що одержували кверцетин, рівень ЛТС₄ знизився на 24,1% (p<0,05), ФНО-α на 56,8% (p<0,01), ІЛ-6 на 48,2% (p<0,01), СРБ на 30,5% (p<0,05), МДА на 19,3 % (p<0,05), ДК на 33,6% (p<0,01), збільшилися показники каталази на 19,3% (p<0,05), ЦП на 18,4% (p<0,05), зменшилися розміри ЛП на 9,8% (p<0,05), збільшилася ФВ на 9,14% (p<0,05). В обох групах відбулося поліпшення клінічного стану хворих на 34% (p<0,001) у першій групі й на 44,2 % (p<0,001) у другій групі хворих.

У хворих ГСН із систолічною дисфункцією, що одержували стандартну терапію без включення кверцетину, показник ЛТС₄ знизився на 16,7% (p<0,05), ФНП-α на 43,8% (p<0,01), ІЛ-6 на 47,4% (p<0,01), СРБ на 25% (p<0,05), МДА на 25,8% (p<0,05), ДК на 23,9% (p<0,05), відбулося недостовірне збільшення каталази на 1,6%, ЦП на 0,7%. При лікуванні хворих ГСН із систолічною дисфункцією, що одержували стандартну терапію, рівень ЧСС знизився на 15,2% (p<0,05), САТ на 2,6% (p<0,05), ДАТ на 8,2% (p<0,05), розміри лівого передсердя зменшилися на 7,2 % (p<0,05), КДР на 8,5% (p<0,05), КСР на 5,0% (p<0,05), КДО на 18% (p<0,05), КСО на 12,4% (p<0,05), ФВ збільшилася на 19,9% (p<0,01), показник клінічного стану покращився на 33,5% (p<0,01).

На тлі лікування ГСН із систолічною дисфункцією із включенням кверцетину рівень ЛТС₄ знизився на 48,4% (p<0,01), ФНП-α на 51,5% (p<0,01), ІЛ-6 на 48,3% (p<0,01), СРБ на 26,8% (p<0,05), МДА на 42,7% (p<0,01), ДК на 48,1% (p<0,01), значення каталази збільшилося на 6,5% (p<0,05), ЦП на 5,4% (p<0,05).

У групі хворих ГСН із систолічною дисфункцією, які додатково одержували кверцетин, ЧСС знизився на 27,1% (p<0,05), САТ на 17,3% (p<0,05), ДАТ на 14,1% (p<0,05), розміри лівого передсердя зменшилися на 11,5% (p<0,01), КДР на 11,5% (p<0,01), КСР на 9,1% (p<0,01), КДО на 30,3% (p<0,01), КСО на 20,9% (p<0,05), ФВ збільшилася на 28,2% (p<0,001), показник клінічного стану покращився на 49,7% (p<0,001).

Лікування хворих ГСН із систолічною дисфункцією супроводжувалося зменшенням рівнів усіх досліджуваних показників в обох групах, однак, незважаючи на стабілізацію клінічних симптомів, у жодній із груп не відбувалося повного відновлення показників і зберігався певний ступінь активації досліджених факторів. У хворих, що одержували кверцетин, більш виражене зниження ЛТС₄ асоціювалося зі значним зменшенням прооксидантів (ДК, МДА) і недостовірною відповіддю антиоксидантної ланки (ЦП, каталаза), тобто зниження напруженості оксидативного стресу відбувалося за рахунок антирадикального ефекту кверцетину. Більше виражене зниження рівня ФНП-α в пацієнтів ГСН із систолічною дисфункцією, що одержували кверцетин, і однаковий ступінь реакції ІЛ-6, СРБ припускає більший зв'язок ФНП-α з лейкотрієн-індукованими механізмами оксидативного стресу й самостійну роль ІЛ-6 і СРБ як неспецифічних маркерів запалення.

Реакція гемодинаміки в пацієнтів ГСН із систолічною дисфункцією, що одержували кверцетин, відзначалася більше сприятливими змінами – збільшенням ФВ, зниженням розмірів ЛП, КДР, КСР, об'ємів лівого шлуночка (КДО, КСО), ніж у хворих ГСН, яким проводилася стандартна терапія.

