

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О.БОГОМОЛЬЦЯ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

МОЦАК ТЕТЯНА МИХАЙЛІВНА

УДК: 616.13-004.6-031.81:616.13/.14

ДИСЕРТАЦІЯ
**ОСОБЛИВОСТІ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ТА ПЕРИФЕРИЧНОЇ
ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ
АТЕРОСКЛЕРОЗ В ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ**

Галузь знань 22 – «Охорона здоров'я»

Спеціальність 222 – «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Т.М. Моцак

Науковий керівник:

Лизогуб Віктор Григорович,

доктор медичних наук, професор

Київ 2021

АНОТАЦІЯ

Моцак Т.М. Особливості центральної та периферичної гемодинаміки у хворих на генералізований атеросклероз в динаміці лікування - кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 – «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 – «Медицина» – Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, Київ, 2021.

Зміст анотації

В дисертаційній роботі на підставі результатів комплексного обстеження пацієнтів з генералізованим атеросклерозом (ГАС) виявлено зв'язок вмісту в крові серотоніну з клінічними проявами ішемії і об'ємним кровотоком в уражених судинах, доведена ефективність застосування цилостазолу в комплексному лікуванні пацієнтів з ГАС.

Згідно Рекомендацій Європейської асоціації кардіологів (ESC, ЄАК), Європейського товариства судинних хірургів (ESVS, ЄТСХ), схвалених Європейською організацією з вивчення інсульту (ESO, ЄАІ), генералізований атеросклероз, або системний атеросклероз, це патологічний стан при якому спостерігається атеросклеротичне ураження декількох судинних басейнів (2017 ESC Guidelines, 2018).

Згідно з даними Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я (ВООЗ), першою причиною смерті в світі є серцево-судинні захворювання (ССЗ). За даними статистики, за 2018 рік в світі від ССЗ померло 17,9 мільйонів людей, серед них, 85% припало на гострий коронарний синдром (ГКС) та гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) за ішемічним типом. Більша частина, 75% цих смертей зафіксована в країнах з низьким та середнім рівнем життя (Benjamin, Emelia J., et al., 2019). В Україні, за даними Держстату, за 2019 рік зафіксовано понад 580 тисяч смертей, 67% з них – від ССЗ, що складає близько 400 тисяч смертей. Серед них основна причина – атеросклероз та атеротромбоз, що спричинює ішемічну хворобу серця (ІХС) та церебро-васкулярні захворювання, на які припадає 67,5% та 21,8% випадків відповідно.

Наявність ГАС негативно впливає на прогноз пацієнтів. За даними Фрамінгемського дослідження ураження судин декількох басейнів одночасно може бути пов'язане з 2-3 кратним збільшенням ризику смерті від ІХС (Members, Writing Group, et al., 2016; Townsend, Nick, et al., 2015). Нещодавнє дослідження, що включало близько 28000 пацієнтів із ССЗ в анамнезі, продемонструвало, що у пацієнтів із симптомним захворюванням периферичних артерій, але без перенесених інфаркту міокарда (ІМ) чи інсульту, ризик ССЗ був вдвічі вищим, ніж у тих осіб, що перенесли ІМ або інсульт, але не мали симптомних захворювань периферичних артерій (Virani SS, et al., 2020).

Незважаючи на те, що патогенетичні механізми атерогенезу однакові, ступінь їх активності може суттєво різнитись за умови їх локалізації в різних судинних басейнах. Про це свідчить різна ступінь атероматозного стенозу артерій в різних судинних басейнах у одного і того ж хворого. Визначаючими є гемодинамічні фактори центральної та периферичної гемодинаміки. У зв'язку з чим, важливим є вивчення наявності та вираженості атероматозних змін, оцінка об'ємних та швидкісних показників кровотоку в усіх доступних артеріях.

ГАС суттєво відрізняється від локального ураження судин атеросклерозом не тільки більш важкими клінічними проявами, але й змінами нейрогуморального балансу. Відомо, що ішемія кожного з органів – головного мозку, серця, кишечника, нирок та інших органів викликає зміни нейрогуморального статусу не тільки в межах ішемізованого органу, але й в системному кровообігу (2017 ESC Guidelines, 2018; Gildea, John J., et al., 2012; Watts, Stephanie W., et al., 2012; Xu, Lili et al., 2017). Одним із важливих нейрогормонів органного та системного характеру є серотонін (5-НТ). Зокрема, 5-НТ посилює дегрануляцію тучних клітин і, тим самим, викликає вивільнення гістаміну, який, в свою чергу, посідає головне місце у стимуляції утворення нових атеросклеротичних бляшок (Xu, Lili et al., 2017). При ішемічному інсульті рівень 5-НТ в 3-4 рази зростає як в цереброспінальній рідині, так і в плазмі крові; у хворих на ІМ рівень 5-НТ в плазмі крові в три рази перевищує аналогічний показник здорових осіб (Belagaje, Samir R., 2017; Legg, Lynn A et al., 2019). А при

занадто високих концентраціях 5-НТ здатен викликати неконтрольовану гіпотензію та брадикардію (Watts, Stephanie W., et al., 2012). До цього часу залишаються майже не вивченими особливості периферичного серотоніну у хворих на ГАС, невідомо, чому фактори, спрямовані на захист органу, за певних умов погіршують перебіг патологічного процесу, чи є зв'язок між зміною рівня нейрогормонів і ефектом лікування.

Важливу роль в покращенні кровопостачання при атеросклеротичному ураженні артеріального русла відіграють антиагреганти. Одним з таких препаратів є інгібітор фосфодіестерази-3 цилостазол (Ц) (Geng, Deng-Feng et al., 2012; Kim, Jong S, and Oh Young Bang, 2017; Kwon, Sun U et al., 2005; Shinohara, Yukito et al., 2010; Uchiyama, Shinichiro et al., 2014). Незважаючи на досить чисельні дослідження стосовно позитивного впливу Ц як антиагреганта, ефекти препарату у пацієнтів з ГАС, його вплив на рівень серотоніну, залишаються недостатньо вивченими.

Таким чином, проблема генералізованого атеросклерозу актуальна і багатогранна, і поки далека від свого остаточного вирішення. Атеросклеротичне ураження різних судинних басейнів – мультифокальне ураження – поряд з єдиними патогенетичними механізмами має низку особливостей, що зумовлює відмінність в підходах до лікування і профілактики, а також робить особливо складним вибір тактики лікування таких хворих. Удосконалення існуючих та розробка нових схем комбінованої антиагрегантної та вазоактивної терапії хворих на ГАС, заснованої на дослідженні стану локальної та центральної гемодинаміки, нейрогуморального статусу пацієнтів, їх динаміки під впливом лікування сприятиме поліпшенню якості життя пацієнтів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної теми кафедри внутрішньої медицини № 4 Національного медичного університету імені О.О.Богомольця «Порушення гемодинаміки, коронарного кровообігу та ектопічна активність міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця» (№ держреєстрації 0113U004672).

Мета дослідження

Підвищити ефективність лікування хворих на генералізований атеросклероз з синдромом переміжної кульгавості на підставі комплексного аналізу динаміки клініко-гемодинамічних показників та вмісту в крові серотоніну під впливом цилостазолу в складі стандартної терапії.

Задачі дослідження:

1. Дослідити особливості центральної та периферичної гемодинаміки у хворих на генералізований атеросклероз.

2. Порівняти стан центральної та периферичної гемодинаміки у хворих на генералізований атеросклероз та у пацієнтів з клінічними ознаками ураження одного судинного басейну – коронарного.

3. Визначити вміст серотоніну в плазмі та сироватці крові пацієнтів обстежуваних груп та його зв'язок з показниками кровотоку в різних судинних басейнах у пацієнтів з генералізованим атеросклерозом.

4. Оцінити вплив цилостазолу у складі стандартної терапії на показники центральної та периферичної гемодинаміки, частоту розвитку епізодів ішемії міокарду, дистанцію ходьби, когнітивну функцію у пацієнтів з генералізованим атеросклерозом.

5. Визначити динаміку вмісту серотоніну в плазмі та сироватці крові та його зв'язок з дистанцією ходьби у хворих на генералізований атеросклероз під впливом цилостазолу в складі комплексної терапії.

Об'єкт дослідження: генералізований атеросклероз – з клінічними проявами ураження чотирьох судинних басейнів, в т.ч. з синдромом переміжної кульгавості.

Предмет дослідження: показники центральної та периферичної гемодинаміки, дистанції ходьби, холтерівське моніторування ЕКГ, когнітивна функція, рівень серотоніну в плазмі та сироватці крові.

Методи дослідження: загальноклінічні, доплерографія артерій чотирьох судинних басейнів з визначенням об'ємних та швидкісних показників кровотоку, ехокардіографія, добове моніторування ЕКГ, дослідження вмісту серотоніну в

плазмі та сироватці крові, ліпідного профілю, дистанції больової та безбольової ходьби, когнітивної функції, визначення кісточково-плечового індексу (КПІ).

Було проведено 12-тижневе відкрите рандомізоване дослідження з паралельними групами. В процесі роботи обстежили 108 осіб чоловічої статі середнім віком ($67,4 \pm 8,2$ роки). Першу групу склали 56 пацієнтів на ГАС, середній вік ($66,2 \pm 7,8$) років. Головним критерієм включення в групу ГАС було наявність у кожного хворого клінічних проявів ураження чотирьох судинних басейнів: коронарного, каротидного, феморального та мезентеріального. У всіх хворих на ГАС був діагностований синдром переміжної кульгавості (СПК), як результат атеросклеротичного ураження артерій нижніх кінцівок. Всі хворі групи ГАС мали прояви ІХС: у 44 (78,6%) з них був постінфарктний кардіосклероз, 12 (21,4%) мали в анамнезі ГКС, який закінчився коронарною реваскуляризацією (КР). У всіх хворих на ГАС була діагностована атеросклеротична енцефалопатія – у 46 (82,1%) з них спостерігали постінсультний синдром, 10 (17,9%) хворих мали в анамнезі транзиторне порушення мозкового кровообігу (ТІА). Всі гострі порушення мозкового та коронарного кровообігу пацієнти перенесли більше, ніж за 12 місяців до включення в дослідження. Крім того, кожний хворий групи ГАС мав клінічні прояви черевної стенокардії. В другу групу увійшли 27 осіб чоловічої статі середнім віком - $65,2 \pm 5,4$ років, з перенесеним більше року до включення в дослідження ішемічним ураженням головного мозку: 19 (70,4%) пацієнтів мали ГПМК за ішемічним типом, 8 (29,6%) хворих – ТІА. Третю групу, склали 25 хворих з ІХС – стабільною стенокардією напруги I-II функціонального класу (ФК) за класифікацією Канадської асоціації кардіологів, що аналогічна хронічному коронарному синдрому (ХКС), клінічному сценарію I – пацієнти з підозрою на ІХС і «стабільними» ангінальними симптомами та/або задишкою (згідно ESC 2019), пацієнти з постінфарктним кардіосклерозом - віком ($65,8 \pm 6,8$) років, без ознак ГАС. Контрольну групу (КГр) склали 18 практично здорових осіб чоловічої статі, середній вік ($59,7 \pm 8,6$) років. У пацієнтів 2-ї та 3-ї груп не було клінічних ознак генералізованого атеросклерозу. Кісточково-плечовий

індекс у пацієнтів КГр склав $1,04 \pm 0,05$, у хворих 2-ї групи – $0,91 \pm 0,05$, 3-ї групи – $0,92 \pm 0,04$, а у хворих 1-ї групи (ГАС) – $0,69 \pm 0,07$, що вказує на значне ураження в останніх периферичних артерій.

Обстеження були виконані згідно рекомендацій МОЗ України та міжнародних рекомендацій. Пацієнти приймали участь в дослідженні добровільно, до початку дослідження всі вони, отримавши вичерпну інформацію щодо характеру дослідження та властивостей цилостазолу, підписали інформовану згоду.

Пацієнтів групи ГАС обстежували двічі – до призначення цилостазолу та через 12 тижнів його прийому. Пацієнти групи ГАС були рандомізовані на дві підгрупи: прийому цилостазолу (ГАС-Ц, $n=28$) та порівняння (ГАС-П, $n=28$) – у співвідношенні 1:1 з урахуванням вихідного віку (<70 або ≥ 70 років) як фактору стратифікації. Пацієнти підгрупи ГАС-Ц додатково до базисної терапії, яка відповідала чинним рекомендаціям щодо лікування пацієнтів з атеросклеротичним ураженням коронарних, церебральних і периферичних артерій і не змінювалась протягом усього дослідження, приймали цилостазол («плестазол» виробництва Київського вітамінного заводу) 100 мг 2 рази на день, а пацієнти підгрупи ГАС-П – лише базисну терапію. Відповідно міжнародним рекомендаціям по веденню хворих із захворюванням периферичних артерій та супутньою патологією, пацієнти отримували лікування: антиагрегантну терапію – ацетилсаліцилову кислоту (АСК) в низьких дозах (75мг на добу); гіполіпідемічну терапію (статины), селективні β -адреноблокатори, інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (іАПФ) або блокатори рецепторів ангіотензину-II, антагоністи кальцію, низькі дози діуретиків (за необхідності в якості антигіпертензивних препаратів). Хворі зі стенокардією напруги за необхідності приймали нітрати (іzosорбїду динїтрат, іzosорбїду мононїтрат або нїтрогліцерин).

При аналізі показників центральної та внутрішньосерцевої гемодинаміки найгірші показники були зафіксовані у хворих на ГАС (1-а група), порівняно з пацієнтами інших груп (2-а, 3-я та КГр). Середньогрупова частота серцевих

скорочень (ЧСС) у пацієнтів 1-ї групи була меншою на 7,6% ($p < 0,05$), порівняно з КГр. Хвилинний об'єм кровотоку (ХОК), який є важливим інтегральним показником центральної гемодинаміки, був найнижчим в 1-й групі хворих і склав $3,17 \pm 0,14$ мл/хв. У відсотковому відношенні ХОК в 1-й групі був на 23,1% ($p < 0,01$) меншим, ніж в КГр. У пацієнтів 2-ї групи, які перенесли ішемічний інсульт, ХОК достовірно не відрізнявся ($p > 0,05$) від його значень в КГр і склав $4,15 \pm 0,11$ мл/хв, а у пацієнтів 3-ї групи, які мали постінфарктний кардіосклероз, ХОК був нижче на 9,5% ($p < 0,05$), ніж в КГр. Фракція викиду (ФВ) лівого шлуночка у пацієнтів 1-ї та 3-ї груп також була нижче, ніж в КГр, відповідно на 24,9% і 20,6% ($p < 0,05$ в обох випадках). У пацієнтів групи ГАС спостерігали гірші показники не тільки насосної, а й скоротливої функції лівого шлуночка, про що свідчить зменшення швидкості циркуляторного скорочення волокон міокарда (V_{cf}) – $1,06 \pm 0,07$ окр/сек⁻¹, що на 13,8% ($p < 0,05$) нижче, ніж в КГр.

Первинне обстеження пацієнтів показало гірші швидкісні та об'ємні показники кровотоку в периферичних артеріях у пацієнтів всіх (1-ї, 2-ї, 3-ї) груп хворих, порівняно з КГр, при цьому найбільш виражені зміни були зафіксовані у хворих групи ГАС. Показники об'ємного кровотоку у пацієнтів групи ГАС були достовірно ($p < 0,001$) нижчими, ніж у практично здорових осіб, у всіх чотирьох досліджуваних артеріях: в *arteria carotis interna* (ACI) – на 56,2% ($p < 0,001$), в *arteria mesenterica superior* (AMS) – на 56,5% ($p < 0,001$), в *arteria femoralis communis* (AFC) – на 58,5% ($p < 0,001$), в *arteria tibialis posterior* (ATP) – на 71,1% ($p < 0,001$). Швидкісні показники кровотоку у пацієнтів групи ГАС були вищі ($p < 0,001$), порівняно з пацієнтами КГр. Необхідно також враховувати той факт, що всі пацієнти були похилого віку.

Визначено високі рівні нейромедіатора серотоніну (5-НТ) як у плазмі, так і в сироватці крові в усіх групах хворих. Так, рівень серотоніну в плазмі крові у пацієнтів 1-ї групи був вище в 7,5 разів ($p < 0,001$), у пацієнтів 2-ї групи – в 2,7 рази ($p < 0,01$), а у пацієнтів 3-ї групи – на 37,5% ($p < 0,05$), ніж в КГр. Рівень серотоніну в сироватці крові був також вище у пацієнтів 1-ї групи – в 4,7 разів

($p < 0,001$), 2-ї групи – в 2,5 рази ($p < 0,01$), 3-ї групи – на 34,1% ($p < 0,05$), ніж у осіб КГр.

