

Abstract

O. Kadykova,

Kharkiv National Medical University, 4 Nauky ave., Kharkiv, 61022, Ukraine

DIFFERENTIAL APPROACH TO THE USE OF STANDARD THERAPY OF CHRONIC HEART FAILURE IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE AND OBESITY

Introduction. Coronary artery disease and obesity have many common pathogenic mechanisms that lead to the development and growth of heart failure severity. Previous studies have indicated that the attention of scientists was focused on the study of the role of polymorphisms of genes at the pathogenesis of cardiovascular diseases and associated conditions. In particular, a number of studies have found that certain genotypes of polymorphisms of genes associated with neurohumoral activation, endothelial dysfunction, immune inflammation and adipocytokine and lipid metabolism disorders are associated with the pathogenesis of heart failure. There is evidence that the efficacy of treatment in patients with cardiovascular pathology depends, in particular, on genomic polymorphisms. At the same time, work in this direction is quite contradictory and the association of genetic polymorphisms with therapeutic efficacy in them is significantly different in different populations, which leads to the continuation of research in this direction.

The aim of the study. To evaluate the influence of different schemes of standard therapy of heart failure in patients with coronary artery disease and obesity with unfavorable genotypes of polymorphisms of genes and, in case of obtaining the likely differences, to develop differentiated treatment of this cohort of patients.

Materials and methods. As a result of randomization, two subgroups of observation were formed: 1 subgroup – 22 patients with coronary artery disease and obesity with unfavorable combinations of genotypes receiving enalapril in a daily dose of 20 mg, carvedilol in a daily dose of 50 mg and spironolactone in a dose of 50 mg per day; 2 subgroups – 20 patients with adverse combination of genotypes, patients with coronary artery disease and obesity who received lisinopril in a daily dose of 20 mg, nebivolol in a daily dose of 10 mg and eplerenone in a dose of 50 mg per day. The effect of therapy on the state of carbohydrate, lipid metabolism, anthropometric and cardiohaemodynamic indices was investigated.

Results and discussion. The study showed positive influence of standard therapy on indexes. There was a significant decrease in the levels of systolic blood pressure, diastolic blood pressure and heart rate in both subgroups. In the analysis of the effect of selected therapy on carbohydrate metabolism rates, no significant deviations were detected. A study of lipid profile in both subgroups after treatment an increase antiatherogenic fraction of high-density lipoproteins and decreasing levels proatherogenic triglycerides, low-density lipoproteins, very low-density lipoproteins and atherogenic factor. The study of changes in the parameters of cardiohaemodynamics demonstrated that

the normalization of morpho-functional parameters of the heart was observed on the background of treatment, which was manifested by the decrease of end-systolic volume, end-diastolic volume, end-systolic size, end-diastolic size, mass of myocardium of left ventricular, and an increase of ejection fraction in both subgroups.

Conclusions. In short, analysis of the dynamics of indicators in patients with coronary artery disease and obesity with adverse combinations of genotypes showed that as a result of complex therapy there was an improvement in clinical picture, lipid profiles and cardiohaemodynamic indexes. At the same time, there was no significant difference in the shifts in the indices when different treatment schemes were used.

Keywords: heart failure, coronary heart disease, obesity, standard therapy, adverse combination of genotypes.

Corresponding author: *kadykova.olga1985@gmail.com*

Резюме

О. І. Кадикова,

*Харківський національний
медичний університет, проспект
Науки, 4, м. Харків, Україна,
61022*

ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ПІДХІД ДО ВИКОРИСТАННЯ СТАНДАРТНОЇ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ Й ОЖИРІННЯ