У хворих ГСН зі збереженою систолічною функцією застосування кверцетину супроводжувалося достовірним зменшенням рівня ЛТС₄, вірогідно істотним зниженням рівнів МДА й ДК, що сполучалося зі значною активацією антиоксидантного захисту, представленої ЦП і каталазою, зниженням імунозапальної активності (ФНП-α, ІЛ-6, СРБ). У групі пацієнтів ГСН, яким проводилася традиційна терапія зміни рівня ЛТС₄, були недостовірні, ступінь зниження напруженості оксидативного стресу, рівня ФНП-α були значно менше, ніж у пацієнтів, що не одержували кверцетин. Разом з тим, динаміка медіаторів неспецифічного запалення, що свідчить про зниження його активності (ІЛ-6, СРБ) в обох групах була ідентичною. Звертало увагу відсутність істотних розходжень у реакції гемодинаміки у хворих ГСН зі збереженою систолічною функцією у тих пацієнтів, що одержували й не одержували кверцетин, виключення склали більше істотне збільшення насосної функції міокарда, зниження розмірів ЛП, зменшення ЧСС, САТ, ДАТ у групі кверцетину.

Таким чином, включення кверцетину у терапію ГСН дає антилейкотрієновий, імуномодулюючий, антирадикальний ефекти, що реалізується в поліпшенні насосної функції міокарда, показників внутрішньосерцевої

гемодинаміки, клінічного статусу хворих. Вищевикладене дозволяє рекомендувати кверцетин як антиоксидант, імуномодулятор, кардіоцитопротектор для лікування ГСН у пацієнтів з ішемічною хворобою серця.

ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі здійснено теоретичне обґрунтування і досягнуте вирішення наукового завдання сучасної кардіології – підвищення ефективності діагностики та лікування гострої серцевої недостатності на основі дослідження рівнів лейкотрієна С₄, імунозапальних маркерів, напруженості оксидативного стреса при клінічних варіантах гострої серцевої недостатності та обґрунтування доцільності використання інгібітору 5-ліпоксигенази кверцетину в доповнення до стандартної терапії.
2. При всіх клінічних варіантах гострої серцевої недостатності визначається збільшення рівня лейкотрієну С₄, найбільш виражене при гострій лівошлуночкової недостатності і систолічній дисфункції міокарда. Існує зв'язок між рівнем лейкотрієну С₄ і клінічним статусом, гіпертрофією лівого шлуночка, при гострій декомпенсованій серцевій недостатності і гострій лівошлуночкової недостатності – показниками об'ємів та розмірів порожнини лівого шлуночка, а також фракцією викиду, що свідчить про патогенетичну роль лейкотрієну С₄ в кардіогемодинамічних змінах при гострій серцевій недостатності.
3. Збільшення рівнів неспецифічних маркерів запалення (ФНП-α ІІ-6, СРБ) при гострій декомпенсованій серцевій недостатності, гострій гіпертензивній серцевій недостатності, гострій лівошлуночкової недостатності відбувається пропорційно виразності гемодинамічних порушень з максимальними значеннями показників при гострій лівошлуночкової недостатності і в пацієнтів із систолічною дисфункцією міокарда.
4. Найбільші значення малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів, церулоплазміну, каталази визначаються при гострій лівошлуночкової недостатності і зниженій інотропній функції міокарда, при цьому ступінь активації процесів пероксидації переважає над збільшенням утворення ферментів антиоксидантного захисту.
5. При гострій лівошлуночкової недостатності виявляються найбільш високі показники ремоделювання міокарда, низька фракція викиду, переважно рестриктивний тип діастолічної дисфункції. При гострій декомпенсованій серцевій недостатності, гострій гіпертензивній серцевій недостатності показники гемодинаміки перебувають в межах загальноприйнятих норм, при цьому діастолічна дисфункція при гострій гіпертензивній серцевій недостатності характеризується типом порушення релаксації, при гострій декомпенсованій серцевій недостатності – сполученням типів порушеної релаксації й псевдонормальним.