Виявлено сильні та середньої сили кореляційні зв'язки між показниками об'ємного кровотоку в досліджуваних артеріях та рівнем серотоніну в плазмі та сироватці крові. Перш за все, звертає на себе увагу сильний зворотній кореляційний зв'язок між FV в AMS та рівнем 5-НТ в плазмі ($r = -0,793$; $p < 0,05$), та між FV в AMS та рівнем 5-НТ в сироватці крові ($r = -0,765$; $p < 0,05$). Наявність сильного кореляційного зв'язку між рівнем периферичного серотоніну та кровотоком в мезентеріальних судинах може бути пов'язана з тим, що більша частина 5-НТ (95%) виробляється ентерохромафінними клітинами слизової оболонки тонкого кишечника. Середньої сили зворотній кореляційний зв'язок був виявлений між FV в АСІ та рівнем 5-НТ в плазмі ($r = -0,538$; $p < 0,05$) та в сироватці крові ($r = -0,418$; $p < 0,05$). При проведенні кореляційного аналізу між показниками об'ємного кровотоку в судинах нижніх кінцівок та рівнем 5-НТ був також зафіксований зворотній кореляційний зв'язок. Середньої сили зворотній кореляційний зв'язок був зафіксований між FV в АФС та рівнем 5-НТ в плазмі ($r = -0,363$; $p < 0,05$) та в сироватці крові ($r = -0,517$; $p < 0,05$). Середньої сили зворотній кореляційний зв'язок був зафіксований між FV в АТР та рівнем 5-НТ в плазмі ($r = -0,336$; $p < 0,05$) і в сироватці крові ($r = -0,322$; $p < 0,05$). Отже, при проведенні кореляційного аналізу між показниками об'ємного кровотоку досліджуваних артерій та рівнями 5-НТ в плазмі та сироватці крові було виявлено сильні та середньої сили негативні кореляційні зв'язки. Сильний кореляційний зв'язок між показниками FV в AMS та рівнем 5-НТ, підтверджує зв'язок рівня 5-НТ від вираженості ішемії кишечника, тобто від рівня об'ємного кровотоку в мезентеріальних артеріях.

Через 12 тижнів лікування цилостазолом (в складі базисної терапії), були виявлені позитивні зміни кровотоку в досліджуваних судинах пацієнтів підгрупи ГАС-Ц. В підгрупі ГАС-П, які отримували лише базисну терапію, достовірних змін показників кровотоку не було виявлено.

При додаванні до комплексної терапії Ц в дозі 200 мг на добу у хворих на ГАС з ураженням чотирьох судинних басейнів, спостерігали покращення показників центральної та внутрішньосерцевої гемодинаміки, в першу чергу за рахунок збільшення скоротливої та насосної функції лівого шлуночка. Отримані нами данні свідчать, що прийом Ц сприяє збільшенню ФВ на 4,9% ($p < 0,05$), ХОК – на 14,9% ($p < 0,01$) та V_{cf} – на 4,7% ($p < 0,05$). Фармакотерапевтичний ефект Ц проявився також у хронотропній дії – збільшення ЧСС на 7,4% ($p < 0,05$). Певною мірою поліпшенню показників центральної гемодинаміки сприяв вазодилатуючий ефект Ц, про що свідчить зменшення загального периферичного судинного опору (ЗПСО) (на 6,5%; $p < 0,05$).

Про покращення стану периферичної гемодинаміки під впливом Ц свідчить збільшення показників об'ємного кровотоку в усіх досліджуваних артеріях: в АСІ на 18,7% ($p < 0,001$), в АМС – на 16,1% ($p < 0,001$), в АФС – на 15,2% ($p < 0,001$), а в АТР – на 47,2% ($p < 0,001$), та достовірне зниження швидкісних показників кровотоку в цих артеріях, порівняно з даними до лікування.

Надвисокі початкові рівні нейромедіатора серотоніну в підгрупі ГАС-Ц під впливом лікування з додаванням до комплексної терапії Ц достовірно знизились: рівень 5-НТ зменшився в плазмі крові на 61,3% ($p < 0,001$), в сироватці крові - на 39,4% ($p < 0,01$).

Дистанція безбольової (ББДХ) та дистанція максимальної ходьби (МДХ) збільшились через 12 тижнів лікування з додаванням Ц відповідно з $172,4 \pm 16,5$ до $254,2 \pm 18,6$ м (на 47,4%; $p < 0,001$) та з $393,2 \pm 43,7$ до $564,3 \pm 32,6$ м (на 43,5%; $p < 0,001$). Отримані нами дані співпадають з даними літератури щодо позитивного впливу цилостазолу на переносимість ходьби пацієнтами з синдромом переміжної кульгавості.

Було проведено кореляційний аналіз між рівнем серотоніну в крові та дистанцією ходьби. Сильні кореляційні зворотні зв'язки було виявлено між ББДХ та вмістом 5-НТ в плазмі крові ($r = -0,810$; $p < 0,05$) та в сироватці крові ($r = -0,760$; $p < 0,05$). Сильні кореляційні зворотні зв'язки були виявлені також між МДХ та рівнем 5-НТ в плазмі крові ($r = -0,738$; $p < 0,05$) та в сироватці крові

($r=-0,827$; $p<0,05$). Зрозуміло, що дистанція ходьби пов'язана з кровопостачанням нижніх кінцівок, зі станом кровотоку в них. Як показали наші дані, чим краще об'ємний кровоток в магістральних артеріях – тим нижче вміст серотоніну в крові. Цим можна пояснити і наявність негативного кореляційного зв'язку між дистанціями ходьби (ББДХ і МДХ) з одного боку та вмістом серотоніну в крові – з іншого.

Показники ліпідограми у пацієнтів підгрупи ГАС, які приймали Ц, покращились переважно за рахунок зниження рівня тригліцеридів (ТГ) на 14,8% ($p<0,001$), та збільшення рівня ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) на 12,5% ($p<0,001$). В підгрупі ГАС-П статистично значущих змін ліпідограми, під впливом базисної терапії, порівняно з даними до лікування, не було виявлено ($p>0,05$).

За даними холтерівського моніторингу ЕКГ у пацієнтів ГАС-Ц, під впливом лікування, кількість больових епізодів ішемії міокарда (БЕІМ) за добу в середньому по групі зменшилась з $5,6\pm 0,3$ до $4,3\pm 0,2$ (на 23,2%; $p<0,01$), а кількість безбольових епізодів ішемії міокарда (ББЕІМ) – з $8,1\pm 0,6$ до $6,3\pm 0,3$ (на 22,2%; $p<0,01$). Кількість шлуночкових (ШЕ) та надшлуночкових (НШЕ) екстрасистол на тлі лікування достовірно не змінилась.

Виявлено також покращення когнітивної функції у пацієнтів підгрупи ГАС-Ц у вигляді поліпшення пам'яті та уваги за даними Монреальської шкали (збільшення балів МоСа з $20,4\pm 0,9$ до $21,3\pm 0,8$; $p=0,01$).

Наукова новизна отриманих результатів.

У дисертаційній роботі на основі комплексного дослідження показників центральної та периферичної гемодинаміки у хворих на генералізований атеросклероз з клінічними проявами ураження чотирьох судинних басейнів (церебрального, коронарного, мезентеріального, феморального) вперше показано, що кровопостачання вражених судинних басейнів, в тому числі і коронарного, може бути покращена при умові збереженої центральної гемодинаміки.

Вперше у хворих на ГАС з ураженням чотирьох судинних басейнів (церебрального, коронарного, мезентеріального, феморального) вивчено зміни одного з основних нейрогормонів – серотоніну та виявлено його надвисокі рівні, здатні привести до порушень серцево-судинної регуляції та негативно вплинути на перебіг атеросклеротичного процесу. Виявлено сильний зворотній кореляційний зв'язок між FV в AMS та рівнем серотоніну в плазмі ($r=-0,793$; $p<0,05$) та в сироватці крові ($r=-0,765$; $p<0,05$) в групі ГАС.

Вперше у хворих на генералізований атеросклероз з клінічними проявами ураженням коронарного та периферичних судинних басейнів (церебрального, мезентеріального, феморального) виявлено позитивний вплив цилостазолу на об'ємний кровоток в уражених судинах, зменшення проявів ішемії міокарда (больових та безбольових епізодів ішемії міокарда), поліпшення скоротливої і насосної функції лівого шлуночка, та зменшення надвисоких рівнів серотоніну в плазмі та сироватці крові.

Наукове та практичне значення роботи

Доведено позитивний вплив інгібітора фосфодіестарази-3 цилостазолу на показники об'ємного кровотоку не тільки в *arteria tibialis posterior*, але й в інших уражених атеросклерозом судинах – в *arteria carotis interna*, *arteria mesenterica superior*, *arteria femoralis communis* у хворих на генералізований атеросклероз.

Доведено, що 12 тижневий прийом цилостазолу в добовій дозі 200 мг хворими на генералізований атеросклероз з патологічно високими рівнями серотоніну, призводить до зниження його рівня на 61,3% ($p<0,001$) в плазмі крові та на 39,4% ($p<0,001$) в сироватці крові, що може бути пов'язане з суттєвим поліпшенням кровотоку в уражених атеросклерозом судинах.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота виконана особисто автором на базі кафедри внутрішньої медицини №4 Національного медичного університету імені О.О.Богомольця. Автором самостійно проведено аналіз та збір літератури за темою дисертації, відбір хворих, їх обстеження, підготовку публікацій, рукопису дисертації та автореферату. Дисертантом самостійно було

проведено доплерографію досліджуваних судин, холтерівське моніторування ЕКГ, визначення кісточно-плечового індексу, вимірювання дистанції ходьби – тредміл-тест, забір крові для визначення вмісту рівня серотоніну в сироватці та плазмі крові. Дисертантом самостійно було створено базу даних на персональному комп'ютері, виконано статистичну обробку та узагальнення отриманих результатів. Мета, завдання, висновки та практичні рекомендації сформульовані та оформлені до друку під керівництвом наукового керівника. Автор приймає активну участь у представленні результатів роботи у доповідях на міжнародних та вітчизняних конференціях. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора.

Апробація результатів дисертації. Основні теоретичні та практичні положення дисертаційного дослідження доповідались та обговорювались на Міжнародній науково-практичній конференції «Prospects for the development medicine in eu countries and ukraine» (Польща, 2018), Міжнародній конференції «57th Polish and 15th International Conference Juvenes Pro Medicina 2019» (Польща, 2019). Результати дисертаційної роботи були представлені на секції молодих вчених в рамках «XXI Національного конгресу кардіологів України» (Київ, 2020), на Міжнародному Конгресі від Європейського товариства Атеросклерозу «88th EAS 2020 Virtual Congress» (Швейцарія, 2020).

Апробацію дисертаційної роботи проведено на засіданні кафедри внутрішньої медицини №4 Національного медичного університету імені О.О.Богомольця (18 листопада 2020 р.).

Висновки

У роботі вирішена актуальна задача сучасної медицини - підвищення ефективності лікування хворих на ГАС з атеросклеротичним враженням чотирьох судинних басейнів (коронарного, церебрального, мезентеріального, феморального) на підставі вивчення впливу інгібітора фосфодіестерази-3 Цилостазолу на показники центральної та периферичної гемодинаміки, частоту розвитку епізодів ішемії міокарду, дистанцію ходьби, когнітивну функцію та вміст в крові серотоніну.

1. Обстежені пацієнти групи ГАС характеризувались наявністю гемодинамічно значимого стенозу (понад 50%) усіх чотирьох досліджуваних артерій – АСІ, АМС, АФС і АТР, суттєвим ($p < 0,001$) зменшенням об'ємного кровотоку в них та низькими значеннями КПІ ($0,69 \pm 0,07$), що вказує, на збільшення ризику серцево-судинної смертності більше, ніж вдвічі.

2. Пацієнти з ГАС відрізнялись від хворих з постінфарктним кардіосклерозом (з клінічними проявами ураження лише одного судинного басейну – коронарного) не тільки нижчими показниками об'ємного кровотоку в периферичних судинах – в АСІ на 35,4% ($p < 0,001$), в АМС на 50,3% ($p < 0,001$), в АФС на 52,6% ($p < 0,001$), в АТР на 66,0% ($p < 0,001$), але й гіршим станом центральної гемодинаміки – меншим хвилинним об'ємом крові (на 15,0%; $p < 0,05$) та більшим ЗПСО (на 8,3%; $p < 0,05$). КПІ у пацієнтів з постінфарктним кардіосклерозом суттєво не відрізнявся від його нормальних значень, склавши $0,92 \pm 0,04$.

3. У пацієнтів групи ГАС рівень серотоніну в плазмі та сироватці крові достовірно перевищував їх значення осіб контрольної групи – відповідно, в 7,5 та 4,7 рази ($p < 0,001$ в обох випадках); у хворих з клінічними проявами ураження лише одного з судинних басейнів збільшення вмісту серотоніну порівняно з КГр було менш значимим: в 2-й групі відповідно в 2,7 та 2,5 рази ($p < 0,01$ в обох випадках), в 3-й групі – на 37,5% і 34,1% ($p < 0,05$ в обох випадках).

4. В групі ГАС виявлено сильний зворотній кореляційний зв'язок між FV у верхній черевній артерії (АМС) та рівнем серотоніну в плазмі ($r = -0,793$; $p < 0,05$) і в сироватці крові ($r = -0,765$; $p < 0,05$), що свідчить про важливу роль ішемії тонкого кишечника в перебігу генералізованого атеросклерозу.

5. Застосування в складі комплексної терапії інгібітора фосфодіестерази-3 цилостазолу в дозі 200 мг на добу протягом 12 тижнів у пацієнтів на ГАС сприяло покращенню показників як центральної гемодинаміки: достовірному підвищенню ФВ (на 4,9%; $p < 0,05$), швидкості циркуляторного скорочення волокон міокарда (на 4,7%; $p < 0,05$), збільшенню хвилинного об'єму крові (на 14,9%; $p < 0,01$), так й периферичної гемодинаміки: достовірному ($p < 0,001$)

збільшенню об'ємного кровотоку: в АСІ на 18,7%, в АМС – на 16,1%, в АФС – на 15,2%, в АТР – на 47,2%, порівняно з даними до лікування.

6. Про покращення кровопостачання міокарда під впливом цилостазолу в складі комплексної терапії свідчить зменшення кількості епізодів ішемії міокарду – БЕІМ (на 23,2%; $p < 0,01$) та ББЕІМ (на 22,2%; $p < 0,01$); покращення когнітивної функції (збільшення середнього балу МоСа з $20,4 \pm 0,9$ до $21,3 \pm 0,8$; $p = 0,01$) певною мірою може бути пов'язано зі збільшенням об'ємного кровотоку в АСІ; збільшення ($p < 0,001$) дистанцій ходьби: ББДХ – з $172,4 \pm 16,5$ до $254,2 \pm 18,6$ метрів, МДХ – з $393,2 \pm 43,7$ до $564,3 \pm 32,6$ метрів асоціюється зі зростанням об'ємного кровотоку в АФС та АТР.

7. Позитивна динаміка об'ємного кровотоку в досліджуваних судинах, виявлена на тлі прийому цилостазолу, асоціювалась з достовірним ($p < 0,001$) зниженням рівня серотоніну як в плазмі (на 61,3%), так і в сироватці крові (на 39,4%). Виявлено сильні кореляційні зворотні зв'язки між ББДХ та вмістом серотоніну в плазмі ($r = -0,810$; $p < 0,05$) та сироватці крові ($r = -0,760$; $p < 0,05$).

Ключові слова: генералізований атеросклероз, гемодинаміка, серотонін, цилостазол, ішемія

ANNOTATION

Motsak TM «**Features of central and peripheral hemodynamics in patients with generalized atherosclerosis in the dynamics of treatment**»- qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 - "Health care", specialty 222 - "Medicine" - Bogomolets National Medical University, Kyiv, 2021.

Annotation content

In the dissertation work on the basis of the results of a comprehensive examination of patients with generalized atherosclerosis (GAS) proved the relationship of serotonin in the blood with clinical manifestations of ischemia and volumetric blood flow in the affected vessels, proposed the introduction of cilostazol in the treatment of patients with GAS.

According to the Recommendations of the European Society of Cardiology (ESC) the European Society for Vascular Surgery (ESVS), approved by the European Stroke Organization (ESO), generalized atherosclerosis or systemic atherosclerosis is a pathological condition in which there is atherosclerotic lesions of several vascular territories (2017 ESC Guidelines, 2018).