У статті проведено оцінку впливу різних схем стандартної терапії хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння з несприятливими генотипами поліморфізмів генів. Із метою дослідження проведено комплексне обстеження 222 хворих з ішемічною хворобою серця й ожирінням, серед яких виділено 42 пацієнта з поєднанням несприятливих генотипів. У результаті рандомізації було сформовано дві підгрупи спостереження: 1 підгрупа – 22 хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння з несприятливими комбінаціями генотипів, які отримували еналаприл у добовій дозі 20 мг, карведілол у добовій дозі 50 мг та спіронолактон у дозі 50 мг на добу; 2 підгрупа – 20 пацієнтів із несприятливими комбінаціями генотипів, хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння, які отримували лізіноприл у добовій дозі 20 мг, небівалол у добовій дозі 10 мг та еплеренон у дозі 50 мг на добу. Досліджувався вплив терапії на стан вуглеводного, ліпідного обміну, антропометричні та кардіогемодинамічні показники. Аналіз динаміки показників у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння з несприятливими комбінаціями генотипів показав, що в результаті проведення комплексної терапії спостерігалось поліпшення клінічної картини, показників ліпідного профілю та кардіогемодинаміки. При цьому достовірна різниця зсувів показників при застосуванні різних схем лікування не була відзначена.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, ожиріння, стандартна терапія, несприятливі комбінації генотипів.



Резюме**О. И. Кадыкова,***Харьковский национальный медицинский университет, проспект Науки, 4, г. Харьков, Украина, 24089***ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ОЖИРЕНИЕМ**

В статье проведена оценка влияния различных схем стандартной терапии хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца и ожирением с неблагоприятными генотипами полиморфизмов генов. С целью исследования проведено комплексное обследование 222 больных ишемической болезнью сердца и ожирением, среди которых выделено 42 пациента с сочетанием неблагоприятных генотипов. В результате рандомизации были сформированы две подгруппы наблюдения: 1 подгруппа – 22 больных ишемической болезнью сердца и ожирением с неблагоприятными комбинациями генотипов, которые получали эналаприл в суточной дозе 20 мг, карведилол в дозе 50 мг и спиронолактон в дозе 50 мг в сутки; 2 подгруппа – 20 пациентов с неблагоприятными комбинациями генотипов, больных ишемической болезнью сердца и ожирением, получавших лизиноприл в дозе 20 мг, небивалол в суточной дозе 10 мг и эплеренон в дозе 50 мг в сутки. Исследовалось влияние терапии на состояние углеводного, липидного обмена, антропометрические и кардиогемодинамические показатели. Анализ динамики показателей у больных ишемической болезнью сердца и ожирением с неблагоприятными комбинациями генотипов показал, что в результате проведения комплексной терапии наблюдалось улучшение клинической картины, показателей липидного профиля и кардиогемодинамики. При этом достоверная разница сдвигов показателей при применении различных схем лечения не была отмечена.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, ожирение, стандартная терапия, неблагоприятные комбинации генотипов.

Автор, відповідальний за листування: *kadykova.olga1985@gmail.com*

Вступ

Хронічна серцева недостатність (ХСН) – є актуальною проблемою сучасної медицини, що значно частіше спостерігається у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) за умов коморбідності з ожирінням. ІХС й ожиріння мають багато спільних патогенетичних механізмів, що призводять до розвитку та наростання тяжкості ХСН.

Сьогодні велика увага науковців прикута до вивчення ролі поліморфізмів генів у патогенезі серцево-судинних захворювань і пов'язаних з ними станів. Зокрема, у ряді робіт встановлено, що з патогенезом ХСН пов'язані деякі генотипи поліморфізмів генів, асоційованих з нейрогуморальною активацією, ендотеліальною дисфункцією, імунним запаленням і порушеннями адипоцитокінового та ліпідного обмінів [1–8].

Існують дані про те, що ефективність лікування у хворих із серцево-судинною патологією залежить, зокрема, від поліморфізмів генів [9–11]. При цьому роботи у зазначеному напрямку досить суперечливі та наведені в них асоціації генетичних поліморфізмів з ефективністю терапії істотно відрізняються у різних популяціях, що обумовлює продовження досліджень у цьому напрямку.

Мета – оцінити вплив різних схем стандартної терапії хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння з несприятливими генотипами поліморфізмів генів та, у разі отримання вірогідних відмінностей, розробити диференційоване лікування даної когорти хворих.

Матеріали та методи. Із метою дослідження проведено комплексне обстеження 222 хворих з



ІХС й ожирінням, які перебували на лікуванні в кардіологічному відділенні КЗОЗ Харківської міської клінічної лікарні №27, яка є базовим лікувальним закладом кафедри внутрішньої медицини №2 і клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України. Групу порівняння склали 115 хворих на ІХС з нормальною масою тіла. До контрольної групи увійшло 35 практично здорових осіб. У дослідження не включали хворих з важкою супутньою патологією органів дихання, травлення, нирок та осіб з онкологічними захворюваннями.