6. Лікування гострої серцевої недостатності традиційною терапією із включенням кверцетину в порівнянні із групою хворих, що одержують стандартну терапію без кверцетину, супроводжується більш вираженим зниженням рівнів ФНП- α , лейкотрієну С₄, малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів, збільшенням активності каталази, що реалізується в більш істотній зміні структури й функції міокарда, клінічного статусу, особливо у хворих із систолічною дисфункцією міокарда.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Хворим на гостру серцеву недостатність рекомендоване проведення стандартного ехокардіографічного обстеження й доплер-ехокардіографії з метою уточнення переваги систолічної і/або діастолічної дисфункції, що визначає провідні порушення внутрішньосерцевої гемодинаміки.
2. У зв'язку з тим, що максимальні значення ФНП- α , ІЛ-6, ЛТС₄, СРБ визначалися при найбільш важкій формі ГСН – ГЛШН, що відповідають рівням ЛТС₄ більше 2,7 нг/мл, ФНП- α більше 177 пкг/мл, ІЛ-6 більше 156 пкг/мл, СРБ більше 24 мг/л, такі значення рекомендовано вважати показниками тяжкості гострої серцевої недостатності.
3. З метою оптимізації невідкладної допомоги хворим на гостру серцеву недостатність рекомендоване включення в традиційну терапію інгібітору 5-ліпоксигенази кверцетину, 0,5 г внутрішньовенно крапельно в 50 мл фіз. розчину 2 рази на добу протягом 7-10 днів у зв'язку з тим, що він має антилейкотрієновий, антиоксидантний, протизапальний ефекти, позитивно впливає на динаміку морфофункціональних показників міокарда й клінічний статус хворих.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Золотайкіна В.І. Динаміка лейкотрієна С₄ та морфофункціональних показників міокарду у хворих на гостру серцеву недостатність при лікуванні кверцетином / Л.А. Лапшина, В.І. Золотайкіна, О.А. Лепєєва, Л.Г. Кононенко // Міжнародний медичний журнал. – 2008. – Том 14. – №3(55). – С. 34–38. *(Здобувач забезпечувала підбір та обстеження хворих, пошук літературних джерел щодо ролі лейкотрієну С₄ у розвитку та прогресуванні серцевої недостатності, приймала участь у імуноферментному визначенні лейкотрієну С₄, проводила математичну обробку та аналіз результатів).*
2. Золотайкіна В.І. ФНП- α , ІЛ-6, С-реактивний білок як маркери системного запалення при клінічних варіантах гострої серцевої недостатності / В.І. Золотайкіна // Експериментальна і клінічна медицина. – 2009. – №3. – С. 70–76.
3. Золотайкіна В.І. Оксидативний стрес при гострій серцевій недостатності та роль антиоксиданта кверцетина в його корекції / Л.А. Лапшина, В.І. Золотайкіна // Міжнародний медичний журнал. – 2009. – Том 15. – №3(59). – С. 45–51. *(Здобувач*

забезпечила обстеження хворих в динаміці лікування, приймала участь у підборі літературних даних та в лабораторних дослідженнях, проводила статистичну обробку та аналіз отриманих результатів).

4. Пат. 13991 Україна, МПК (2006) А61Р 9/00. Спосіб лікування декомпенсованої хронічної серцевої недостатності / Лапшина Л.А., Золотайкіна В.І., Борзова О.Ю.; заявник та патентовласник Харківський національний медичний університет. – №u200511648; заявл. 07.12.2005; опубл. 17.04.2006, Бюл. №21. (Здобувач провела аналіз літератури та клінічне обстеження пацієнтів, підготовку матеріалу до друку).

5. Пат. 51064 Україна, МПК (2009) G01N 33/00. Спосіб діагностики клінічних варіантів гострої серцевої недостатності, не пов'язаної з гострим коронарним синдромом / Кравчун П.Г., Золотайкіна В.І., Лапшина Л.А.; заявник та патентовласник Харківський національний медичний університет. – №u201001674; заявл. 17.02.2010; опубл. 25.06.2010, Бюл. №12. (Здобувач провела клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку, підготовку матеріалу до друку).

6. Золотайкіна В.І. Діагностика, диференційна діагностика й оцінка деяких патогенетичних і терапевтичних підходів при гібернації міокарда як одному з «особливих ішемічних синдромів» / Шушляпін О.І., Кононенко Л.Г., Міщенко Л.Л., Золотайкіна В.І. // Медичні перспективи. – 2005. – Том X. – №4. – С. 61–66. (Здобувачем проведено клінічне обстеження пацієнтів, виділені клінічні групи, підготовлен матеріал до друку).