According to the World Health Organization (WHO), the world's leading cause of death is cardiovascular disease (CVD). According to statistics, 17.9 million people died of CVD in 2018 in the world, among them, 85% were due to acute coronary syndrome (ACS) and stroke. Most, 75% of these deaths are recorded in low- and middle-income countries (Benjamin, Emelia J., et al., 2019). In Ukraine, according to the State Statistics Service, in 2019 more than 580 thousand deaths were recorded, 67% of them - deaths from CVD, it's about 400 thousand deaths. Among them, the main cause is atherosclerosis and atherothrombosis, which causes by coronary heart disease (CHD) and cerebrovascular diseases, which account for 67.5 and 21.8% of cases, respectively.

The presence of GAS negatively affects the prognosis of patients. According to the Framingham study, vascular damage in several territories may be associated with

a 2-3-fold increase in the risk of death from CHD (Members, Writing Group, et al., 2016; Townsend, Nick, et al., 2015). A recent study of approximately 28,000 patients with a history of CVD showed that patients with symptomatic peripheral artery disease but no myocardial infarction (MI) or stroke had twice the risk of CVD than those with MI or stroke, but had no symptomatic peripheral artery disease (Virani SS, et al., 2020).

Despite the fact that the pathogenetic mechanisms of atherogenesis are the same, the degree of their activity may differ significantly, provided they are localized in different vascular areas. This is evidenced by the different degree of atheromatous stenosis of the arteries in different vascular territories in the same patient. Hemodynamic factors of central and peripheral hemodynamics are determining. Therefore, it is important to study the presence and severity of atheromatous changes, to assess the volume and velocity of blood flow in all available arteries.

GAS differs significantly from local vascular damage by atherosclerosis not only by more severe clinical manifestations, but also by changes in neurohumoral balance. It is known that ischemia of each of the organs - brain, heart, intestines, kidneys and other organs causes changes in neurohumoral status not only within the ischemic organ, but also in the systemic circulation (2017 ESC Guidelines, 2018; Gildea, John J., et al., 2012; Watts, Stephanie W., et al., 2012; Xu, Lili et al., 2017). One of the important neurohormones of organic and systemic nature is serotonin (5-HT). In particular 5-HT enhances the degranulation of mast cells and, thus, causes the release of histamine, which, in turn, plays a major role in stimulating the formation of new atherosclerotic plaques (Xu, Lili et al., 2017). At an ischemic stroke the level of 5-HT in 3-4 times increases both in cerebrospinal fluid, and in blood plasma; in patients with MI, the level of 5-HT in plasma is three times higher than in healthy individuals (Belagaje, Samir R., 2017; Legg, Lynn A et al., 2019). And at too high concentrations of 5-HT can cause uncontrolled hypotension and bradycardia (Watts, Stephanie W., et al., 2012). To date, the features of peripheral serotonin in patients with GAS remain almost unexplored, it is unknown why factors aimed at protecting the body, under certain conditions, worsen the pathological process, whether there is a link between changes in neurohormones and the effect of treatment.

Antiplatelet agents play an important role in improving blood supply in atherosclerotic lesions of the arterials. One such drug is the phosphodiesterase-III inhibitor cilostazol (C) (Geng, Deng-Feng et al., 2012; Kim, Jong S, and Oh Young Bang, 2017; Kwon, Sun U et al., 2005; Shinohara, Yukito et al., 2010; Uchiyama, Shinichiro et al., 2014). Despite numerous studies on the effects of C as an antiplatelet agent, its effect on serotonin levels, remain insufficiently studied.

Thus, the problem of generalized atherosclerosis is relevant and multifaceted, and so far far from its final solution. Atherosclerotic lesions of different vascular territories - multifocal lesions - along with the only pathogenetic mechanisms has a number of features that cause differences in approaches to treatment and prevention and makes it especially difficult to choose treatment in such patients. Improvement of existing and development of new schemes of combined antiplatelet and vasoactive therapy for patients with GAS, based on the study of local and central hemodynamics, neurohumoral status of patients, their dynamics under the influence of treatment will improve the quality of patients's life.

Connection of work with scientific programs, plans, topics

The dissertation is a fragment of the research topic of the Department of Internal Medicine №4 of the Bogomolets National Medical University "Hemodynamic disorders, coronary circulation and ectopic myocardial activity in patients with coronary heart disease" (№ state registration 0113U004672).

The aim of the study

To increase the effectiveness of treatment of patients with generalized atherosclerosis with intermittent claudication syndrome on the basis of a comprehensive analysis of the dynamics of clinical and hemodynamic parameters and serotonin level in the blood under the influence of cilostazol as part of standard therapy.

The tasks of the study:

1. Investigate the features of central and peripheral hemodynamics in patients with generalized atherosclerosis.

2. To compare the features of central and peripheral hemodynamics in patients with generalized atherosclerosis and in patients with clinical signs of damage to one vascular territory - coronary.

3. To determine the plasma and serum serotonin level in patients of the examined groups and its connection with the indicators of blood flow in different vascular territories in patients with generalized atherosclerosis.

4. To evaluate the effect of cilostazol as part of standard therapy on the indicators of central and peripheral hemodynamics, the frequency of episodes of myocardial ischemia, walking distance, cognitive function in patients with generalized atherosclerosis.

5. To determine the plasma and serum serotonin level and its relationship with walking distance in patients with generalized atherosclerosis under the influence of cilostazol as part of complex therapy.

The object of the study: generalized atherosclerosis – with clinical manifestations of lesions of four vascular territories, including intermittent claudication syndrome.

The subject of the study: indicators of central and peripheral hemodynamics, Holter ECG monitoring, walking distance, cognitive function, plasma and serum levels of serotonin.

Methods of the study: generally clinical, determination of lipid profile, plasma and serum level of serotonin, Doppler examination of four vascular territories with determination of volumetric and velocity indicators of blood flow, echocardiography, daily ECG monitoring, ankle brachial index (ABI), painful and painless walking distance, cognitive function.

A 12-week open randomized study with parallel groups was performed. The study included 108 males, with a mean age 67.4 ± 8.2 years old. The first group consisted of 56 patients with generalized atherosclerosis, mean age (66.2 ± 7.8) years. The main criterion for inclusion in the group of GAS was the presence in each patient the clinical manifestations of lesion of 4 vascular territories - coronary, carotid, femoral and mesenteric. All patients with GAS were diagnosed with intermittent claudication

syndrome (ACS) as a result of atherosclerotic lesions of the arteries of the lower extremities. All patients with GAS had manifestations of CHD: 44 (78.6%) had postinfarction cardiosclerosis, 12 (21.4%) had a history of ACS, which ended by coronary revascularization (CR). All patients with GAS were diagnosed with atherosclerotic encephalopathy - 46 (82.1%) of them had post-stroke syndrome, 10 (17.9%) patients had a history of transient cerebrovascular accident (TIA). All acute cerebral and coronary disorders were experienced by patients more than 12 months before inclusion in the study. In addition, each patient in the GAS group had clinical manifestations of abdominal angina. The second group included 27 males with a mean age of 65.2 ± 5.4 years, with more than one year ago ischemic brain disease: 19 (70,4%) patients had ischemic stroke, 8 (29,6%) patients - TIA. The third group consisted of 25 patients with coronary heart disease - stable angina pectoris I-II functional class (FC) according to the classification of the Canadian Association of Cardiologists, similar to chronic coronary syndrome (CHC), clinical scenario I - patients with suspected coronary heart disease and "stable" anginal symptoms and / or dyspnea (according to ESC 2019), patients with postinfarction cardiosclerosis - age (65.8 ± 6.8) years, without signs of GAS. The control group (CGr) consisted of 18 almost healthy males, mean age (59.7 ± 8.6) years. Patients of the 2nd and 3rd groups had no clinical signs of generalized atherosclerosis. The ankle brachial index (ABI) in patients with CGr was 1.04 ± 0.05 , in patients of the 2nd group - 0.91 ± 0.05 , in the 3rd group - 0.92 ± 0.04 , and in patients of the 1st group (GAS) - 0.69 ± 0.07 , which indicates a significant lesion of the peripheral arteries in patients with GAS.

Examination were performed according to the recommendations of the Ministry of Health of Ukraine and international recommendations. Patients participated in the study voluntarily, before the start of the study, all of them, having received comprehensive information about the nature of the study and the properties of cilostazol, signed an informed consent.

Patients in the GAS group were examined twice - before the use of cilostazol and after 12 weeks of taking cilostazol. Patients of the GAS group were randomized into two subgroups: cilostazol (GAS-C, n=28) and the comparison (GAS-P, n=28) - in

a ratio of 1: 1, taking into account the initial age (<70 or ≥ 70 years) as a stratification factor. Patients of the GAS-C subgroup in addition to the basic therapy, which met the current guidelines for the treatment of patients with atherosclerotic lesions of the coronary, cerebral and peripheral arteries and did not change throughout the study, received cilostazol (C) ("plestazol" produced by Kiev Vitamin Plant) 100 mg 2 times a day, and patients of GAS-P subgroups - only basic therapy. In accordance with international guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease and comorbidities, patients received treatment: antiplatelet therapy - acetylsalicylic acid (ASA) in low doses (75 mg per day); hypolipidemic therapy - statins (rosuvastatin 10 mg per day), selective β -blockers, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors or angiotensin-II receptor blockers, calcium antagonists, low doses of diuretics (as antihypertensives). Patients with angina pectories, if necessary, took nitrates (isosorbide dinitrate, isosorbide mononitrate or nitroglycerin).

In the analysis of central and intracardiac hemodynamics, the worst indicators were recorded in patients of 1st group, patients with GAS, in comparison with patients of other groups and CGr. The mean group heart rate (HR) in patients of 1st group was significantly lower by 7.6% ($p < 0.05$), compared with CGr. Minute blood flow volume (MFV), as an important integral indicator of central hemodynamics, was the lowest in 1st group of patients, which was 3.17 ± 0.14 ml / min. In percentage terms, MFV in 1st group was 23.1% ($p < 0.01$) lower than in CGr. The patients of 2nd group who suffered an ischemic stroke and had MFV 4.15 ± 0.11 ml / min, which was significantly did not differ from CGr ($p > 0.05$). In patients of 3rd group who had MI in anamnesis, MFV was lower by 9.5% ($p < 0.05$) than in CGr. The left ventricular ejection fraction (EF) in patients of groups 1st and 3rd was also lower than in CGy, by 24.9% and 20.6%, respectively ($p < 0.05$ in both cases). In patients of the GAS group, deterioration of not only pumping but also contractile function of the left ventricle was observed, as evidenced by a decrease in the rate of circulatory contraction of myocardial fibers (Vcf) - 1.06 ± 0.07 circ/ sec⁻¹, which is 13.8% ($p < 0.05$) lower than in CGr.

The initial examination of patients showed worse rate and volume of peripheral hemodynamics in patients of all (1st, 2nd, 3rd) groups of patients, compared with CGr,

and the most pronounced changes were recorded in patients of the GAS group. Volumetric blood flow in patients with GAS was significantly ($p < 0.001$) lower in all four studied arteries compared to healthy individuals. Thus, in arteria carotis interna (ACI) the volumetric blood flow (FV) was 56.2% ($p < 0.001$) lower than in CGr, in arteria mesenterica superior (AMS) - by 56.5% ($p < 0.001$), in the arteria femoralis communis (AFC) - by 58.5% ($p < 0.001$), and in the arteria tibialis posterior (ATP) - by 71.1% ($p < 0.001$). Speed indicators of blood flow were higher in patients with GAS ($p < 0.001$), compared with CGr. It is also necessary to take into account the fact that all patients were elderly.

High levels of the neurotransmitter serotonin (5-HT) were detected in both plasma and serum in all examined groups of patients. Thus, the plasma level of serotonin of patients in 1st group was by 7.5 times higher ($p < 0.001$), in patients of 2nd group by 2.7 times ($p < 0.01$), and in patients of 3rd group - by 37,5% ($p < 0,05$), compared with CGr. The serum level of serotonin was also higher in patients of 1st group by 4.7 times ($p < 0.001$), 2nd group by 2.5 times ($p < 0.01$), 3rd group by 34,1% ($p < 0.05$), compared with persons in CGr.

Strong and moderate correlations were found between the volume of blood flow in the studied arteries and the plasma and serum serotonin level. First of all, strong inverse correlation between FV in AMS and the plasma 5-HT level ($r = -0.793$; $p < 0.05$), and and serum level ($r = -0.765$; $p < 0.05$). The presence of a strong correlation between peripheral serotonin and blood flow in the mesenteric vessels may be due to the fact that most 5-HT (95%) is produced by enterochromaffine cells of the small intestinal mucosa. Medium-strength inverse correlation was found between FV in ACI and plasma 5-HT level ($r = -0.538$; $p < 0.05$) and serum level ($r = -0.418$; $p < 0.05$). An inverse correlation was also recorded between the volumetric blood flow in the vessels of the lower extremities and the level of 5-HT. Medium-strength inverse correlation was recorded between FV in AFC and plasma 5-HT level ($r = -0.363$; $p < 0.05$) and serum level ($r = -0.517$; $p < 0.05$). A strong inverse correlation was observed between FV in ATP and plasma 5-HT level ($r = -0.736$; $p < 0.05$). Moderate-strength inverse correlation was recorded between FV in ATP and serum 5-HT level ($r = -0.522$; $p < 0.05$). Therefore,

a correlation analysis between the volume of blood flow of the studied arteries and the levels of serum and plasma 5-HT revealed strong and moderate negative correlations. The strong correlation between FV in AMS and 5-HT levels confirms the dependence of 5-HT levels on the severity of ischemia, ie the level of volumetric blood flow in the mesenteric arteries.

After 12 weeks of treatment with cilostazol on the background of basic therapy, positive changes in blood flow were detected in the studied vessels of patients in the subgroup GAS-C. In the GAS-P subgroup, which received only basic therapy, no significant changes were found.

After adding the C to the complex therapy at a dose of 200 mg per day to the patients with generalized atherosclerosis with lesions of the four vascular territories, there was an improvement in central and intracardiac hemodynamics, primarily due to increased contractile and pumping function of the left ventricle. Our data showed that taking of C increases the EF by 4.9% ($p < 0.05$), MFV by 14,9% ($p < 0.01$), Vcf - by 4.7% ($p < 0.05$). The pharmacotherapeutic effect of cilostazol was manifested in chronotropic action - increase heart rate (HR) 7,4% ($p < 0,05$). To some extent, the vasodilating effect of C contributed to the improvement of central hemodynamic parameters, as evidenced by a decrease in total peripheral vascular resistance (TPVR) (by 6.5%; $p < 0.05$).

The improvement in peripheral hemodynamics under the influence of C is evidenced by an increase in volumetric blood flow in all studied arteries: in ACI by 18.7% ($p < 0.001$), in AMS - by 16.1% ($p < 0.001$), in AFC - by 15.2% ($p < 0.001$), and in the ATP - by 47.2% ($p < 0.001$), and a significant decrease in speed indicators of blood flow in the relevant arteries, compared with data before treatment.

Extremely high initial levels of the neurotransmitter serotonin in the subgroup GAS-C under the influence of treatment with the addition of C to complex therapy decreased significantly: plasma 5-HT level decreased by 61.3% ($p < 0.001$), and serum 5-HT level decreased by 39.4% ($p < 0.01$).

The distance of painless (PWD) and maximum walking distance (MWD) increased after treatment with the addition of C. The PWD increased from 172.4 ± 16.5

to 254.2 ± 18.6 m (by 47.4%; $p < 0.001$), and MWD from 393.2 ± 43.7 to 564.3 ± 32.6 m (by 43.5%; $p < 0.001$). Our data coincide with the literature on the positive effect of cilostazol on walking distance in patients with intermittent claudication.

The correlation analysis was performed between serotonin levels in the blood and walking distance. Strong correlations were found between PWD and plasma 5-HT level ($r = -0.810$; $p < 0.05$); and in serum 5-HT ($r = -0.760$; $p < 0.05$). Strong correlations were found between MWD and plasma 5-HT level ($r = 0.738$; $p < 0.05$) and between MWD and serum 5-HT level ($r = -0.827$; $p < 0.05$). It is clear that the walking distance is related to the blood supply to the lower extremities, with the condition of blood flow in them. As our data showed, the better the volume of blood flow in the main arteries, the lower the level of serotonin in the blood. This may explain the negative correlation between PWD and MWD on the one hand and blood serotonin levels on the other.

The indicators of the lipid profile in patients of the GAS subgroup who took C, improved mainly due to a decrease in triglycerides (TG) by 14.8% ($p < 0.001$), and an increase in the level of high-density lipoprotein (HDL) by 12.5% ($p < 0.001$). While in the subgroup In the subgroup GAS-P statistically significant changes in the lipid profile, under the influence of basic therapy, compared with data before treatment, were not detected ($p > 0.05$).