Діагноз встановлювався у відповідності з діючими наказами МОЗ України [12,13].

У дослідженні визначали антропометричні показники об'єм талії (ОТ) та об'єм стегон (ОС), ОТ/ОС, об'єм шиї (ОШ), зріст, індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою (індекс Кетле): вага(кг)/ріст (м²).

Із метою контролю вуглеводного обміну визначали рівень глюкози глюкозооксидантним методом, визначення глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) у цільній крові проводили фотометричним методом за реакцією з тіобарбітуровою кислотою з використанням комерційної тест-системи фірми «Реагент» (Україна) відповідно до доданої інструкції.

Концентрацію інсуліну визначали імуноферментним методом із використанням комерційної тест-системи INSULIN ELISA KIT виробництва фірми «Monobind» (США). Інсулінорезистентність визначалася за моделлю НОМА-IR = концентрація інсуліну (мкОД/мл) × глюкоза (ммоль/л)/22,5.

Дослідження параметрів ліпідного обміну включало визначення загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) ферментативним методом за допомогою наборів реагентів «Cholesterol Liquicolor» фірми «Human» (Німеччина), «Triglycerides GPO» фірми «Human» (Німеччина). Вміст холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) обчислювали за формулою Friedewald W. T.: ХС ЛПНЩ = ЗХС – (ХСЛПВЩ + ТГ/2,22), де ТГ/2,22 – це вміст холестерину в складі ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ). Коефіцієнт атерогенності (КА) обчислювали за формулою Клімова А. М.: КА = (ЗХС – ХС ЛПВЩ)/ХС ЛПВЩ.

Дослідження алейних поліморфізмів Met235Thr гена ангіотензиногена (АТГ),

Gln27Glu гена β₂-адренорецепторів, G-308A гена фактора некрозу пухлин-α (ФНП-α), Arg223Gln гена лептину проводили методом полімеразної ланцюгової реакції з електрофоретичною детекцією результатів із використанням наборів реактивів «SNP-ЕКСПРЕС» виробництва ТОВ НВФ «Літех» (РФ); алейних поліморфізмів Glu298Asp гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS), C-174G гена інтерлейкіну (ІЛ-6), гена рецептору-1 окисненого ліпопротеїну низької щільності (OLR1) – з використанням наборів реактивів «SNP-ЕКСПРЕС» виробництва ЗАО «Синтол» (РФ). Правильність розподілу частот генотипів визначалася відповідністю рівноваги Харді-Вайнберга ($p_i^2 + 2 p_i p_j + p_j^2 = 1$). Дослідження проводились у молекулярно-генетичному відділі центральної науково-дослідної лабораторії Харківського національного медичного університету МОЗ України.

Ехокардіографічне дослідження проводили за стандартною методикою (Фейгенбаум Х., 1999) на ультразвуковому апараті RADMIR (Ultima PRO 30) (Харків, Україна). У М-режимі визначали такі параметри лівого шлуночка (ЛШ): кінцевий діастолічний розмір (КДР) (мм), кінцевий систолічний розмір (КСР) (мм), товщину задньої стінки (ТЗСЛШ) (мм), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП) (мм). Кінцевий діастолічний і систолічний об'єми (КДО і КСО) (см³) ЛШ обчислювали за методом Simpson (1991), після чого обчислювали фракцію викиду (ФВ) ЛШ (%). Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) обчислювали за формулою (Devereux R. і співавт., 1986): $1,04 \times [(ТМШП + ТЗСЛШ + КДР)^3] - [КДР]^3 - 13,6$. Також визначали розмір лівого передсердя (ЛП) (см) та аорти (см). Діастолічна функція ЛШ (ДДЛШ) досліджувалася шляхом реєстрації доплерівського трансмітрального діастолічного потоку. Визначали максимальні швидкості раннього (Е) (см/с) і пізнього (А) (см/с) наповнення ЛШ, їх співвідношення (Е/А) (од), час ізоволюметричного розслаблення ЛШ (iVRT) (мс). Структуру діастолічного наповнення ЛШ класифікували відповідно до традиційних критеріїв (Алехин М. Н., Седов В. П., 1996). Псевдонормальний тип трансмітрального діастолічного потоку ідентифікували за допомогою проби Вальсальви.