7. Золотайкіна В.І. Динаміка толерантності до фізичного навантаження та якості життя при лікуванні декомпенсованої серцевої недостатності антиоксидантом кверцетином / Л.А. Лапшина, Л.Г. Кононенко, В.І. Золотайкіна, О.А. Лепєєва: матеріали науково-практичної конференції [«Сучасна медична наука обличчям до терапевтичної практики»], (Харків, 20-21 жовтня 2005 р.) / М-во охорони здоров'я України, Харк. нац. мед. ун-т. – Х: Харк. нац. мед. ун-т, 2005. – С. 101. (Здобувач провела клінічне обстеження пацієнтів, оформлення роботи).

8. Золотайкіна В.І. Вплив інгібітора 5-ліпоксигенази кверцетину («Корвітину») на кардіогемодинаміку при хронічній серцевій недостатності / П.Г. Кравчун, Л.А. Лапшина, В.І. Золотайкіна: матеріали науково-практичної конференції [«Терапевтичні читання: алгоритми сучасної діагностики та лікування внутрішніх хвороб», присвяченої пам'яті академіка Л.Т. Малої], (Харків, 21-22 квітня 2005 р.) / М-во охорони здоров'я України, ДУ «Ін-т Терапії ім. Л.Т. Малої АМН України». – Х: ДУ «Ін-т Терапії ім. Л.Т. Малої АМН України», 2005. – С. 121. (Здобувач провела клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку даних).

9. Золотайкіна В.І. Особливості вільнорадикальних процесів у осіб похилого та старечого віку, хворих на ХСН / Л.А. Лапшина, Г.Ю. Тітова, О.В. Глебова, В.І. Золотайкіна: матеріали XI конгресу світової федерації українських лікарських товариств, 2006 р.: тези допов. – С. 604. (Здобувач провела статистичну обробку даних).

10. Золотайкіна В.І. Роль порушень ліпідного обміну та плазматична активність ФНО-альфа у хворих з серцевою недостатністю з метаболічним синдромом Х в динаміці терапії / Х.С. Хіра, С.Х. Нажар, О.В. Прохоров, О.М. Шелест, О.І.

Шушляпін, Л.Г. Кононенко, В.І. Золотайкіна: матеріали науково-практичної конференції [«Комп'ютерна медицина'2005»] Клінічна інформатика і телемедицина. – 2005. – Т. 2. – №1. – С. 141. *(Здобувач провела набір матеріалу для аналізу, лабораторне дослідження, статистичну обробку даних).*

11. Золотайкіна В.І. Лейкотрієн С₄ и кардіогемодинаміка при лікуванні декомпенсованої серцевої недостатності інгібітором 5-ліпоксигенази кверцетином / Л.А. Лапшина, В.І. Золотайкіна, О.А. Лепеева: матеріали ІХ Національного конгресу кардіологів України 24-26 вересня 2008 р. Укр. кард. журн. – К.: Акад. мед. наук Укр., Асоціація кард. Укр., 2008 р. – С. 175–176. *(Здобувач забезпечила обстеження хворих в динаміці лікування, приймала участь у підборі літературних даних та в лабораторних дослідженнях, проводила статистичну обробку та аналіз отриманих результатів).*

12. Золотайкіна В.І. Фактор некрозу пухлин α , інтерлейкін 6, С-реактивний білок як маркери системного запалення при клінічних варіантах гострої серцевої недостатності / Л.А. Лапшина, В.І. Золотайкіна, Л.Г. Кононенко: матеріали Х Національного конгресу кардіологів України 23-25 вересня 2009 р. Укр. кард. журн. – К.: Акад. мед. наук Укр., Асоціація кард. Укр., 2009 р. – С. 176. *(Здобувач провела відбір та клінічне обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення тез).*

13. Золотайкіна В.І. Імунозапальні реакції у хворих на гостру серцеву недостатність / Л.А. Лапшина, В.І. Золотайкіна, Л.Г. Кононенко: матеріали науково-практичної конференції [«Щорічні терапевтичні читання: сучасна терапія і її узагальнююча роль в клініці внутрішніх хвороб»], (Харків, 9-10 квітня 2009 р.) / М-во охорони здоров'я України, ДУ «Ін-т Терапії ім. Л.Т. Малої АМН України». – Х: ДУ «Ін-т Терапії ім. Л.Т. Малої АМН України», 2009. – С. 123. *(Здобувач провела відбір та клінічне обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення тез).*