According to Holter ECG monitoring in patients with GAS-C, under the influence of treatment, the number of painful episodes of myocardial ischemia (PEMI) per day in the group decreased from 5.6 ± 0.3 to 4.3 ± 0.2 (by 23, 2%; $p < 0.01$), and the number of painless episodes of myocardial ischemia (PIEMI) - from 8.1 ± 0.6 to 6.3 ± 0.3 (22.2%; $p < 0.01$). The number of ventricular (VE) and supraventricular (SVE) extrasystoles did not change significantly under the influence of treatment.

An improvement in cognitive function in patients of the subgroup GAS-C in the form of improved memory and attention according to the Montreal scale (increase in MoS scores from 20.4 ± 0.9 to 21.3 ± 0.8 ; $p = 0.01$).

Scientific novelty of the obtained results.

In the dissertation on the basis of a comprehensive study of central and peripheral hemodynamics in patients with generalized atherosclerosis with clinical

manifestations of lesions of the four vascular territories (cerebral, coronary, mesenteric, femoral) for the first time shown that the blood supply to the affected vascular territories, including coronary, can be improved provided that the central hemodynamics are preserved.

For the first time in patients with GAS with lesions of four vascular territories (cerebral, coronary, mesenteric, femoral) studied changes in one of the major neurohormones - serotonin and identified its extremely-high levels, which can lead to cardiovascular disorders and adversely affect the course of atherosclerosis. There was a strong inverse correlation between FV in AMS and plasma serotonin level ($r=-0.793$; $p<0.05$) and in serum serotonin level ($r=-0.765$; $p<0.05$) in the GAS group.

For the first time in patients with generalized atherosclerosis with clinical manifestations of coronary and peripheral vascular lesions (cerebral, mesenteric, femoral) revealed a positive effect of cilostazol on volumetric blood flow in the affected vessels, reducing the manifestations of myocardial ischemia (painful and painless episodes of myocardial ischemia), improved contractile and pumping function of the left ventricle, and reduction of extremely-high levels of plasma and serum serotonin.

Scientific and practical significance of the work

The positive effect of the phosphodiesterase-3 inhibitor cilostazol on the volume of blood flow has been proved not only in the artery tibialis posterior, but also in other vessels affected by atherosclerosis - arteria carotis interna, arteria mesenterica superior, arteria femoralis communis in patients with generalized atherosclerosis.

It was proved that 12-week taking of cilostazol in a daily dose of 200 mg in patients with generalized atherosclerosis with pathologically high levels of serotonin, leads to a decrease in serotonin levels by 61.3% ($p<0.001$) in plasma and by 39.4% ($p<0.001$) in the serum, which may be associated with a significant improvement in blood flow in vessels affected by atherosclerosis.

Personal contribution of the applicant. The dissertation work was performed personally by the author on the basis of the Department of Internal Medicine №4 of the Bogomolets National Medical University. The author independently analyzed and

collected literature on the topic of the dissertation, selection of patients, their examination, preparation of publications, manuscript of the dissertation and abstract. The author performed dopplerography of the studied vessels, Holter ECG monitoring, determination of the ankle brachial index, measurement of walking distance - treadmill test, blood sampling to determine the plasma and serotonin levels by herself. The author independently created a database on a personal computer, performed statistical processing and summarized the results. The purpose, tasks, conclusions and practical recommendations are formulated and published for publication under the guidance of the supervisor. The author takes an active part in presenting the results of work in reports at international and Ukrainian conferences. The dissertation is an independent scientific research of the author.

Approbation of dissertation results. The main theoretical and practical provisions of the dissertation research were reported and discussed at the International Scientific and Practical Conference "Prospects for the development of medicine in eu countries and ukraine" (Poland, 2018), the International Conference "57th Polish and 15th International Conference Juvenes Pro Medicina 2019" (Poland, 2019). The results of the dissertation were presented at the section of young scientists in the framework of the "XXI National Congress of Cardiologists of Ukraine" (Kyiv, 2020), at the International Congress of the European Society of Atherosclerosis "88th EAS 2020 Virtual Congress" (Switzerland, 2020).

The approbation of the dissertation work was carried out at the meeting of the Department of Internal Medicine №4 of the Bogomolets National Medical University (November 18, 2020).

Conclusions

The actual problem of modern medicine is solved in the work - improving the effectiveness of treatment of patients with GAS with atherosclerotic lesion of four vascular territories (coronary, cerebral, mesenteric, femoral) based on the study of the effect of phosphodiesterase-III inhibitor Cilostazol on the indicators of central and peripheral hemodynamics, blood serotonin level.

1. The examined patients of the GAS group were characterized by the presence of hemodynamically significant stenosis (over 50%) of all four studied arteries - ACI, AMS, AFC and ATP, a significant ($p<0.001$) decrease in volumetric blood flow in them and low ABI values (0.69 ± 0.07), indicating an increase in the risk of cardiovascular death more than twice.

2. Patients with GAS differed from patients with postinfarction cardiosclerosis (with clinical manifestations of damage only one vascular area - coronary) not only lower volumetric blood flow in peripheral vessels - in ACI by 35.4% ($p<0.001$), in AMS by 50.3% ($p<0.001$), in AFC by 52.6% ($p<0.001$), in ATP by 66.0% ($p<0.001$), but also in the worst condition of central hemodynamics - less minute blood volume (by 15.0%; $p<0.05$) and higher TPVR (by 8.3%; $p<0.05$). ABI in patients with postinfarction cardiosclerosis did not differ significantly from its normal values, amounting to 0.92 ± 0.04 .

3. In GAS group patients, the plasma and serum serotonin significantly exceeded their values in the control group - by 7.5 and 4.7 times, respectively ($p<0.001$ in both cases); in patients with clinical manifestations of lesion of only one of the vascular territories, the increase in serotonin level compared to CGr was less significant: in 2nd group, respectively, by 2.7 and 2.5 times ($p<0.01$ in both cases), in the 3rd group - by 37.5% and 34.1% ($p<0.05$ in both cases).

4. In the GAS group, a strong inverse correlation was found between FV in the arteria mesenterica superior (AMS) and plasma serotonin level ($r=-0.793$; $p<0.05$) and serum serotonin level ($r=-0.765$; $p<0.05$), which indicates the important role of small bowel ischemia in the course of generalized atherosclerosis.

5. The use of complex therapy with phosphodiesterase-3 inhibitor cilostazol at a dose of 200 mg per day for 12 weeks in patients with GAS contributed to the improvement indicators as central hemodynamics: a significant increase in EF (by 4.9%; $p<0.05$), circulatory contraction of myocardial fibers (by 4.7%; $p<0.05$), an increase in minute blood flow volume (by 14.9%; $p<0.01$), and peripheral hemodynamics: a significant ($p<0.001$) increase in volumetric blood flow: in ACI by

18.7%, in AMS - by 16.1%, in AFC - by 15.2%, in ATP - by 47.2%, compared with data before treatment.

6. The improvement of myocardial blood supply under the influence of cilostazol in the complex therapy is evidenced by a decrease in the number of episodes of myocardial ischemia - PEMI (by 23.2%; $p < 0.01$) and PIEMI (by 22.2%; $p < 0.01$); improvement in cognitive function (increase in mean MoCa score from 20.4 ± 0.9 to 21.3 ± 0.8 ; $p = 0.01$) may to some extent be associated with an increase in volumetric blood flow in the ACI; increase ($p < 0,001$) walking distances: PWD - from 172.4 ± 16.5 to 254.2 ± 18.6 meters, MWD - from 393.2 ± 43.7 to 564.3 ± 32.6 meters is associated with increase in volumetric blood flow in AFC and ATP.

7. The positive dynamics of volumetric blood flow in the studied arteries, detected on the background of cilostazol, was associated with a significant ($p < 0,001$) decrease in plasma serotonin level (61.3%) and serum serotonin level (39.4%). Strong correlations were found between PWD and plasma serotonin level ($r = -0.810$; $p < 0.05$); and serum serotonin level ($r = -0,760$; $p < 0,05$).

Key words: *generalized atherosclerosis, hemodynamics, serotonin, cilostazol, ischemia.*

Список публікацій здобувача за темою дисертації:

1. Motsak, T., and V. Lizogub. "THE INFLUENCE OF CILOSTAZOL ON CLINICAL-HEMODYNAMIC AND RELATED HUMORAL FACTORS IN PATIENTS WITH COMPLICATED ARTERIAL HYPERTENSION." *Biological Markers in Fundamental and Clinical Medicine (scientific journal)* 2.2 (2018): 42-43. DOI: 10.29256/v.02.02.2018.escbm33

2. Моцак Т.М., Лизогуб В.Г., Бугайцев А.А.. «ВПЛИВ ЦИЛОСТАЗОЛУ НА КЛІНІКО-ГЕМОДИНАМІЧНІ ТА ПОВ'ЯЗАНІ З НИМИ ГУМОРАЛЬНІ ФАКТОРИ У ХВОРИХ З УСКЛАДНЕНИМ ПЕРЕБІГОМ АТЕРОСКЛЕРОЗУ» International scientific and practical conference PROSPECTS FOR THE DEVELOPMENT MEDICINE IN EU COUNTRIES AND UKRAINE, - December 21-22, Wloclawek, Republic of Poland, 2018 – p.55-56

3. Motsak Tetiana, Bugaytsev Oleksandr «THE INFLUENCE OF CILOSTAZOL ON CEREBRAL AND PERIPHERAL HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH GENERALIZED ATHEROSCLEROSIS» 57th Polish and 15th International Conference Juvenes Pro Medicina 2019-Abstract book - Juvenes Pro Medicina 2019 - 24- 25th May 2019, Łódź, Poland – p.303

4. Lizogub V. G., Kupchynska O. G., Motsak T. M., Bugaytsev O. O “THE EFFECTIVENESS OF CILOSTAZOL IN PATIENTS WITH GENERALIZED ATHEROSCLEROSIS”. *World Science*, Vol. 2, no. 6(58), June 2020, pp. 20-26, doi:10.31435/rsglobal_ws/30062020/7108.

5. Моцак Т., Лизогуб В., Купчинська О., і Бугайцев О. «РІВЕНЬ СЕРОТОНІНУ У ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ ТА ЙОГО ДИНАМІКА ПІД ВПЛИВОМ ЦИЛОСТАЗОЛУ». *Український науково-медичний молодіжний журнал*, вип. 116, вип. 2, Липень 2020, с. 44-57, doi:10.32345/USMYJ.2(116).2020.44-57.

6. Моцак Т.М. «Роль порушення обміну триптофану та серотоніну у хворих на генералізований атеросклероз» *Український кардіологічний журнал* Матеріали XXI Національного конгресу кардіологів України (Київ, 22—25 вересня 2020 р.)//Том 27 (2)2020 – с.32

7. Motsak T. «THE FEATURES OF HEMODYNAMIC AND HUMORAL CHANGES IN PATIENTS WITH GENERALIZED ATHEROSCLEROSIS UNDER THE INFLUENCE OF CILOSTAZOL», 88th EAS Virtual Congress, - Geneva, Switzerland -04-07 October 2020

8. Моцак Т.М. «ОСОБЛИВОСТІ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ НА ФОНІ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗУ ПІД ВПЛИВОМ ЦИЛОСТАЗОЛУ», *Український науково-медичний молодіжний журнал*, вип. 119, вип. 4, Грудень 2020, с.56-65

ЗМІСТ

| | |
|---|-----|
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ | 33 |
| ВСТУП | 36 |
| РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ..... | 44 |
| 1.1. Особливості патогенетичних механізмів атеросклеротичного ураження чотирьох судинних басейнів | 44 |
| 1.2. Сучасний стан проблеми генералізованого атеросклерозу..... | 51 |
| 1.3. Роль серотоніну в розвитку генералізованого атеросклерозу..... | 59 |
| 1.4. Застосування інгібітора фосфодіестерази-3 в лікуванні серцево-судинних захворювань..... | 65 |
| РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ | 72 |
| 2.1. Загальна характеристика обстежених пацієнтів..... | 72 |
| 2.2. Методи дослідження | 77 |
| 2.2.1. Лабораторні методи дослідження | 77 |
| 2.2.2. Інструментальні методи дослідження..... | 80 |
| 2.2.3. Статистичні методи..... | 87 |
| РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ТА ПЕРИФЕРИЧНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ ОБСТЕЖУВАНИХ ГРУП | 88 |
| 3.1. Особливості показників центральної та внутрішньосерцевої гемодинаміки у пацієнтів обстежуваних груп..... | 88 |
| 3.2. Особливості показників периферичної гемодинаміки при обстеженні чотирьох судинних басейнів | 92 |
| РОЗДІЛ 4. РІВЕНЬ СЕРОТОНІНУ ТА ЛІПІДНОГО СПЕКТРУ КРОВІ У ХВОРИХ ОБСТЕЖУВАНИХ ГРУП | 105 |
| 4.1. Особливості серотоніну в плазмі та сироватці крові у пацієнтів обстежених груп | 105 |
| 4.2. Кореляційний аналіз між рівнем серотоніну та показниками об'ємного кровотоку у пацієнтів групи ГАС | 109 |
| 4.3. Особливості зміни ліпідограми у пацієнтів обстежуваних груп | 111 |

| | |
|---|-----|
| РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ КОМПЛЕКСНОЇ ОЦІНКИ ПАЦІЄНТІВ | |
| 3 АТЕРОСКЛЕРОТИЧНИМ УРАЖЕННЯМ СУДИН..... | 116 |
| 5.1. Особливості визначення кісточково-плечового індексу у пацієнтів | |
| обстежуваних груп..... | 116 |
| 5.2. Показники холтерівського моніторингу у пацієнтів | |
| обстежуваних груп..... | 117 |
| 5.3. Оцінка когнітивної функції у пацієнтів обстежуваних груп..... | 120 |
| РОЗДІЛ 6. ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ТА | |
| ПЕРИФЕРИЧНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ НА | |
| ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ ПІД ВПЛИВОМ ЛІКУВАННЯ | 123 |
| 6.1. Зміни показників центральної та внутрішньосерцевої гемодинаміки | |
| під впливом лікування з додаванням цилостазолу | 123 |
| 6.2. Зміни показників периферичної гемодинаміки у пацієнтів | |
| на генералізований атеросклероз під впливом цилостазолу | 125 |
| РОЗДІЛ 7. КОМПЛЕКСНА ОЦІНА СТАНУ ХВОРИХ НА | |
| ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ ПІД ВПЛИВОМ | |
| ЛІКУВАННЯ..... | 143 |
| 7.1. Аналіз змін рівня серотоніну в плазмі та сироватці крові | |
| під впливом проведеного лікування | 143 |
| 7.2. Зміни показників дистанції ходьби у пацієнтів на генералізований | |
| атеросклерозом під впливом цилостазолу | 146 |
| 7.3. Кореляційні зв'язки між рівнем серотоніну та дистанцією | |
| ходьби під впливом лікування цилостазолом..... | 148 |
| 7.4. Зміни показників ліпідограми у пацієнтів на генералізований атеросклероз | |
| під впливом цилостазолу | 149 |
| 7.5. Аналіз динаміки епізодів ішемії міокарду у пацієнтів на | |
| генералізований атеросклероз під впливом цилостазолу..... | 151 |
| 7.6. Аналіз когнітивних функцій у пацієнтів на генералізований | |
| атеросклероз під впливом цилостазолу | 155 |
| АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ | 160 |

| | |
|--------------------------------------|-----|
| ВИСНОВКИ | 178 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ | 180 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ | 181 |
| ДОДАТКИ | 209 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- 5-НТ – 5 гідрокситриптамін (серотонін);
- АКШ - аорто-коронарне шунтування;
- АСК – ацетилсаліцилова кислота;
- АТ – артеріальний тиск;
- ББДХ – безбольова дистанція ходьби;
- ББЕМ – безбольові епізоди ішемії міокарда;
- БЕМ – больові епізоди ішемії міокарда;
- БРА-II - блокатори рецепторів ангіотензину-II ;
- ВМА - верхня мезентеріальна артерія;
- ВСА - внутрішня сонна артерія;
- ВШ – відношення шансів;
- ГАС- генералізований атеросклероз;
- ГАС-II – пацієнти на генералізований атеросклероз, група порівняння;
- ГАС-Ц – пацієнти на генералізований атеросклероз, які додатково до базисної терапії отримували цилостазол;
- ГКС – гострий коронарний синдром;
- ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу;
- ДАТ – діастолічний артеріальний тиск;
- ЄАІ - Європейська організація з вивчення інсульту (ESO);
- ЄАК - Європейське товариство кардіологів(ESC);
- ЄТСХ - Європейське товариство судинних хірургів (ESVS);
- ЗПСО - загальний периферичний судинний опір;
- ЗХ – загальний холестерин;
- іАПФ -інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту;
- ІХС – ішемічна хвороба серця;
- КДО - кінцевий діастолічний об'єм;
- КДР - кінцево-діастолічний розмір;
- КПІ - кісточно-плечовий індекс;

КР – коронарна реваскуляризація;
КСО - кінцевий систолічний об'єм;
КСР – кінцево-систолічний розмір;
КТА - комп'ютерна томографічна ангиографія;
ЛПВЩ– ліпопротеїди високої щільності;
ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності;
ЛШ – лівий шлуночок;
МДХ – максимальна дистанція ходьби;
МКХ – міжнародний класифікатор хвороб;
НШЕ – надшлуночкові екстрасистоли;
САТ – систолічний артеріальний тиск;
САТн – найвище значення систолічного артеріального тиску на нижніх кінцівках,
САТп – найвище значення систолічного артеріального тиску на плечовій артерії;
СН – серцева недостатність;
СПК – синдром переміжної кульгавості;
ССП – серцево-судинні події;
ССС – серцево-судинна система;
ТГ – тригліцериди;
ТД/ТПД – тіазидні/тіазидоподібні диуретики;
ТІА – транзиторна ішемічна атака;
УЗДС - ультразвукова доплерографія судин;
УО - ударний об'єм;
ФВ - фракція викиду;
ХКС – хронічний коронарний синдром;
ХОК - хвилинний об'єм кровотоку;
ЧКВ - черезшкірне коронарне втручання;
ЧСС – частота серцевих скорочень;
ШЕ – шлуночкові екстрасистоли;
АСІ - Arteria carotis interna – внутрішня сонна артерія;

AFC - Arteria femoralis communis – загальна стегнова артерія;

AMS - Arteria mesenterica superior – верхня мезентеріальна артерія;

ATP - Arteria tibialis posterior – задня великогомілкова артерія;

EDV – діастолічна швидкість кровотоку;

FV – об’ємний кровоток;

MnV – середня систолічна швидкість;

PSV – максимальна систолічна швидкість;

PI – пульсовий індекс;

RI – індекс резистентності;

Vcf - швидкість циркулярного скорочення волокон міокарда.