У ході дослідження вже встановлено, що незалежними предикторами виживання пацієнтів з ХСН, що виникла на тлі ІХС й ожиріння, за даними регресійної моделі пропорційних ризиків Кокса є наступні генотипи: Т/Т поліморфного



локусу M235T гена АТГ, А/А поліморфного локусу G-308A гена ФНП- α , G/G поліморфного локусу C-174G гена ІЛ-6, G/G поліморфного локусу Glu298Asp гена eNOS, C/C поліморфного локусу A/C гена OLR1, G/G поліморфного локусу Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів, G/G поліморфного локусу Arg223Gln гена лептину. Тому було вирішено оцінити ефективність використання стандартної терапії з урахуванням генетичних поліморфізмів.

У процесі дослідження встановлено, що серед 222 пацієнтів із ІХС й ожирінням 72 хворих мали генотип Т/Т поліморфного локусу M235T гена АТГ, 77 – G/G генотип поліморфного локусу Gln27Glu гена β_2 -адренорецепторів, 58 – А/А генотип поліморфного локусу G-308A гена ФНП- α , 131 – G/G генотип поліморфного локусу C-174G гена ІЛ-6, 109 – G/G генотип поліморфного локусу Glu298Asp гена eNOS, 79 – C/C генотип поліморфного локусу A/C гена OLR1 і 108 – G/G генотип поліморфного локусу Arg223Gln гена лептину. Поєднання всіх несприятливих генотипів спостерігалось у 42 хворих з ІХС й ожирінням.

Нами проведено порівняльний аналіз ефективності різних модулаторів нейрогормональних вазоконстрикторних систем: іАПФ (еналаприл, лізіноприл), β -адреноблокаторів (карведілол, небівалол), антагоністів альдостерону (спіронолактон, еплеренон).

Перед залученням до дослідження всі хворі отримували стандартизований лікувальний комплекс: фуросемід 60–100 мг на добу, при вираженій затримці рідини внутрішньовенно, деяким хворим в поєднанні з гідрохлоротиазидом в дозі 25–100 мг на добу, спіронолактон в дозі 25–100 мг на добу, еналаприл в дозі від 2,5 до 20 мг, аспірин у дозі 75 мг на добу, клопидогрель у дозі 75 мг на добу, аторвастатин у дозі 20–40 мг на добу. За наявності показань 8 (19,05 %) пацієнтів отримували ізосорбід динітрат у дозі 20–80 мг на добу, 3 (7,14 %) хворих – дигоксин у дозі 0,125–0,25 мг на добу та 2 (4,76 %) пацієнти – аміодарон у дозі 200–300 мг на добу.

У результаті рандомізації було сформовано дві підгрупи спостереження: 1 підгрупа – 22 хворих на ІХС й ожиріння з несприятливими комбінаціями генотипів, які отримували еналаприл у добовій дозі 20 мг, карведілол у добовій дозі 50 мг та спіронолактон у дозі 50 мг на добу; 2 підгрупа – 20 пацієнтів із несприятливими комбінаціями генотипів, хворих на ІХС й ожиріння,

які отримували лізіноприл у добовій дозі 20 мг, небівалол у добовій дозі 10 мг та еплеренон у дозі 50 мг на добу.

Слід зазначити, що лише після досягнення стану еуволемії через 7 – 8 днів від початку лікування додатково до стандартизованого комплексу призначали один із β -адреноблокаторів. Дозу β -адреноблокаторів обирали індивідуально, методом титрування, починаючи з 1/8 від середньої терапевтичної дози. Карведілол: початкова доза становила 3,125 мг 2 рази на добу після їжі, із збільшенням на 3,125 мг через кожні 2 тижні, цільова доза – 50 мг. Небівалол: цільова доза становила 10 мг, початкова доза – 1,25 мг, кожні 2 тижні дозу збільшували на 1,25 мг.

Адекватною клінічною відповіддю на титраційні дози β -адреноблокаторів вважали відсутність таких проявів: зниження систолічного артеріального тиску (САТ) нижче 90 мм рт. ст., частоти серцевих скорочень (ЧСС) менше 55 на хвилину, поява задишки у спокої або явного її посилення при звичайному фізичному навантаженні, епізоди задухи, ортопноє. За необхідності у хворих із тяжкою ХСН титрування β -адреноблокаторів проводили дуже повільно, із збільшенням інтервалів між черговими етапами титрування.