14. Золотайкіна В.І. Роль оксидативного стресу при гострій серцевій недостатності / Л.А. Лапшина, В.І. Золотайкіна: матеріали ХХVІІ міжнародної наукової медичної конференції [«Від малюка до дорослого: міждисциплінарні аспекти фундаментальної і практичної медицини»], (Харків, 24-25 вересня 2009 р.) / М-во охорони здоров'я України, Харк. нац. мед. ун-т. – Х: Харк. нац. мед. ун-т, 2009. – С. 73-74. *(Здобувач провела відбір та клінічне обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення тез).*

15. Золотайкіна В.І. Використання антиоксиданта кверцетина для лікування гострої серцевої недостатності / Л.А. Лапшина, В.І. Золотайкіна: матеріали ХХVІІ науково-практичної конференції з міжнародною участю [«Ліки – людині: сучасні проблеми створення, вивчення та апробації лікарських засобів»], (Харків, 4 лютого 2010 р.) / М-во охорони здоров'я України, Нац. Фарм. Ун-т. – Х: Нац. Фарм. Ун-т., 2010. – С. 82-84. *(Здобувач провела відбір та клінічне обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення тез).*

16. Золотайкіна В.І. Динаміка рівней ЛТС₄, імуномедіаторів при включенні інгібітору 5-ліпоксигенази кверцетину в терапію гострої серцевої недостатності / Л.А. Лапшина, В.І. Золотайкіна: матеріали науково-практичної конференції

[«Щорічні терапевтичні читання, присвячені 30-річчю з дня заснування ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України»], (Харків, 15-16 квітня 2010 р.) / М-во охорони здоров'я України, ДУ «Ін-т Терапії ім. Л.Т. Малої АМН України». – Х: ДУ «Ін-т Терапії ім. Л.Т. Малої АМН України», 2010. – С. 148. (Здобувач провела відбір та клінічне обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення тез).

17. Золотайкіна В.І. Показники гемодинаміки при клінічних варіантах гострої серцевої недостатності / Л.А. Лапшина, В.І. Золотайкіна: матеріали XI Національного конгресу кардіологів України 28-30 вересня 2010 р. Укр. кард. журн. – К.: Акад. мед. наук Укр., Асоціація кард. Укр., 2010 р. – С. 145. (Здобувач провела відбір та клінічне обстеження хворих, статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення тез).

18. Zolotaikina V. Level of C-reactive protein in patient with acute heart failure / V. Zolotaikina: 3rd International Scientific Interdisciplinary Congress for medical students and young doctors, Abstract Book. - Kharkiv Nat. Med. University. – Kharkiv, Ukraine. – April 14th-16th, 2010. – P. 75.

19. Zolotaikina V. Level of LTC₄ in patients with acute heart failure at the background of treatment of water-soluble form of flavonoid quercetin / V. Zolotaikina: International congress, Poster Session [“Heart Failure Congress 2010”], Berlin, Germany, 29 May-1 Jun, 2010. – P. 415.

АНОТАЦІЯ

Золотайкіна В.І. Лейкотрієн С₄, імунозапальні маркери та оксидативний стрес при гострій серцевій недостатності. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеню кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2010.

Дисертація присвячена дослідженню рівней LTC₄, ФНП-α, ІЛ-6, СРБ та показників ОС при гострій серцевій недостатності, оптимізації лікування ГСН включенням в стандартну терапію водорозчинної форми інгібітору 5-ЛО кверцетину. При всіх клінічних варіантах ГСН (ГДСН, ГГСН, ГЛШН) визначалося збільшення рівня LTC₄, ФНП-α, ІЛ-6, СРБ, найбільш виражене при ГЛШН і систолічній дисфункції міокарда. Найбільші значення МДА, ДК, ЦП, каталази визначалися при ГЛШН і зниженій інотропній функції міокарда, ступінь активації процесів пероксидації переважала над збільшенням утворення ферментів АОС. При ГЛШН виявлені найбільш високі показники ремоделювання міокарда, низька ФВ, переважно рестриктивний тип діастолічної дисфункції. При ГДСН і ГГСН показники гемодинаміки, відрізняючись від контролю, ще перебували в межах загальноприйнятих норм (за винятком підвищення ІММЛШ), діастолічна дисфункція при ГГСН характеризувалася типом порушення релаксації, при ГДСН – сполученням типів порушеної релаксації й псевдонормальним. Лікування ГСН

традиційною терапією із включенням кверцетину супроводжувалося більш вираженим зниженням рівнів ФНО- α , ЛТС₄, МДА, ДК, збільшенням активності каталази, що реалізувалося в більше істотній зміні структури й функції міокарда, клінічного статусу, особливо у хворих із систолічною дисфункцією міокарда.