ВСТУП

Актуальність

Атеросклероз – хронічне запальне захворювання судин м'язево-еластичного та еластичного типу, викликане формуванням одиноких та множинних ліпідних вогнищ, що сприяють розростанню в бляшках сполучної тканини та формуванню кальцинозу стінки судин, що призводить до звуження артерії та повного її стенозу [52, 106, 128].

Згідно Рекомендацій Європейської асоціації кардіологів (ESC, ЄАК), Європейського товариства судинних хірургів (ESVS, ЄТСХ), схвалених Європейською асоціацією з вивчення інсульту (ESO, ЄАІ), генералізований атеросклероз або системний атеросклероз це патологічний стан при якому спостерігається атеросклеротичне ураження декількох судинних басейнів [37].

За даними Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я (ВООЗ), першою причиною смерті в світі є серцево-судинні захворювань (ССЗ). За даними статистики, 17,9 мільйонів людей померло від ССЗ за 2018 рік в світі, серед них, 85% припало на гострий коронарний синдром (ГКС) та гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК). Більша частина, 75% цих смертей зафіксована у країнах з низьким та середнім рівнем життя [58]. В Україні, за даними Держстату, за 2019 рік зафіксовано понад 580 тисяч смертей, 67% з них - смертність від ССЗ, що складає близько 400 тисяч смертей. Серед них основна причина – атеросклероз та атеротромбоз, що спричинює ішемічну хворобу серця (ІХС) та церебро-васкулярні захворювання, на які припадає 67,5 та 21,8% випадків відповідно.

Генералізований атеросклероз, в результаті, викликає більш тяжкий перебіг захворювань та нижчу тривалість життя. За даними статистики, показник якості життя у хворих з ізольованим стенозуючим ураженням сонних артерій складає приблизно 80%, з ізольованим коронарним атеросклерозом близько 70%, а при поєднаному ураженні більше двох судинних басейнів - показник життєздатності не перевищує 50% [4, 15, 58].

Кожний судинний басейн вражений атеросклерозом створює загрозу не тільки органам, яким забезпечується кровопостачання, але під загрозою знаходяться органи всієї серцево-судинної системи. Кожна вражена атеросклерозом судинна територія вважається маркером ризику ССЗ [37].

Наявність ГАС негативно впливає на прогноз пацієнтів. За даними Фрамінгемського дослідження ураження судин декількох басейнів одночасно може бути пов'язане з 2-3 кратним збільшенням ризику смерті від ІХС [165, 221]. Нещодавнє дослідження, що включало близько 28 000 пацієнтів із ССЗ в анамнезі, продемонструвало, що у пацієнтів із симптоматичним захворюванням периферичних артерій, але без перенесених інфаркту міокарда чи інсульту, ризик ССЗ був вдвічі вищим, ніж у тих осіб, що перенесли інфаркт міокарда або інсульт, але не мали симптомних захворювань периферичних артерій [228].

Незважаючи на те, що патогенетичні механізми атерогенезу однакові, ступінь їх активності може суттєво різнитись за умови їх локалізації в різних судинних басейнах. Про це свідчить різна ступінь атероматозного стенозу артерій в різних судинних басейнах у одного і того ж хворого. Визначаючими є гемодинамічні фактори центральної та периферичної гемодинаміки. У зв'язку з чим важливим є вивчення наявності та вираженості їх атероматозних змін, оцінка об'ємних та швидкісних показників кровотоку в усіх доступних артеріях.

ГАС суттєво відрізняється від локального ураження судин атеросклерозом не тільки більш важкими клінічними проявами, але й змінами нейрогуморального балансу. Відомо, що ішемія кожного з органів – головного мозку, серця, кишечника, нирок та інших органів викликає зміни нейрогуморального статусу не тільки в межах ішемізованого органу, але й в системному кровообігу, зокрема, сприяє збільшення продукції серотоніну, гістаміну, дофаміну, та інших гуморальних факторів [37, 99, 231, 236]

При ішемічному ураженні одного з цих органів (серця чи мозку) збільшення вмісту в крові серотоніну (5-НТ), має компенсаторне значення – справляє позитивний вплив на відновлення уражених ішемією клітин/тканин, що асоціюється з поліпшенням перебігу захворювання, зокрема, корекції порушень

коронарного і мозкового кровообігу [107, 149]. При ішемічному інсульті рівень 5-НТ в 3-4 рази зростає як в цереброспінальній рідині, так і в плазмі крові; у хворих на ІМ рівень 5-НТ в плазмі крові в 3 рази перевищує аналогічний показник здорових осіб [56, 149].

Серотонін викликає скорочення гладких м'язів бронхів, кишечника, артеріальних судин, підвищує функціональну активність тромбоцитів [27]. Підвищуючи проникність судин, 5-НТ посилює дегрануляцію тучних клітин і, тим самим, викликає вивільнення гістаміну, який посідає головне місце у стимуляції утворення нових атеросклеротичних бляшок [236].

Менш вивченими та зрозумілими є зміни рівнів нейрогормонів при ішемічних ураженнях м'язів ніг та кишечника. Багаточисленні дані свідчать про парадоксальну дію нейрогормонів на ендотелій та артеріальні судини вражені атеросклеротичним процесом [107, 155, 162, 163, 215]. Відомо, що при занадто високих концентраціях 5-НТ здатен викликати неконтрольовану гіпотензію та брадикардію [231]. До цього часу залишаються майже не вивченими рівні основних нейрогормонів у хворих на ГАС, невідомо чому фактори, спрямовані на захист органу, за певних умов погіршують перебіг патологічного процесу, та як вплинути на рівень нейрогормонів, для забезпечення позитивного терапевтичного ефекту.

Важливу роль в покращенні кровопостачання при атеросклеротичному враженні артеріального русла відіграють антиагреганти. Досить широко освітленою в літературі є роль ацетилсаліцилової кислоти (АСК), клопідогрелю та цилостазолу (Ц), як антиагрегантів при лікуванні ішемічних ураженнях атеросклеротичного походження [96, 139, 145, 207, 225]. Незважаючи на досить чисельні дослідження стосовно ефекту Ц, як антиагреганта, супутні позитивні дії препарату, його вплив на рівень серотоніну, залишаються недостатньо вивченими.

Таким чином, проблема генералізованого атеросклерозу актуальна і багатогранна, і поки далека від свого остаточного вирішення. Атеросклеротичне ураження різних судинних басейнів – мультифокальне ураження – поряд з

єдиними патогенетичними механізмами має низку особливостей, що зумовлює відмінність в підходах до лікування і профілактики, а також робить особливо складним вибір тактики лікування. Удосконалення існуючих та розробка нових схем комбінованої антиагрегантної та вазоактивної терапії хворих на ГАС, заснованої на дослідженні стану локальної та центральної гемодинаміки, нейрогуморального статусу пацієнтів, їх динаміки під впливом лікування сприятиме поліпшенню стану пацієнтів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної теми кафедри внутрішньої медицини №4 Національного медичного університету імені О.О.Богомольця «Порушення гемодинаміки, коронарного кровообігу та ектопічна активність міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця» (№ держреєстрації 0113U004672).

Мета дослідження

Підвищити ефективність лікування хворих на генералізований атеросклероз з синдромом переміжної кульгавості на підставі комплексного аналізу динаміки клініко-гемодинамічних показників та вмісту в крові серотоніну під впливом цилостазолу у складі стандартної терапії.

Задачі дослідження:

1. Дослідити особливості центральної та периферичної гемодинаміки у хворих на генералізований атеросклероз.
2. Порівняти стан центральної та периферичної гемодинаміки у хворих на генералізований атеросклероз та у пацієнтів з клінічними ознаками ураження одного судинного басейну – коронарного.
3. Визначити вміст серотоніну в плазмі та сироватці крові пацієнтів обстежуваних груп та його зв'язок з показниками кровотоку в різних судинних басейнах у пацієнтів з генералізованим атеросклерозом.
4. Оцінити вплив цилостазолу у складі стандартної терапії на показники центральної та периферичної гемодинаміки, частоту розвитку епізодів ішемії

міокарду, дистанцію ходьби, когнітивну функцію у пацієнтів з генералізованим атеросклерозом.

5. Визначити динаміку вмісту серотоніну в плазмі та сироватці крові та його зв'язок з дистанцією ходьби у хворих на генералізований атеросклероз під впливом цилостазолу в складі комплексної терапії.

Об'єкт дослідження: генералізований атеросклероз – з клінічними проявами ураження чотирьох судинних басейнів, в т.ч. з синдромом переміжної кульгавості.

Предмет дослідження: показники центральної та периферичної гемодинаміки, дистанції ходьби, холтерівське моніторування ЕКГ, когнітивна функція, рівень серотоніну в плазмі та сироватці крові.

Методи дослідження: загальноклінічні, доплерографія артерій чотирьох судинних басейнів з визначенням об'ємних та швидкісних показників кровотоку, ехокардіографія, добове моніторування ЕКГ, дослідження вмісту серотоніну в плазмі та сироватці крові, ліпідного профілю, дистанції больової та безбольової ходьби, когнітивної функції, визначення кісточково-плечового індексу (КПІ).

Наукова новизна отриманих результатів.

У дисертаційній роботі на основі комплексного дослідження показників центральної та периферичної гемодинаміки у хворих на генералізований атеросклероз з клінічними проявами ураження чотирьох судинних басейнів (церебрального, коронарного, мезентеріального, феморального) вперше показано, що кровопостачання вражених судинних басейнів, в тому числі і коронарного, може бути покращена при умові збереженої центральної гемодинаміки.

Вперше у хворих на ГАС з ураженням чотирьох судинних басейнів (церебрального, коронарного, мезентеріального, феморального) вивчено зміни одного з основних нейрогормонів – серотоніну та виявлено його надвисокі рівні, здатні привести до порушень серцево-судинної регуляції та негативно вплинути на перебіг атеросклеротичного процесу. Виявлено сильний зворотній

кореляційний зв'язок між FV в AMS та рівнем серотоніну в плазмі ($r=-0,793$; $p<0,05$) та в сироватці крові ($r=-0,765$; $p<0,05$) в групі ГАС.

Вперше у хворих на генералізований атеросклероз з клінічними проявами ураженням коронарного та периферичних судинних басейнів (церебрального, мезентеріального, феморального) виявлено позитивний вплив цилостазолу на об'ємний кровоток в уражених судинах, зменшення проявів ішемії міокарда (больових та безбольових епізодів ішемії міокарда), поліпшення скоротливої і насосної функції лівого шлуночка, та зменшення надвисоких рівнів серотоніну в плазмі та сироватці крові.

Наукове та практичне значення роботи

Доведено позитивний вплив інгібітора фосфодіестарази-3 цилостазолу на показники об'ємного кровотоку не тільки в *arteria tibialis posterior*, але й в інших уражених атеросклерозом судинах – в *arteria carotis interna*, *arteria mesenterica superior*, *arteria femoralis communis* у хворих на генералізований атеросклероз.

Доведено, що 12 тижневий прийом цилостазолу в добовій дозі 200 мг хворими на генералізований атеросклероз з патологічно високими рівнями серотоніну, призводить до зниження його рівня на 61,3% ($p<0,001$) в плазмі крові та на 39,4% ($p<0,001$) в сироватці крові, що може бути пов'язане з суттєвим поліпшенням кровотоку в уражених атеросклерозом судинах.

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати наукових досліджень, викладені у дисертаційній роботі, впроваджені в навчальний процес (використано в курсі лекцій та практичних занять зі студентами п'ятих та шостих курсів) на кафедрі внутрішньої медицини №4 Національного медичного університету імені О.О.Богомольця, в практику терапевтичного, неврологічного та кардіологічного відділень КНП КМКЛ №12 м.Києва.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота виконана особисто автором на базі кафедри внутрішньої медицини №4 Національного медичного університету імені О.О.Богомольця. Автором самостійно проведено аналіз та

збір літератури за темою дисертації, підбір хворих, їх обстеження, підготовку публікацій, рукопису дисертації та автореферату. Дисертантом самостійно було проведено доплерографію досліджуваних судин, холтерівське моніторування ЕКГ, визначення кісточно-плечового індекса, вимірювання дистанції ходьби - тредміл-тест, забір крові для визначення вмісту рівня серотоніну в сироватці та плазмі крові. Дисертантом самостійно було створено базу даних на персональному комп'ютері, виконано статистичну обробку та узагальнення отриманих результатів. Мета, завдання, висновки та практичні рекомендації сформульовані та оформлені до друку під керівництвом наукового керівника. Автор приймає активну участь у представленні результатів роботи у доповідях на міжнародних та вітчизняних конференціях. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора.

Апробація результатів дисертації. Основні теоретичні та практичні положення дисертаційного дослідження доповідались та обговорювались на Міжнародній науково-практичній конференції «Prospects for the development medicine in eu countries and ukraine» (Польща, 2018), Міжнародній конференції «57th Polish and 15th International Conference Juvenes Pro Medicina 2019» (Польща, 2019). Результати дисертаційної роботи були представлені на секції молодих вчених в рамках «XXI Національного конгресу кардіологів України» (Київ, 2020), на Міжнародному Конгресі від Європейського товариства Атеросклерозу «88th EAS 2020 Virtual Congress» (Швейцарія, 2020).

Апробацію дисертаційної роботи проведено на засіданні кафедри внутрішньої медицини №4 Національного медичного університету імені О.О.Богомольця (18 листопада 2020 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 8 наукових праць, зокрема 3 статті у наукових спеціалізованих виданнях: 2 – у фахових виданнях України, 1 стаття у періодичному науковому виданні іншої держави, яке входить до Організації економічного співробітництва та розвитку Європейського Союзу; 5 тез доповідей в матеріалах вітчизняних та закордонних науково-практичних конференцій та конгресів.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 214 сторінках друкованого тексту і складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, п'яти розділів власних досліджень, розділу, присвяченого аналізу і узагальненню отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури та двох додатків. Робота ілюстрована таблицями та рисунками.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Особливості патогенетичних механізмів атеросклеротичного ураження чотирьох судинних басейнів

Атеросклероз – хронічне запальне захворювання судин м'язево-еластичного та еластичного типу, викликане зміною ліпідного спектру крові та ряду показників запального та гуморального характеру, що призводить до розвитку тромбозу або стенозу [52, 106, 128].