Отримані результати представлені у вигляді середнього значення \pm стандартне відхилення від середнього значення ($M \pm m$). Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою пакета Statistica, версія 6,0. Оцінку відмінностей між групами при розподілі, близькому до нормального, проводили за допомогою критерію Пірсона. Статистично достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Вплив на досліджені показники стандартної терапії у хворих з ІХС й ожирінням з несприятливими комбінаціями генотипів представлено в таблиці 1.

Під впливом стандартної терапії спостерігалось достовірне зниження рівнів САТ, діастолічного АТ (ДАТ) та ЧСС в обох підгрупах. Як видно з таблиці 1, у середньому в підгрупах офісний САТ знизився з $161,4 \pm 3,2$ мм рт. ст. до $129,3 \pm 2,1$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) у 1 підгрупі та до $126,6 \pm 2,7$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) у 2 підгрупі. Рівень ДАТ відповідно знизився з $97,9 \pm 2,4$ мм рт. ст. до $81,3 \pm 1,9$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) та до $78,4 \pm 2,2$ мм рт. ст. ($p < 0,05$).



Таблиця 1 – Вплив на досліджені показники стандартної терапії у хворих з ІХС й ожирінням з несприятливими комбінаціями генотипів (М ± m)

Показники	До лікування, (n = 42)	Після лікування, (n = 42)	
		1 підгрупа, (n = 22)	2 підгрупа, (n = 20)
САТ, мм рт. ст.	161,4 ± 3,2	129,3 ± 2,1*	126,6 ± 2,7#
ДАТ, мм рт. ст.	97,9 ± 2,4	81,3 ± 1,9*	78,4 ± 2,2#
ЧСС, уд. за 1 хв.	89,6 ± 2,8	69,4 ± 1,8*	69,9 ± 1,7#
Інсулін, мкОД/мл	10,5 ± 0,8	9,1 ± 0,9	9,0 ± 0,8
Глюкоза, ммоль/л	4,43 ± 0,07	4,39 ± 0,05	4,33 ± 0,06
НОМА, од.	2,4 ± 0,48	2,39 ± 0,42	2,41 ± 0,38
HbA _{1c} , %	5,12 ± 0,51	5,08 ± 0,45	5,11 ± 0,49
ОТ, см	113,71 ± 1,68	111,66 ± 1,67	112,34 ± 1,72
ОС, см	114,52 ± 1,86	113,99 ± 1,76	113,29 ± 1,82
ОТ/ОС	0,99 ± 0,002	0,98 ± 0,005	0,99 ± 0,002
ІМТ, кг/м ²	38,56 ± 0,46	37,92 ± 0,55	38,01 ± 0,42
ОШ, см	58,41 ± 0,78	57,93 ± 0,67	57,69 ± 0,71
ЗХС, ммоль/л	5,59 ± 0,22	5,37 ± 0,20	5,33 ± 0,28
ТГ, ммоль/л	2,12 ± 0,18	1,49 ± 0,20*	1,51 ± 0,19#
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,01 ± 0,03	1,64 ± 0,03*	1,69 ± 0,02#
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,78 ± 0,24	3,15 ± 0,21*	3,13 ± 0,22#
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	1,86 ± 0,04	1,09 ± 0,06*	1,08 ± 0,05#
КА	4,67 ± 0,18	3,41 ± 0,12*	3,39 ± 0,19#
КДО, мл	180,37 ± 30,6	157,43 ± 29,4*	158,21 ± 30,5#
КСО, мл	88,8 ± 9,4	73,7 ± 10,1*	73,5 ± 10,2#
КДР, см	5,38 ± 0,43	4,69 ± 0,42*	4,65 ± 0,39#
КСР, см	3,98 ± 0,41	3,72 ± 0,39*	3,69 ± 0,43#
Аорта, см	3,44 ± 0,24	3,39 ± 0,26	3,41 ± 0,27
ЛП, см	3,92 ± 0,18	3,88 ± 0,22	3,87 ± 0,20
ПП, см	3,87 ± 0,19	3,83 ± 0,17	3,88 ± 0,18
ТЗСЛЩ, см	1,30 ± 0,09	1,29 ± 0,08	1,28 ± 0,10
ТМШП, см	1,30 ± 0,08	1,29 ± 0,09	1,28 ± 0,08
ВТС, см	0,53 ± 0,07	0,52 ± 0,08	0,52 ± 0,09
ФВ, %	41,27 ± 7,4	48,13 ± 8,1*	49,36 ± 8,3#
ММЛЩ, г	268,3 ± 43,5	239,1 ± 46,4*	238,8 ± 44,2#
Е, мм/с	63,89 ± 2,2	71,67 ± 2,3*	72,48 ± 2,4#
А, мм/с	72,41 ± 1,9	65,321 ± 1,8*	64,97 ± 1,9#
IVRT, мс	104,9 ± 2,2	101,4 ± 2,4	101,3 ± 2,3
DT, мс	231,4 ± 6,2	226,7 ± 7,1	225,3 ± 6,9
Е/А, од.	0,88 ± 0,02	1,09 ± 0,02*	1,12 ± 0,05#