Ключові слова: гостра серцева недостатність, лейкотриєн С₄, цитокіни, СРБ, оксидативний стрес, гемодинаміка, кверцетин.

АННОТАЦІЯ

Золотайкіна В.І. Лейкотриєн С₄, іммуновоспалительні маркери і оксидативний стрес при гострій серцевій недостатності. – Рукопись.

Дисертація на соискание ученої ступені кандидата медичинських наук по спеціальності 14.01.11 – кардіологія. Харківський національний медичинський університет МЗ України, Харків, 2010.

Дисертація посвячена дослідженню рівней ЛТС₄, ФНО- α , ІЛ-6, СРБ і маркерів ОС при ОСН, а також оптимізації її лічення путем включення в стандартну терапію водорастворимої форми інгібітора 5-ЛО кверцетина. Обстежено 100 хворих ОСН, розвинутих на фоні ІБС. ОДСН діагностована у 60% пацієнтів, ГОСН — у 20% пацієнтів, ОЛЖН — у 20% пацієнтів.

Віктовий фактор асоціювався з посиленням формування іммуномедіаторів, у жінок з ОСН в отличие от чоловіків визначалися більш високі значення ЛТС₄, ФНО- α , ІЛ-6, СРБ; наявність ГБ в анамнезі коррелювало з посиленням процесів пероксидації і менше значимим збільшенням АОС, однак ФНО- α , ІЛ-6, СРБ виявилися більш високими при ОСН без ГБ; постінфарктний кардіосклероз відрізнявся посиленням експресії ФНО- α , ІЛ-6, СРБ; СД, а також III-IV ФК ХСН по порівнянню з II ФК ХСН відрізнялися значительним підвищенням рівней ЛТС₄, ФНО- α , ІЛ-6, СРБ, оксидантно-антиоксидантним дисбалансом. У пацієнтів з ОДСН визначалися достовірне збільшення ЧСС, вираженості клінічних симптомів (ШОКС), зниження ФВ, збільшення ІММЛЖ, розмірів ЛП, розмірів і об'ємів порожнини лівого шлуночка. Діастолічна дисфункція у пацієнтів з ОДСН проявилася піками порушеннями релаксації у 35% і псевдонормальним типом у 48,5% пацієнтів. Рівень ЛТС₄, ФНО- α , ІЛ-6, СРБ, МДА, ДК, каталази, ЦП при ОДСН перевищали значення контролю. Група хворих з ГОСН відрізнялася достовірно більш високими значеннями ЧСС, САД, ДАД, ІММЛЖ, тяжістю клінічного статусу, однак показателі структури міокарда лівого шлуночка, розмірів ЛП, систолічної функції міокарда були в межах норми. Діастолічна дисфункція у 75,8% пацієнтів з ГОСН проявилася типом порушення релаксації. Степінь підвищення рівней біохімічних показателів по порівнянню з групою контролю при ГОСН була аналогічна такою у пацієнтів з ОДСН. Клініко-гемодинамічна структура порушень при ОЛЖН характеризувалася максимальними відхиленнями: ЧСС, вираженості клінічних симптомів, розмірів ЛП, показателів структури міокарда лівого

желудочка, ИММЛЖ, снижением ФВ. У большинства пациентов (77%) определялся рестриктивный тип наполнения левого желудочка, что в сочетании с дилатацией полостей левого желудочка и снижением инотропной функции указывает на тяжелую систоло-диастолическую дисфункцию в этой группе. У пациентов с ОЛЖН определялась максимальная степень увеличения изучаемых биохимических показателей: LTC₄, ФНО- α , ИЛ-6, СРБ, МДА, ДК, каталазы, ЦП. При разделении общей группы пациентов с ОСН на две подгруппы – со сниженной и сохраненной систолической функцией миокарда отличия заключались в более выраженной степени тяжести клинических симптомов, показателей ремоделирования миокарда, увеличения уровней LTC₄, ФНО- α , ИЛ-6, СРБ, напряженности ОС у больных с ФВ<40% по сравнению с пациентами, имеющими ФВ>40%. Лечение ОСН традиционной терапией с включением кверцетина по сравнению с группой больных, получавших стандартную терапию без кверцетина сопровождалось более выраженным снижением уровней ФНО- α , LTC₄, МДА, ДК, увеличением активности каталазы, что реализовалось в более существенном изменении структуры и функции миокарда и клинического статуса, особенно у больных с систолической дисфункцией миокарда.