Швидкість поширення та тяжкість атеросклерозу ускладнюється наявністю факторів ризику, таких як, артеріальна гіпертензія, паління, цукровий діабет, дисліпідемія, ожиріння, гіподинамія. За даними статистики, поширеність генералізованого атеросклерозу зосереджена на особах старше 40 років – 3-10% осіб, та у людей похилого віку – біля 20% [31, 103].

Патогенетично ураження судинної стінки починається з її внутрішньої оболочки – інтими, поступово уражаючи всі шари – медіа та адвентицію. Перша стадія характеризується відкладанням ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) в інтимі артерії у вигляді ліпідної плями. На наступній стадії – окиснення та міграція до них лімфоцитів та моноцитів, які перетворюються на макрофаги. Далі макрофаги захоплюють ліпопротеїди та перетворюються на піністі клітини. Останні виділяють біологічно активні сполуки, що стимулюють активацію запалення, збільшення бляшки, міграцію до бляшки клітин непосмугованих м'язів, синтез колагену, розвиток сполучної тканини та відкладення кальцію. На накопичення ЛПНЩ в цитоплазмі макрофага, тобто на утворення піністої клітини, також витрачається енергія, що інколи може перевищувати енергетичні затрати на апоптоз піністих клітин. Коли таке відбувається, то краплі цитоплазматичного складного ефіру холестерину разом із залишками макрофагів зміщуються до інтими і утворюється некротичне ліпідне ядро [52]. Цей процес ще називають перетворення атеросклеротичної полоси в

атеросклеротичну бляшку. Стабілізацію бляшки забезпечує фіброзна покришка, в якій клітини гладких м'язів синтезують колаген. В залежності від переважання окремих клітин атеросклеротичні бляшки можуть бути фібринозними, фіброзно-жировими, або жировими [106]. Остання стадія – розрив покришки атеросклеротичної бляшки. Активуються тромбоцити, виділяються вазоконстриктори. Поверхня деяких бляшок зазнає ерозії, розрив кальцинованого вузла атеросклеротичної бляшки проникає в просвіт судин і призводять до розвитку тромбозу [26, 29, 128].

Після розриву атеросклеротичної бляшки активуються тромбоцити, які і складають основу артеріального тромбу. Відбувається адгезія тромбоцитів до ушкодженого ендотелію, далі їх агрегація, що викликає вазоспазм та внутрішньосудинне тромбоутворення. Далі розвивається динамічний стеноз, який викликає ішемію органа [9, 213, 217]. Активація процесів атеротромбозу відбувається при розриві покришки атеросклеротичної бляшки або при формуванні ерозії в ній і поступленні компонентів бляшки в просвіт судини [28].

Атеросклероз характерний для судин м'язово-еластичного та еластичного типу, особливо великого та середнього калібру. В місцях розгалуження артеріальних гілок, турбулентний кровоток призводить до посилення ендотеліальної дисфункції, зниження утворення оксиду азоту та стимуляції молекул адгезії, посилення запалення. Атеросклеротичні бляшки починають формуватися в аорті, спочатку відкладанням жирових смуг, потім – розростанням сполучної тканини, особливо біля устя аорти, порушуючи кровоток у всіх органах [5, 32, 89].

Основними органами-мішенями серцево-судинної патології є серце та головний мозок. За даними літератури, поєднана патологія коронарних та церебральних артерій, викликаних атеросклерозом складає приблизно від 20 до 50%. Відсоток пацієнтів, яким була виконана ревазуляризація міокарда та які мають гемодинамічно значущі стенози сонних артерій складає від 20 до 40% [6, 10].

Негативна сторона атеросклеротичного процесу проявляється у тому, що цей процес на початкових етапах може проходити безсимптомно. Формуванню хронічної недостатності артеріального кровообігу сприяє утворення інтрамуральних тромбів, які протягом тривалого часу ніяк себе не проявляють. Тобто це системне запальне захворювання, що переважно вражає судини великого та середнього калібрів, коронарних, церебральних та периферичних судинних басейнів [28, 185].

За даними систематичного огляду Giannopoulos та співавторів, 17 досліджень (11391 пацієнтів) з більше ніж 50% безсимптомним стенозом сонної артерії, було зафіксовано 63% смертей, які були пов'язані з ССЗ, середня смертність від ССЗ склала 2,9% на рік [98].

З віком збільшуються фактори ризику серцево-судинних захворювань, багато з яких протягом тривалого часу мають субклінічний перебіг. Тому люди похилого віку з ІХС часто потрапляють на госпіталізацію вже з більш тяжкими проявами захворювань, що збільшує ризик несприятливих наслідків [143].

За даними Fernández-Friera, Leticia та співавторів, які досліджували прогресування субклінічного атеросклерозу (дослідження PESA) у 4184 безсимптомних пацієнтів середнього віку від 40 до 54 років, субклінічний атеросклероз був виявлений у 63% обстежуваних, а генералізований – у 41%. Найбільше атеросклеротичні бляшки були виявлені в клубово-стегновій артерії – 44%, в сонних артеріях – 31%, в аорті – 25%, а кальциноз коронарних артерій був присутній у 18% обстежених. При оцінці низького 10-літньому ризику за Фрамінгемською шкалою, субклінічне ураження було виявлено у 58% пацієнтів, а генералізоване – у 36%. А при 30-річному ризику за Фрамінгемською шкалою, високий ризик мали 83% обстежених, а генералізований або проміжний – 66% обстежених [88]. При оцінці ризику Фрамінгема, саме вік являється сильним предиктором виникнення ІХС [78]. Схожі дані при оцінці показників ризику Рейнольдса, вік майже втричі більш важливіший фактор ризику виникнення ІХС, порівняно з гіпертонією, палінням, дисліпідемією [195].

Ураження коронарних артерій починає проявляти себе як хронічний коронарний синдром (ХКС) – патологічний процес, який характеризується наявністю атеросклеротичних бляшок в епікардіальних артеріях. Це динамічний процес накопичення атеросклеротичних бляшок, який може стати нестабільним в результаті гострого розриву бляшки або її ерозії [141].

Згідно статистичних даних, частота виникнення коронарної патології в результаті атеросклеротичного оклюзивного-стенотичного ураження становить понад 50% у пацієнтів із симптомами судинно-мозкової недостатності. У більшості пацієнтів коронарний атеросклероз на початкових етапах може бути малосимптомним [1, 3].

Клінічні зміни атеросклеротично уражених судин помітні не одразу, в результаті хронічного повільного звуження просвіту судин, або гостро – в результаті тромботичної оклюзії судин. Ріст атеросклеротичної бляшки змінює кровоток, перетворюючи його на турбулентний. Метаболічні та імунні порушення в стінці судин разом з турбулентним кровотоком може викликати ендотеліальну дисфункцію, і сприяти відшаруванню ендотеліальних клітин від базальної мембрани. Все це погіршує прогноз і може призводити до тромботичних ускладнень. Ще одна особливість, при розриві атероматозної покритишки, на великих атеросклеротичних бляшках, кров контактує з протромботичним некротичним ядром, що посилює вірогідність утворення тромба і оклюзію коронарної артерії. Тому клінічно особливо небезпечні жирові бляшки, які виникають в результаті росту некротичного ядра та розриву тонкої фіброзної покритишки, що і викликає гострі порушення кровотоку [59, 106]

Збільшення вікових показників пов'язане з частотою виникнення ускладнень після ГКС, зокрема смерті у пацієнтів після 65 років. Ця закономірність зафіксована як у пацієнтів з ГКС з елевацією сегмента ST, та без елевації [41, 143]

Патогенетичні механізми цих проявів – гіперперфузія, запалення, окислюваний стрес, в результаті атеросклеротичного ураження судин серця,

також можуть призводити до цереброваскулярних уражень, таких як, ГПМК за ішемічним типом, ТІА, мікроінфаркти головного мозку [83, 110, 122].

Основною причиною розвитку ГПМК за ішемічним типом є внутрішньочерепний атеросклероз [140,142]. Симптоматичні внутрішньочерепні атеросклеротичні бляшки характеризуються не тільки більш високим ступенем стенозу просвіту, але і більш високим вмістом ліпідів, крововиливом всередині бляшки і інфільтрацією запальних клітин, які є добре відомими детермінантами нестабільності бляшок в екстракраніальних судинах головного мозку [46, 234].

За даними мета-аналізу de Weerd M та співавторів, поширеність гемодинамічно значимого стенозу сонної артерії (>50%) середнього та важкого ступеня становило 4,2% в середньому по групі. У пацієнтів молодше 70 років поширеність даної патології у чоловіків була зафіксована у 4,8%, проти 2,2% у жінок. У пацієнтів старше 70 років: поширеність гемодинамічно значимого стенозу сонної артерії у чоловіків склала 12,5%, а у жінок – 6,9% [79].

А за даними Razzouk L та співавторів, при обстеження більше 3,6 млн осіб було виявлено помірний та важкий стеноз сонної артерії у 3,9% осіб, серед них 36% були чоловіки середнім віком 64 роки [191].

За даними статистики, 10-15% тромбоемболічних інсультів виникає в результаті 50-99% стенозу внутрішньої сонної артерії [37].

Стеноз каротидної артерії складає >50% від всіх випадків ураження екстракраніального відділу внутрішньої сонної артерії (ВСА). Оцінка ступеню стенозу ВСА розраховується за формулами NASCET або ECST. Згідно даної оцінки каротидний стеноз визначається як «симптоматичний», якщо симптоми проявляються протягом 6 місяців, або «безсимптомний», при відсутності симптомів протягом більше як 6 місяців тому [37].

Серед пацієнтів літнього віку найбільш часто зустрічаються захворювання периферичних артерій (ЗПА), при цьому половина з них мають безсимптомну форму [38]. ЗПА – атеросклеротичне ураження всіх артерій, окрім коронарних артерій та аорти [37].

Поширеність симптоматичних та безсимптомних ЗПА з поправкою на вік становить близько 12% в загальній популяції. В основі ЗПА лежить ендотеліальна дисфункція, підвищення активованих лейкоцитів, ендотеліну, С-реактивного білка, що також може викликати коронарний синдром. Працездатність хворих із ЗПА знижується майже вдвічі, що пропорційно помірному-тяжкому ступеню серцевої недостатності. Тому пацієнти із ЗПА мають такий же високий ризик смертності, як і пацієнти з ГКС [43, 90].

Одним із видів ЗПА являється атеросклеротичне ураження мезентеріальних артерій. Хронічна мезентеріальна ішемія являє собою стеноз або оклюзію брижової артерії, верхньої або нижньої мезентеріальних артерії в результаті атеросклеротичного процесу. Фактори ризику, такі ж як і для ССЗ: паління, гіпертензія, дисліпідемія, похилий вік. Поширеність цього захворювання збільшується з віком, та при наявності атеросклеротичних змін в інших судинних басейнах [37, 112].

Класична тріада симптомів, відома як «черевна стенокардія», характеризується поєднанням постпрандіального болю, втрату ваги через наявність больових відчуттів після їжі і шуму в животі під час фізичного навантаження, проте апетит при цьому залишається нормальним. Хронічна ішемія шлунково-кишкового тракту атеросклеротичного генезу може проявлятися більш широким спектром симптомів [201]. Безсимптомна форма вивчена не достатньо, проте діагностується в 15% випадків, часто зустрічається із ЗПА (27%) та аневризмою черевного відділу аорти (40%). Основний метод діагностики - ультразвукова доплерографія судин (УЗДС) [112].

За даними Mensink et al, позитивні довгострокові результати можуть бути досягнені після ендovasкулярної або хірургічної реваскуляризації у значної частини пацієнтів [167].

Поширеність атеросклеротичного стенозу брижової артерії становить 6-29% і збільшується з віком [132, 167]. Незважаючи на поширеність стенозу брижової артерії, лише невелика частина їх призводить до ішемії і стає симптоматичною, оскільки кишечник захищений від ішемії великим

колатеральним кровообігом. Багато ретроспективних досліджень показали значні клінічні успіхи при реваскуляризації у пацієнтів з двома та більше стенозами мезентеріальних артерій, ніж у хворих на стеноз однієї брижової артерії. Це пояснюється тим, що колатеральний кровообіг, швидше за все, буде поставлений під загрозу у хворих з багатосудинним захворюванням [70, 166, 209, 227].

Аналіз смертності через 2 роки з врахуванням очікуваної смертності в загальній популяції, з використанням коефіцієнтів смертності за віком і статтю, показав підвищений стандартизований коефіцієнт смертності 3,55 у пацієнтів з атеросклеротичним стенозом верхньої мезентеріальної артерії (ВМА), порівняно з хворими без атеросклеротичного ураження ВМА (2,57). Підвищена смертність може бути пов'язана з системним характером атеросклерозу, оскільки атеросклероз також впливає на інші судинні русла [201].

За даними дослідження Hansen KJ та співавторів, які обстежували 553 пацієнта старше 65 років в рамках дослідження Cardiovascular Health Study, за допомогою УЗДС у 15% обстежених було виявлено тяжкий стеноз черевного стовбура аорти, в той час як 0,9% мали тяжкий стеноз верхньої брижової артерії, та 1,3% мали стеноз в обох місцях [105].

Одним з найбільш-поширених проявів ЗПА є захворювання артерій нижніх кінцівок (ЗАНК). Симптоми ЗАНК можуть бути відсутні, або пацієнти пред'являють скарги на переміжну кульгавість, від болей в нижніх кінцівках при фізичному навантаженні, що зникають під час спокою до критичних ішемічних змін з проявами некрозу [42, 184].

Проте, навіть безсимптомна форма ЗАНК являється маркером ризику розвитку серцево-судинних подій (ССП)[37]. Симптоматична форма ЗПА, зареєстрована близько в 5% людей західної популяції, віком старше 50 років [136]. Поширеність безсимптомної форми ЗПА у людей старшого віку, більше 50 років, складає 13%, що становить більшу небезпеку для поширення захворюваності [115].

Виділяють 4 стадії ЗАНК по А.В.Покровському — Фонтейну. При I стадії – болі в нижніх кінцівках відсутні або при значному фізичному навантаженні більше 1 кілометра. Друга стадія – болі виникають при фізичному навантаженні від 1000 до 200 метрів – ПА стадія, а при появі больових відчуттів при ходьбі менше 200 метрів – ПБ стадія. Пацієнти описують необхідність зупинитись при ходьбі, появу оніміння, або незначного похолодання нижніх кінцівок. Поява болі в нижніх кінцівках в стані спокою характерна для III стадії. IV стадія проявляється виразково-некротичними змінами гомілки та стопи [24].

В здоровому організмі при фізичному навантаженні, виникає розширення судин, зниження периферичного судинного опору і підтримка тиску в дистальних відділах нижніх кінцівок. У хворих із ЗПА в результаті обструкції судин нижніх кінцівок при фізичному навантаженні виникає доставка обмеженої кількості крові в розширені судини, що викликає зниження тиску на гомілці. Тому визначення кісточно-плечового індексу (КПІ) є обов'язковим методом дослідження у хворих із ЗАНК. Це показник генералізованого атеросклеротичного ураження судин і маркер ССЗ. При $\text{КПІ} \leq 0,90$ ризик генералізації процесу та летальності від ССЗ збільшується вдвічі [37, 104, 198]. $\text{КПІ} \leq 0,90$ має чутливість 75% та специфічність 86% для діагностики ЗАНК. [35, 235]. УЗДС також є одним з основних методів діагностики ЗАНК.

Таким чином, патогенетичні зміни атеросклеротичного генезу в різних органах мають спільні та відмінні риси. Проте, дуже рідко атеросклеротичним процесом вражається лише один орган, тому важливо розглядати атеросклероз як генералізований процес.

1.2. Сучасний стан проблеми генералізованого атеросклерозу

Відповідно до міжнародних класифікацій захворювань МКХ-10 та АКМІ генералізований атеросклероз або системний атеросклероз це патологічний стан при якому спостерігається атеросклеротичне ураження декількох судинних басейнів. Вперше в 2011 році в клінічних рекомендаціях Європейської асоціації кардіологів (ESC, ЄАК) було звернено увагу на хвороби з комбінованою

патологією коронарних та периферичних артерій. У цих Рекомендаціях робоча група зробила перший крок вперед і запропонувала новий розділ, присвячений захворюванням серця у пацієнтів із ЗПА. В 2017 році відбувся європейський конгрес присвячений генералізованому атеросклерозу з залученням ЄАК і Європейського товариства судинних хірургів (ESVS, ЄТСХ). У документі розглядається питання атеросклеротичної хвороби екстракраніальних відділів сонних, хребтових, мезентеріальних, ниркових артерій та артерій верхніх та нижніх кінцівок. Матеріали – рекомендації по веденню хворих з генералізованою формою атеросклерозу схвалено Європейською асоціацією з вивчення інсульту (ESO, ЄАІ) [37].