Примітка: * – між до лікування та після лікування в 1 підгрупі $p < 0,05$, # – між до лікування та після лікування в 2 підгрупі $p < 0,05$; ° – між 1 та 2 підгрупами після лікування $p < 0,05$

ЧСС також достовірно зменшилася в обох підгрупах з $89,6 \pm 2,8$ уд. за 1 хв. до $69,4 \pm 1,8$ уд. за 1 хв. і $69,9 \pm 1,7$ уд. за 1 хв., що свідчить про антиадренергічну дію блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. У той же час, порівняльна оцінка динаміки САТ, ДАТ та ЧСС у підгрупах хворих з ІХС й ожирінням з

несприятливими комбінаціями генотипів, які приймали різні схеми лікування, не показала достовірних різниць у виборі терапевтичної стратегії.

При аналізі впливу обраної терапії на показники вуглеводного обміну не виявлено суттєвих відхилень. Відмічено лише тенденцію, яка міс-



тилася у зниженні рівнів глюкози на 0,9 % і 2,26 % ($p > 0,05$), інсуліну – на 13,33 % і на 14,29 % у 1 і 2 підгрупах відповідно ($p > 0,05$) до та після проведеної терапії. Різниця за показниками вуглеводного обміну у хворих на ІХС й ожиріння залежно від схем лікування встановлено не було.

Аналіз конституційних показників показав, що вірогідних відмінностей щодо ОС, ОТ, ОШ, ІМТ і співвідношення ОТ/ОС у хворих ІХС й ожирінням з несприятливими комбінаціями генотипів, як до та після лікування, так і між досліджуваними підгрупами виявлено не було ($p > 0,05$).

При вивченні ліпідного спектра крові в обох підгрупах після лікування відзначено збільшення рівня антиатерогенної фракції ХС ЛПВЩ і зменшення рівнів проатерогенних ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ і КА. У пацієнтів 1 підгрупи рівень ХС ЛПВЩ підвищився на 38,41 % з $1,01 \pm 0,03$ ммоль/л до застосування терапії до $1,64 \pm 0,03$ ммоль/л після лікування ($p < 0,05$), а рівні ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ і КА знизились на 29,72 % (з $2,12 \pm 0,18$ ммоль/л до $1,49 \pm 0,20$ ммоль/л), 16,67 % (з $3,78 \pm 0,24$ ммоль/л до $3,15 \pm 0,21$ ммоль/л), 41,40 % (з $1,86 \pm 0,04$ ммоль/л до $1,09 \pm 0,06$ ммоль/л) і 26,98 % (з $4,67 \pm 0,18$ до $3,41 \pm 0,12$) відповідно ($p < 0,05$). Рівень ХС ЛПВЩ у пацієнтів 2 підгрупи збільшився на 40,24 % з $1,01 \pm 0,03$ ммоль/л до застосування терапії до $1,69 \pm 0,02$ ммоль/л після лікування ($p < 0,05$), а рівні ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ і КА зменшились на 28,77 % (з $2,12 \pm 0,18$ ммоль/л до $1,51 \pm 0,19$ ммоль/л), 17,19 % (з $3,78 \pm 0,24$ ммоль/л до $3,13 \pm 0,22$ ммоль/л), 41,94 % (з $1,86 \pm 0,04$ ммоль/л до $1,08 \pm 0,05$ ммоль/л) і 21,41 % (з $4,67 \pm 0,18$ до $3,39 \pm 0,19$) відповідно ($p < 0,05$). Вірогідних відмінностей за показниками ліпідного обміну в залежності від застосування різних схем лікування встановлено не було. Слід зауважити, що антропометричні дані пацієнтів не зазнали істотних змін ні в одній з груп, отже динаміка лабораторних показників може бути пов'язана лише з впливом модуляторів нейрогормональних вазоконстрикторних систем.