Ключевые слова: острая сердечная недостаточность, лейкотриен С₄, цитокины, СРБ, оксидативный стресс, гемодинамика, кверцетин.

SUMMARY

Zolotaikina V.I. Leukotriene C₄, immune-inflammatory markers and oxidative stress in acute heart failure. – The manuscript.

Dissertation for scientific degree of candidate of medical sciences on speciality 14.01.11 – Cardiology. - Kharkiv National Medical University of Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2010.

Dissertation is devoted to investigation of levels of leukotriene C (LTC₄), cytokines and markers of oxydative stress in patients with acute heart failure and optimization of treatment by adding to standart therapy of watersoluble form of Quercetin. At all clinical variants (acute decompensated heart failure (ADHF), hypertensive heart failure (HHF), acute left ventricle heart failure (ALHF)) it was the increase of the levels of LTC₄, tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP) the most expressed at ALHF and systolic myocardium disfunction. At patients with all clinical profiles the increase intensity of oxydative stress was marked. The greatest values of malone dialdehyde (MDA), diene conjugates (DC), ceruloplasmin (CP), catalase were marked at ALHF and lowered inotrope myocardium function, thus degree of processes of peroxidation prevailed over increase in formation of enzymes of antioxydant protection. At ALHF the highest indicators of remodeling a myocardium, low ejection fraction, mainly restrictive type of dyastolic dysfunction are revealed. At ADHF and HHF haemodynamics indicators, still were in limits of the standard norms, thus dyastolic dysfunction at HHF was characterised by type of infringement of a relaxation, at ADHF – a combination of types of infringement of a relaxation and pseudo-normal. Treatment of

acute heart failure by traditional therapy with inclusion of Quercetin in comparison with group of patients which received standard therapy without Quercetin, was accompanied by more expressed decrease in levels of TNF- α , IL-6; LTC₄, MDA, DC, increase in activity of the catalase.

Key words: Acute heart failure, LTC₄, cytokines, C-reactive protein, oxydative stress, haemodynamic, quercetin.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

| | |
|---------------|--|
| 5-ЛО | – 5-ліпоксигеназа |
| АОС | – антиоксидантна система |
| ГГСН | – гіпертензивна гостра серцева недостатність |
| ГДСН | – гостра декомпенсована серцева недостатність |
| ГЛШН | – гостра лівошлуночкова недостатність |
| ГСН | – гостра серцева недостатність |
| ГХ | – гіпертонічна хвороба |
| ДК | – дієнові кон'югати |
| ІЛ | – інтерлейкін |
| ІММЛШ | – індекс маси міокарда лівого шлуночка |
| ІХС | – ішемічна хвороба серця |
| КДО | – кінцевий діастолічний об'єм |
| КДР | – кінцевий діастолічний розмір |
| КСО | – кінцевий систолічний об'єм |
| КСР | – кінцевий систолічний розмір |
| ЛП | – ліве передсердя |
| ЛТ | – лейкотрієн |
| ЛШ | – лівий шлуночок |
| МДА | – малоновий діальдегід |
| ОС | – оксидативний стрес |
| ПОЛ | – перекисне окислення ліпідів |
| СРБ | – С-реактивний білок |
| ФК | – функціональний клас |
| ФВ | – фракція викиду |
| ФНП- α | – фактор некрозу пухлин альфа |
| ХСН | – хронічна серцева недостатність |
| ЦД | – цукровий діабет |
| ЦП | – церулоплазмін |
| ШОКС | – шкала оцінки клінічного стану |
| А | – максимальна швидкість передсерцевої систоли |
| DT | – час уповільнення кровотока раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка |
| Е | – максимальна швидкість раннього піка трансмітрального потоку |
| iVRT | – час ізоволюмічної релаксації |