Одним із важливих висновків робочої групи було те, що атеросклероз має схильність до генералізації. Пацієнти, які мають монофокальний атеросклероз, в цілому схильні до ризику фатальних і нефатальних ССП. Крім ризику цереброваскулярних уражень (гостре порушення мозкового кровообігу - ГПМК), пацієнти з ІХС також схильні до ризику ГКС і смерті від серцево-судинних захворювань [37, 57].

Генералізований атеросклероз викликає більш тяжкий перебіг захворювань та нижчу тривалість життя. За даними статистики, показник якості життя у хворих з ізольованим стенозуючим ураженням сонних артерій складає приблизно 80%, з ізольованим коронарним атеросклерозом близько 70%, а при поєднаному ураженні більше двох судинних басейнів - показник життєздатності не перевищує 50% [4, 15, 58].

Загальним висновком робочої групи ЄАК, ЄТСХ та ЄАІ стало тлумачення того, що кожний судинний басейн вражений атеросклерозом створює загрозу не тільки органам, яким забезпечується кровопостачання, але під загрозою знаходиться органи всієї серцево-судинної системи. Кожна вражена атеросклерозом судинна територія вважається маркером ризику ССЗ [37].

Наявність ГАС негативно впливає на прогноз пацієнтів. За даними Фрамінгемського дослідження ураження судин декількох басейнів одночасно може бути пов'язане з 2-3 кратним збільшенням ризику смерті від ІХС [165, 221].

Нещодавнє дослідження, що включало близько 28 000 пацієнтів із ССЗ в анамнезі, продемонструвало, що у пацієнтів із симптоматичним захворюванням периферичних артерій, але без перенесених інфаркту міокарда чи інсульту, ризик ССЗ був вдвічі вищим, ніж у тих осіб, що перенесли інфаркт міокарда або інсульт, але не мали симптомних захворювань периферичних артерій [228].

Розглядаючи питання генералізованого атеросклерозу важливо розглянути можливу залежність виникнення цереброваскулярної патології у хворих з постінфарктним кардіосклерозом. Численні наукові дослідження [62, 66, 76, 84, 134, 199] свідчать, що пацієнти з ГПМК за ішемічним типом після ГКС мають більш високу захворюваність і більш високі показники, як короткострокової так і довгострокової смертності в порівнянні з пацієнтами без ГПМК. ГКС вважається етіологічною причиною ГПМК за ішемічним типом, якщо він відбувається протягом 1 місяця після ГПМК [108, 190] і поточні рандомізовані клінічні дослідження з оцінки емболічних інсультів невстановленого джерела виключають пацієнтів з ГКС [82].

За даними Merkle та співавторів, обстеження 46 182 (2,6%) хворих з ГКС в анамнезі, середній вік склав $79,0 \pm 8,1$ років, виявили, що річна смертність у пацієнтів з ІМ, але без ГПМК, склала 37,1% (95% ДІ, 36,7-37,5%). Навпаки, серед пацієнтів з ІМ та ГПМК річна смертність склала 51,5% (95% ДІ, 49,5-53,5%) [168].

За даними Putaala та співавторів, найбільший ризик ГПМК після ГКС був вищим в 3 рази протягом перших чотирьох тижнів після ГКС (відношення ризиків 2,7, 95% ДІ 2,3-3,2) та за їх даними був високим протягом 5-8 тижнів (відношення ризиків 2,0, 95% ДІ 1,6-2,4) [190].

За результатами систематичного огляду та мета-аналізу, проведеного Boulanger та співавторами, визначали ризик виникнення повторного ГКС або ГПМК, у пацієнтів, які перенесли ГПМК або ТІА. За їх даними, ризик повторного ГПМК склав 4,26% на рік (95% ДІ 3,43-5,09, $p < 0,001$). Ризик смертельного ГКС склав 2,13% на рік (коефіцієнт захворюваності=0,51, 95% ДІ 0,14-0,89, $p = 0,58$). Ризик нефатального ГКС міокарда був на 75% менше, ніж

ризик несмертельного ГПМК (коефіцієнт захворюваності=0,25, 95% ДІ 0,02-0,50, $p=0,68$). Ризик ГКС після ГПМК склав 1,0% в рік у пацієнтів з ГПМК без ІХС в анамнезі, проти 3,6% на рік – у пацієнтів з ІХС. Проте, чоловіча стать, гіпертонічна хвороба, ІХС, ЗПА пов'язані зі збільшення ризику розвитку ГКС після ГПМК [61].

Особливістю генералізованого атеросклерозу є багаторівневість пошкодження судинного русла, ураження декількох судинних басейнів. Найбільш частою загрозою для життя людини є локалізація атеросклеротичних бляшок в судинах серця та сонних артеріях. До ГКС призводять близько 75% коронарних тромбозів. А 90% тромбозів сонних артерій викликають ГПМК через розрив атеросклеротичної бляшки [3, 57, 135].

При ураженні одного судинного басейну атеросклеротичним процесом, під загрозою знаходиться не лише відповідна область кровопостачання, наприклад, коронарні артерії при ГКС, але і підвищується ризик виникнення серйозних серцево-судинних подій в інших судинних басейнах (ГПМК/ТІА при атеросклерозі в каротидних артеріях) [37].

Захворювання коронарних артерій, за даними літератури, тісно пов'язане із ЗАНК. Пацієнти із ЗАНК мають більш тяжкий, прогресуючий, кальцинований коронарний атеросклероз [101, 121]. Аускультативно виявлення шуму на рівні стегнової артерії також є маркером ІХС [74]. ЗАНК при ІХС часто буває безсимптомним або проявляється як стенокардія напруги в поєднанні/або з задишкою. При цьому кісточно-плечовий індекс (КПІ) $<0,9$, що вказує на ЗАНК, виявляється у 15% пацієнтів з діагнозом ІХС, за даними коронарографії [126, 137].

За даними реєстрів хворих з ГКС, рівень смертності від повторного ГКС або гострої серцевої недостатності (СН) у хворих з ЗАНК був в 5 разів вище [176, 214]. Схожі дані були зареєстровані при оцінці 19867 хворих, які були включені в клінічні дослідження для проходження черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ), 8% цих пацієнтів мали додатково ЗАНК, що було оцінено як

прогностичний параметр смертності протягом 30 днів (відношення шансів (ВШ) 1,67), 6 міс (ВШ 1,76), 1 рік (ВШ 1,46) [202].

Також при проведенні аорто-коронарного шунтування (АКШ) наявність у хворих ЗАНК погіршує прогноз пацієнтів [36].

Проспективне дослідження з 390 пацієнтами, які перенесли стентування сонної артерії, планова коронарографія показала стеноз коронарної артерії >70% просвіту судини у 61% пацієнтів, при цьому обстежені хворі не мали жодних симптомів [117].

При обстеженні пацієнтів важливо звертати увагу на наявність шуму над сонною артерією, тому що наявність цього симптому збільшує вдвічі ризик виникнення ГКС та смерті від ССЗ, порівняно з хворими, у яких відсутній даний симптом [188]. Також асиметрія артеріального тиску (АТ) більше 15 мм.рт.ст., являється маркером ССЗ та підвищує ризик смерті [73].

За результатами дослідження PRECORIS, в яке було включено 276 пацієнтів з не кардіоемболічним інсультом, за даними комп'ютерної томографічної ангіографії (КТА) стеноз (>50%) коронарної артерії було виявлено у 18% випадків, а стеноз (>50%) каротидної артерії – в чотири рази більше [67].

Проблема генералізованого атеросклерозу полягає в одночасному ураженні декількох судинних басейнів в результаті атеросклеротичних змін. Тому поширеність когнітивних порушень серед хворих ССЗ достатньо широка. В результаті атеросклеротичних змін стінка судин стає ригідною, жорсткою, що в ряді досліджень продемонструвало зв'язок з наявними когнітивними порушеннями [151]. Для таких пацієнтів когнітивна дисфункція проявляється перш за все порушенням їх звичайного повсякденного життя. Це може бути несвоєчасний прийом препаратів, складнощі в розрахунку своїх фінансів, труднощі орієнтації в просторі, зокрема, використанні громадського транспорту. Також когнітивна дисфункція є фактором ризику розвитку деменції у людей похилого віку [110, 127, 238]. Визначення артеріальної жорсткості судин являє

собою маркер розвитку когнітивних порушень та розвитку деменції, особливо у людей похилого віку [151].

Маркером серцево-судинних подій є ЗПА, навіть при відсутності в анамнезі ГПМК або ГКС, пацієнти із ЗПА мають такий же високий ризик смерті від серцево-судинних подій, як і пацієнти з ГПМК або ГКС [66]. Пацієнти із ЗПА мають вищий рівень смертності, особливо при поєднанні ГКС, ГПМК, ніж хворі без ЗПА [44, 193].

Також атеросклеротичне захворювання мезентеріальних артерій пов'язане з атеросклеротичними ураженнями в інших судинних басейнах. Так, у пацієнтів, які проходять планове стентування коронарних артерій, поширення мезентеріальної хвороби артерій склала 14% [53].

За даними Heiss, та співавторів, стеноз >50% просвіту мезентеріальних артерій був зафіксований у 27% пацієнтів, які мали ЗАНК [112].

Згідно даних Suh та співавторів, було виявлено взаємозв'язок між безсимптомним коронарним атеросклерозом та атеросклерозом черевного відділу аорти за даними комп'ютерної томографії. Наявність стенозу черевного відділу аорти <25% були пов'язані зі значним коронарним стенозом (ВШ 3,37, 95% ДІ 0,99-11,45), а при атеросклеротичному ураженні $\geq 25\%$ просвіту - коронарний стеноз був виражений більше (ВШ 16,39, 95% ДІ 4,00-67,11). Будь-який стеноз основної черевної артерії збільшує прогностичну цінність коронарного стенозу [216].

Захворювання периферичних артерій, викликане атеросклеротичним стенозом або оклюзією артерій нижніх кінцівок, є важливим проявом системного атеросклерозу. За даними статистики, більше 200 мільйонів людей страждають на цю патологію, особливо це притаманно людям в країнах із середнім та низьким рівнем прибутку, 40 мільйонів живуть в Європі. Фактори ризику ЗАНК такі ж як і у всіх ССЗ. Проте, найбільше страждають курці, гіпертоніки та люди похилого віку. Згідно літератури, поєднання ЗАНК часто буває з ІХС та цереброваскулярними захворюваннями, 50% та 20%, відповідно. Найбільш часто

ЗАНК фіксується у хворих після 50 років, та збільшується до 65 років. У віці 80 років – поширеність ЗАНК складає 20% [38, 92].

Протягом останнього десятиліття кількість хворих із ЗАНК збільшилась на 23%, цьому сприяло глобальне старіння, збільшення захворювань на цукровий діабет, паління, особливо це стосується країн із низьким та середнім рівнем прибутку [229].

За даними крос-секційного дослідження, куди ввійшли 6880 осіб, віком старше 65 років, які проходили медичне обстеження в Німеччині та США, поширеність ЗАНК становила 18%, і 1 з 10 хворих мали характерний синдром переміжної кульгавості (СПК) [81].

Проте у більшості випадків, СПК визначається майже у всіх хворих ЗАНК, від 1:3 до 1:5. Щодо датських чоловіків віком від 65 до 74 років, то серед них поширеність ЗАНК становить 10%, а кожний третій хворий на ЗАНК має СПК [102]. У Швеції серед чоловіків віком 60-90 років, поширеність ЗАНК в середньому складає 18%, а частота СПК при цьому – 7% [208]. Для мешканців Ісландії ЗАНК характерне для 0,2% хворих, а для Ізраїлю 1% [93]. За даними 7-річного спостереження у Нідерландах, захворюваність на безсимптомну форму ЗАНК становила 9,9 на 1000 людино-років ризику, 7,8 для чоловіків та 12,4 для жінок. А захворюваність на симптоматичну форму ЗАНК – на 1,0 в середньому по групі, з них 0,4 для чоловіків та 1,8 для жінок [119].

Смертність від наслідків ЗАНК значна, але багато летальних випадків зареєстровано саме в результаті ускладнень та поєднаної патології ЗАНК, ГКС та ГПМК. Поширеність ІХС у пацієнтів із ЗАНК вдвічі вища, ніж у пацієнтів без ЗАНК [34, 200].

За даними дослідження CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation For Clinical Outcomes: An International Multicenter registry), серед досліджених 7590 пацієнтів у яких було ЗАНК та не було симптомів ССЗ, за допомогою коронарної КТА у 25% було виявлено ІХС [72].

За даними багатьох досліджень, рівень смертності від ССЗ у пацієнтів з симптомним та безсимптомним ЗАНК залишаються високими, навіть після

корекції факторів ризику [75]. Кісточно-плечовий індекс (КПІ) основний метод діагностики ЗАНК, так при $\text{КПІ} < 0,9$, ризик виникнення протягом 10 років ІХС або смертності пов'язаної із ССЗ збільшується вдвічі [44].

ЗПА відносно доброякісне з точки зору місцевого захворювання. Через п'ять років після постановки діагнозу 75% пацієнтів залишаються клінічно стабільними. І навпаки, тривалість життя, навіть при відсутності в анамнезі ГКС або ГПМК за ішемічним типом, знизиться на 10 років. Ці пацієнти мають приблизно такий же відносний ризик смерті від серцево-судинних причин, як і пацієнти з коронарним або цереброваскулярними захворюваннями в анамнезі. Крім того, тяжкість ЗПА тісно пов'язана з ризиком розвитку ГКС і смерті від ССЗ. Чим нижче КПІ, тим вище рівень ризик ССП [116, 219, 226] .

За даними Weitz J та співавторів, через 5 років 20% пацієнтів з синдромом переміжної кульгавості мають ГКС або ГПМК, і ризик смерті складає 10-15% [232].

За даними реєстру REACH, у 57% пацієнтів із ЗАНК спостерігали ознаки ІХС, а у осіб з синдромом переміжної кульгавості – наявність ІХС склало 90%. У пацієнтів із ЗАНК близько 70% мали ураження коронарних артерій, а приблизно 20% - гемодинамічно значиме ураження сонних артерій. Незначний відсоток близько 10%, пацієнтів ЗАНК не мали ІХС або цереброваскулярної патології, згідно дослідження PARTNERS [146, 177].

За даними дослідження PEGASUS, спостереження протягом 3 років, показало, що пацієнти із ЗАНК мають вдвічі вищий ризик смерті від ССЗ, ГКС та ГПМК [80].

За даним дослідження, яке включало обстеження 3,67 млн осіб середнім віком 64 роки, поширеність коротидного стенозу ($> 50\%$) була зафіксована у 18,8% пацієнтів, які мали зниження КПІ $< 0,9$, проти 3,3% обстежених, які мали нормальні значення КПІ (0,9-1,2) [191].

Згідно багатьох досліджень, симптоматична (ВШ 3,7) та безсимптомна (ВШ 2,9) форми ЗАНК асоційовані з хворобою сонних артерій, при $\text{КПІ} < 0,4$ ВШ складає 7,6, що вказує на підвищений ризик як ЗАНК, так і захворювання сонних

артерій. За даними мета-аналізу, яке включало 19 досліджень, 4573 пацієнти, стеноз сонних артерій >70% був зафіксований у 14% пацієнтів, які мали ЗАНК [40].

Ризик ускладнення від ЗАНК, який призвів до розвитку хронічної ішемії нижніх кінцівок склав 21%, а подальшої ампутації нижніх кінцівок зазнало 4-27% пацієнтів [130].

За даними літератури, низький показник КПІ, навіть при відсутності симптомів, є фактором високого ризику серцево-судинних захворювань та цереброваскулярних подій [44, 118, 150, 169, 204, 222].

В дослідженні «AGATHA (a Global Atherothrombosis Assessment)» у підгрупі пацієнтів з гострим порушенням мозкового кровообігу (ГПМК) у 26,1% осіб було зафіксовано зниження КПІ та підкреслюється взаємозв'язок між низьким КПІ, розвитком атеросклеротичних уражень периферичних артерій та розвитком серцево-судинних подій майже у 30 % пацієнтів [91].