Висновки

Таким чином, аналіз динаміки показників у хворих на ІХС й ожиріння з несприятливими комбінаціями генотипів показав, що в результаті проведення комплексної терапії спостерігалось

Дослідження змін показників кардіогемодинаміки продемонструвало, що на тлі лікування відбулась нормалізація морфо-функціональних параметрів ЛШ, що проявилось зменшенням КДО, КСО, КДР, КСР, ММЛШ і збільшенням ФВ в обох підгрупах. При цьому в обох підгрупах вірогідно знизились КДО на 12,72 % і 12,29 % (з $180,37 \pm 30,6$ мл до $157,43 \pm 29,4$ мл і $158,21 \pm 30,5$ мл у 1 і 2 підгрупах відповідно), КСО на 17,01 % і 17,23 % (з $88,8 \pm 9,4$ мл до $73,7 \pm 10,1$ мл і $73,5 \pm 10,2$ мл), КДР на 12,83 % і 13,57 % (з $5,38 \pm 0,43$ см до $4,69 \pm 0,42$ см і $4,65 \pm 0,39$ см), КСР на 6,53 % і 7,29 % (з $3,98 \pm 0,41$ см до $3,72 \pm 0,39$ см і $3,69 \pm 0,43$ см), ММЛШ на 10,88 % і 10,99 % (з $268,3 \pm 43,5$ г до $239,1 \pm 46,4$ г і $238,8 \pm 44,2$ г), підвищилась ФВ на 14,25 % і 16,38 % (з $41,27 \pm 7,4$ % до $48,13 \pm 8,1$ % і $49,36 \pm 8,3$ %) ($p < 0,05$). Порівняння даних ехокардіографії між підгрупами після лікування встановило лише тенденцію, яка міститься у зниженні КДО, КСО, КДР, КСР, ММЛШ і збільшенні ФВ у пацієнтів, які отримували комбінацію лізіноприлу, небівалолу й еплеренону ($p > 0,05$). Підвищення скоротливості міокарда, можливо, зумовлено антишемічним ефектом інгібування внутрішньосерцевої системи ангіотензину II внаслідок збільшення коронарного кровотоку та зниження потреби міокарда в кисні, а також попередження апоптозу міоцитів.

Дія комбінації препаратів в обох підгрупах на показники діастолічної функції ЛШ виявилась суттєвою. Вона проявилась у достовірному ($p < 0,05$) збільшенні швидкостей раннього наповнення ЛШ як при спектральному, так і при тканинному доплері, зниження швидкостей пізнього наповнення ЛШ, а також зростання їх співвідношень. При цьому в обох підгрупах відзначено тенденцію до зниження DT та IVRT ($p > 0,05$). Крім того, встановлено достовірне ($p < 0,05$) зниження інтегрального показника діастолічної функції E/A, що є свідченням зменшення виразності діастолічної дисфункції. У той же час, порівняльна оцінка динаміки показників діастолічної функції ЛШ у підгрупах хворих, яким були призначені різні комбінації лікарських засобів, не показала достовірних різниць у виборі терапевтичної стратегії.

поліпшення клінічної картини, показників ліпідного профілю та кардіогемодинаміки. При цьому достовірна різниця зсувів показників при застосуванні різних схем лікування не була відзначена.



Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень полягають у визначенні ефективності використання різних гіполіпідемічних засобів у хворих на

ішемічну хворобу серця з супутнім ожирінням у залежності від поліморфізмів генів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.

References (список літератури)

1. Rudyk YuS. KhSN i geneticheskie polimorfizmy: rol β -adrenoretseptorov [CHF and genetic polymorphism: the role of β -adrenergic receptors]. *Sertseva nedostatnist.* 2009; 2: 20–27.
2. Chen S, Zhang L, Wang HW, Wang XY, Li XQ, Zhang LL. The M235T polymorphism in the angiotensinogen gene and heart failure: a meta-analysis. *J. of the Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst.* 2014; 15(2): 190–195. doi: 10.1177 / 1470320312465455.
3. Bai Y, Wang L, Hu S, Wei Y. Association of angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism with heart failure: a meta-analysis. *Mol Cell. Biochem.* 2012; 361(1–2): 297–304.
4. Zhang H, Wu J, Yu L. Association of Gln27Glu and Arg16Gly Polymorphisms in Beta2-Adrenergic Receptor Gene with Obesity Susceptibility: A Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2014; 9(6): e100489. doi: 10.1371/journal.pone.0100489.
5. Tardin OMA, Pereira SB, Velloso MWM, Balieiro HM, Costa B, Alves ThO, Giro C, Pessoa LP, Ribeiro GS, Mesquita ET. Genetic Polymorphism G894T and the Prognosis of Heart Failure Outpatients. *Arq Bras Cardiol.* 2013 Oct; 101(4): 352–358. doi: 10.5935/abc.20130167
6. Li S, Jiao X, Tao L. Tumor necrosis factor-alpha in mechanic trauma plasma mediates cardiomyocyte apoptosis. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007; 293(3): H1847–H1852.
7. Yang Y, Zhang F, Skrip L, Lei H, Wang Y, Hu D, Ding R. IL-6 gene polymorphisms and CAD risk: a meta-analysis. *Mol. Biol. Rep.* 2013; 40: 2589–2598. DOI: 10.1007/s11033-012-2345-x.
8. Leonarduzzi G, Gamba P, Gargiulo S, Biasi F, Poli G. Inflammation-related gene expression by lipid oxidation-derived products in the progression of atherosclerosis. *Free Radic. Biol. Med.* 2012; 52: 19–34. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.09.031.
9. Shalimova AS. Dyferentsiyovane likuvannya patsiyentiv z komorbidnoyu patolohiyeyu – hipertoničnoyu khvoroboyu i tsukrovym diabetom 2 typu v zalezhnosti vid polimorfizmu hena AGTR1 [Differentiated treatment of patients with comorbid pathology – hypertension and type 2 diabetes depending on the polymorphism of the AGTR1 gene]. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny.* 2015; 2(121): 198–201.
10. Shevchenko OV. Vliyaniye geneticheskikh polimorfizmov na effektivnost' lozartana u bol'nykh essentsial'noy arterial'noy gipertenziiyey [Influence of genetic polymorphisms on the efficacy of losartan in patients with essential arterial hypertension]. *Byulleten' meditsinskikh Internet-konferentsiy.* 2012; 2(8): 598–600.
11. Martínez-Gómez LE, Cruz M, Martínez-Nava GA, Madrid-Marina V, Parra E, García-Mena J, Espinoza-Rojo M, Estrada-Velasco BI, Pizarroman LF, Aguilera P, Burguete-García AI. A replication study of the IRS1, CAPN10, TCF7L2, and PPARG gene polymorphisms associated with type 2 diabetes in two different populations of Mexico. *Ann Hum Genet.* 2011 Sep; 75(5): 612–620. doi: 10.1111/j.1469-1809.2011.00668.x..
12. Nakaz MOZ Ukrainy vid 02.03.2016 № 152. *Unifikovanyy klinichnyy protokol pervynnoyi, vtorynnoyi (spetsializovanoi) ta tretynnoyi (vysokospetsializovanoi) medychnoyi dopomohy «Stabil'na ishemichna khvoroba sertsya»* [Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 02.03.2016 № 152 "Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care" Stable ischemic heart disease "].
13. Rekomendatsiyi Asotsiatsiyi kardiologiv Ukrainy z diahnostryky ta likuvannya khronichnoyi sertsevoyi nedostatnosti (2017) [Recommendations of the Association of Cardiologists of Ukraine for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure (2017)]. *Sertseva nedostatnist' ta komorbidni stany.* 2017; 1(1): 6–66.

(received 05.02.2018, published online 01.04.2018)

(одержано 05.02.2018, опубліковано 01.04.2018)