Таким чином, окреме атеросклеротичне ураження однієї судини зустрічається дуже рідко, переважно це генералізований процес із залученням декількох судинних басейнів. Проблема ГАС полягає в тому, що протягом тривалого часу ця патологія може проявлятися ураженням лише одного судинного басейну, а ураження інших має субклінічні прояви. Дуже часто вони потрапляють на лікування вже з патологіями, які клінічно ще не проявили себе. Одночасне ураження декількох судинних басейнів погіршує прогноз виживання цих пацієнтів. Тому пацієнти на ГАС потребують детального обстеження всіх судинних басейнів, не лише гемодинамічних показників, але й гуморальних факторів, які впливають на розвиток атеросклерозу.

1.3. Роль серотоніну в розвитку генералізованого атеросклерозу

Особливо важливу роль в регуляції адекватного кровопостачання життєво важливих органів відіграють нейрогормони. Серед великої кількості нейрогормонів, які задіяні в регуляції метаболізму, серотонін має ряд унікальних властивостей.

Серотонін – 5-гідрокситриптамін (5-НТ) – біогенний амін, який синтезується з незамінної амінокислоти L-триптофану. Біосинтез складається з двох основних етапів: триптофан за допомогою триптофангідроксилази перетворюється в 5-гідрокситриптофан. Другий етап: 5-гідрокситриптофан перетворюється на 5-НТ за допомогою декарбоксилази [27].

На відміну від класичних гормонів, 5-НТ синтезується в різних анатомічних локаціях. Синтезований мозком 5-НТ складає лише біля 5% загального 5-НТ в організмі людини; 95% 5-НТ синтезується в периферичних органах, причому, основна частина продукується ентерохроматофінними клітинами кишечника [85].

У головному мозку він діє як нейротрансмітер, а на периферії – може діяти як гормон, ауто- та/або паракринний фактор, а також як клітинна сигнальна молекула. Периферичний 5-НТ не проникає через гематоенцефалічний бар'єр [230].

У людини 5-НТ, синтезований в головному мозку, впливає на поведінку людини, настрої, регулює сон, збільшує витрату енергії шляхом посилення впливу симпатичної нервової системи на коричневу жирову тканину [182].

Периферичний 5-НТ покращує засвоєння та зберігання поживних речовин, таких як глюкоза та жирні кислоти, стимулює секрецію інсуліну, ліпогенез в печінці та в білій жировій тканині, має пряме відношення до таких захворювань, як метаболічний синдром, ожиріння, цукровий діабет 2 типу [162].

Більша частина серотоніну синтезується в кишечнику в ентерохроматофінних клітинах, які відносяться до APUD-системи (от англ. Amine Precursor Uptake and Decarboxylation) – функціонально активної системи поодиноких гормон синтезуючих клітин нейроектодермального походження [25]. Після першого етапу перетворення, 5-НТ переноситься за допомогою переносника серотоніну (SERT) в тромбоцити і зберігається там в гранулах разом із трифосфатом кальцію та аденозином. При активації тромбоцитів виникає взаємодія 5-НТ з мембранними рецепторами, або внутрішньоклітинними механізмами через активацію окислювального стресу,

метаболізм з мітохондріальною моноамінооксидазою-А (МАО-А). Основним метаболітом 5-НТ, який утворюється при взаємодії з МАО-А є гідроксиіндолоцтова кислота [50].

Гранули тромбоцитів – основне депо серотоніну в організмі, вони містять приблизно 99% всього серотоніну [94.]. Переносник серотоніну - Serotonin Transporter (SERT) – специфічний Na^+/K^+ - залежний мембранний транспортер [27]. Також серотонін може переноситись і захоплюватися симпатичними нервовими гангліями [231].

Один із рецепторів серотоніну, 5-НТ_{2А}, який розташований на поверхні мембран тромбоцитів, стимулює агрегацію тромбоцитів. Під час дегрануляції активовані тромбоцити виділяють значну кількість 5-НТ із щільних гранул, що являється клінічно значущим при гострих тромботичних подіях [231].

За даними літератури, I. Lopez-Vilchez та співавтори, досліджуючи тромбоцити венозної крові виявили, що серотонін потенціює захоплення тромбоцитами тканинного фактора, збільшуючи прокоагуляційні властивості останнього [154].

Ендотеліальні клітини також можуть захоплювати і накопичувати серотонін через активацію NO-синтази за допомогою 5-НТ_{2В} та 5-НТ₁ рецепторів, викликаючи дилатацію артерій [8].

Проте, при атеросклерозі, або іншому пошкодженні ендотелію, знижується стимуляція 5-НТ_{2В}, що в свою чергу знижує стимуляцію оксиду азоту. Починають активізуватись вазоспастичні рецептори серотоніну посилюючи ішемічний вплив на стінку судини. Активуються 5-НТ_{2С} рецептори, які сприяють скороченню периферичних судин [2, 27].

В міокарді людини міститься приблизно 0,4 мкг 5-НТ/г тканини [45]. Існує два основні ефекти серотоніна на серце, як нейротрасмітера. Прямий ефект – вплив специфічних рецепторів, які розташовані на сарколемі, або інших органелах кардіоміоцитів [25].

Другий ефект, опосередкований – через вивільнення норадренілану із симпатичних нервових закінчень, які іннервують серцевий м'яз, специфічні

серотонінові рецептори на пресинаптичних мембранах симпатичних терміналів [186].

Серотонін являє собою вазоактивну речовину. Через дію 5-НТ₂ рецепторів, серотонін посилює дію інших вазоконстрикторів, таких як ангіотензин та норадреналін. Тому він грає не останню роль в патогенезі серцево-судинних захворювань, таких як гіпертонія, легенева гіпертензія, захворювання периферичних артерій [95].

Під час оклюзії коронарної артерії збільшується концентрація 5-НТ, більша частина якого поступає із тромбоцитів, через активацію 5-НТ_{2A} рецепторів [205].

Рецептор серотоніну 5-НТ_{2A} експресується в кардіомиоцитах та фібробластах. Е. Ауме-Dietrich та співатори в експерименті на щурах показали збільшення концентрації серотоніну при гіпертрофії та дисфункції лівого шлуночка внаслідок гіпертонії [51]. За даними Jaffré, Fabrice та співавторів, у пацієнтів з серцевою недостатністю та гіпертрофією серця було зафіксовано збільшена експресія рецепторів 5-НТ_{2B}, порівняно з низькою концентрацією у здорових осіб [131].

Рецептори 5-НТ_{2A} експресуються в гладкі м'язи судин, ендотеліальні клітини, та кардіомиоцити. Це опосередковує дію серотоніну на процеси вазоконстрикції та проліферацію клітин, особливо при атеросклерозі [63].

Проте вплив серотоніну в помірних концентраціях позитивно впливає на міокард. Серотонін через Gq-зв'язаний рецептор 5-НТ_{2B} захищає кардіомиоцит від апоптозу шляхом запобігання вивільнення цитохрому С та активації каспаз [178]. А надмірно висока концентрація серотоніну може призводити до неконтрольованої гіпотензії та брадикардії [231]. Це відбувається через стимуляцію рецепторів 5-НТ₃ на аферентних закінченнях блукаючого нерва в серці. Так званий рефлекс Бецоляда-Яриша, коли на введення серотоніну виникає неконтрольована брадикардія та гіпотензія, які можуть призвести до зупинки серця [2, 8, 27].

Атеросклеротичне ураження судинної стінки активує процеси тромбоутворення, саме в тромбоцитах міститься депо серотоніну. Тому, Nara K. та співавтори, провели дослідження в якому вимірювали концентрацію 5-НТ в плазмі з низьким вмістом тромбоцитів та в цільній крові. За результатами їх досліджень, концентрація 5-НТ в плазмі крові збільшувалась з віком, а концентрація в цільній крові зменшувалась. Вони дійшли висновку, що 5-НТ вивільнюється в плазму із тромбоцитів, а концентрація в тромбоцитах зменшується у похилих пацієнтів з атеросклерозом [107]. Патогенетичний механізм атеросклерозу в даному випадку можна пояснити хронічною агрегацією тромбоцитів і накопиченням серотоніну в місцях ушкодження судин. Це призводить до проліферації ендотеліальних клітин, шляхом активації мітогенного впливу 5-НТ_{2a} рецепторів та проліферації гладком'язових клітин, за рахунок активації 5-НТ_{2b} рецепторів серотоніну [99]. Тому високий рівень серотоніну зафіксований у пацієнтів з ІХС, у людей із сімейним анамнезом атеросклерозу та гіперхолестеринемією [197].

Серотонін викликає скорочення гладких м'язів бронхів, кишечника, артеріальних судин, підвищує функціональну активність тромбоцитів [27]. Підвищуючи проникність судин, 5-НТ посилює дегрануляцію тучних клітин і, тим самим, викликає вивільнення гістаміну, який посідає головне місце у стимуляції утворення нових атеросклеротичних бляшок [236].

При ішемічному ураженні одного з центральних органів (серця чи мозку) збільшення вмісту в крові 5-НТ, має компенсаторне значення – справляє позитивний вплив на відновлення уражених ішемією клітин/тканин, що асоціюється з поліпшенням перебігу захворювання, зокрема, корекції порушень коронарного і мозкового кровообігу [107, 149].

Вчені Sugiura T та співавтори теж досліджували вміст серотоніну в плазмі з низьким вмістом тромбоцитів та в цільній крові у хворих з серцево-судинними факторами ризику. Вони виявили значне збільшення співвідношення рівня серотоніну в плазмі з низьким вмістом тромбоцитів до вмісту серотоніну в

цільній крові у хворих із захворюванням коронарних артерій, порівняно із пацієнтами без ІХС [215].

Це ще раз підтверджує, що у пацієнтів з ІХС або інфарктом міокарда збільшується вміст серотоніну в тромбоцитах. Збільшується чутливість ізольованих коронарних артерій до серотоніну у пацієнтів зі стабільною стенокардією, підвищується захоплення серотоніну тромбоцитами зі збільшенням базальної концентрації останнього. При ішемії міокарда в формуванні больових відчуттів відіграє активація 5-НТ₃ хемочутливих нейронів з подальшим впливом на артеріальну гіпертензію та тахіаритмію. Також при коронарній ангіопластиці збільшується концентрація серотоніну, яка вивільнюється із тромбоцитів, або пряма інфузія при ангіопластиці – призводять до вазоконстрикції на фоні ІХС [27].

Існують також дані про генетичну детермінованість щодо рівня серотоніну та ризику розвитку інфаркту міокарда, ішемічного інсульту або транзиторної ішемічної атаки при його високих рівнях [171].

Зв'язок серотоніну з покращенням стану пацієнтів після ішемічного інсульту підтверджено багатьма клінічними дослідженнями та метааналізами, рівень 5-НТ підвищується при регенерації тканин після інфаркту міокарда або ішемічного інсульту. При ішемічному інсульті рівень 5-НТ в 3-4 рази зростає як в цереброспінальній рідині, так і в плазмі крові; у хворих на ГКС рівень 5-НТ в плазмі крові в 3 рази перевищує аналогічний показник здорових осіб [56, 149, 163].

Також серотонін, як потужний вазоконстриктор, відіграє вирішальну роль в атеротромбозі і супроводжується відстроченою загибеллю нейронів. Ван У. та співавтори провели дослідження рівня серотоніну у хворих з судинною деменцією. Їх результати показали позитивний кореляційний зв'язок між рівнем серотоніну та товщиною комплексу інтима-медіа [54].

Що ж до ішемічних змін в артеріях кишечника, то перше місце в цьому знову посідає 5-НТ. Цей біогенний амін, більша частина якого продукується в кишечнику, регулює моторику, посилює перистальтику та секреторну

активність. Проте, при атеросклеротичному ураженні судин посилюються вазоконстрикторні реакції в мезентеріальному руслі кровообігу за рахунок стимуляції серотонінергічних та альфа-адренергічних рецепторів [154].

За даними ряду досліджень, в умовах ішемії кишечника спостерігається значне збільшення рівня серотоніну в плазмі крові за рахунок збільшення продукування його пошкодженими клітинами кишечника [68, 218].

На фоні ішемічних змін в кишечнику внаслідок збільшення кількості серотонін-продукуючих клітин та їх проліферації, активується вироблення серотоніну [220]. Це, в свою чергу, збільшує виділення гістаміну з тучних клітин, що посилює процеси атерогенезу [125].

Таким чином, периферичний серотонін має багато властивостей, зокрема, викликає скорочення гладких м'язів бронхів, кишечника, артеріальних судин, підвищує функціональну активність тромбоцитів, підвищуючи проникність судин, збільшується у пацієнтів з ГКС та ГПМК, проте його роль недостатньо вивчена у пацієнтів з генералізованим атеросклерозом, тобто одночасним ураженням більше двох судинних басейнів.

1.4. Застосування інгібітора фософодіестерази-3 в лікуванні серцево-судинних захворювань

Згідно існуючим Європейським рекомендаціям та рекомендаціям МОЗ України по веденню пацієнтів із захворюванням периферичних артерій, пацієнтів після гострого коронарного синдрому, гострого порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом - всі пацієнти отримували базисну терапію [14, 37].

Відповідно міжнародним рекомендаціям по веденню хворих із захворюванням периферичних артерій та супутньою патологією, пацієнти отримували наступне лікування: антиагрегантну терапію - ацетилсаліцилову кислоту (АСК) в низьких дозах (75 мг на добу); гіполіпідемічну терапію – статини (розувастатин 10 мг на добу), селективні β -адреноблокатори, інгібітори

ангіотензин-перетворюючого ферменту (іАПФ) або блокатори рецепторів ангіотензину-II (БРА-II), антагоністи кальцію, низькі дози діуретиків (в якості антигіпертензивних препаратів). Хворі зі стенокардією напруги, за необхідності, приймали нітрати (іzosорбїду динітрат, іzosорбїду мононітрат або нітрогліцерин).

Згідно європейських рекомендацій та за даними багатьох рандомізованих досліджень було виявлено, що застосування статинів у пацієнтів із ЗАНК знижує ризик смерті від всіх ССЗ [45, 49, 111, 189]. За даними реєстру REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health), у пацієнтів із ЗАНК, які приймали статини було зафіксовано зниження ризику смерті від ССЗ на 17% [144]. Навіть при тяжких стадіях ЗАНК, застосування статинів достовірно знижувало рівень смертності від ССЗ [233].

Артеріальний тиск (АТ), а точніше, його підвищення є фактором ризику ССЗ. Згідно даним ЄАК та Європейської асоціації по гіпертензії (ЄАГ) оптимальним вважається АТ < 140/90 мм рт.ст., крім пацієнтів з цукровим діабетом, для яких діастолічний АТ (ДАТ) ≤ 85 мм рт.ст. вважається оптимальним [157].

Щодо пацієнтів із ЗАНК, то важливим є дослідження INVEST (INternational VErapamil-SR/Trandolapril Study), згідно якого у пацієнтів даної групи слід остерігатися систолічного АТ (САТ) нижче 110-120 мм.рт.ст., тому що була виявлена кореляція між ССП та САТ [55].

Для пацієнтів похилого віку необхідно враховувати скарги пацієнтів, переносимість та відсутність ортостатичного падіння тиску [33, 77].

Антигіпертензивні препарати, до яких входять β -адреноблокатори, іАПФ, БРА-II, блокатори кальцієвих каналів, за даними рекомендацій, можуть використовуватись як монотерапія, так і в комбінаціях. За даними дослідження INVEST, де порівнювали дію верапамілу та трандолаприла з атенололом та гідрохлортіазидом, то різниці між застосуваннями даних комбінацій на розвиток ССП не було виявлено [55, 157].

За даними дослідження HOPE (Heart Outcomes Prevention Trial) і ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial) застосування БРА-II як моно препарата, та/або у комбінації з іАПФ, у пацієнтів із ЗПА, знижує ризик розвитку ССП [37, 159, 203]. Комбінація даних препаратів добре зарекомендувала себе у хворих із ЗАНК як вторинна профілактика хронічної ішемії нижніх кінцівок. Застосування даної комбінації зменшило смертність та частоту виникнення тяжких ССП не погіршуючи при цьому стан нижніх кінцівок [37, 47].

За оновленими рекомендаціями ЄАК по веденню пацієнтів із ЗПА, бета-адреноблокатори також рекомендовані для застосування пацієнтам із ЗАНК, за рахунок того, що вони не впливають на нижні кінцівки при легкому та помірному ступені тяжкості ЗАНК [37, 187]. За даними Aronow WS та співавторів, застосування β -адреноблокаторів у пацієнтів із ЗАНК та ГКС в анамнезі сприяло значному зниженню (на 53%) ризику виникнення повторного ГКС протягом 32 місяців [48].

Пацієнти на ГАС, тобто хворі з одночасним атеросклеротичним ураженням декількох судинних басейнів, мають високий ризик розвитку кардіоваскулярних ускладнень та смерті, тому підбір антиагреганта у них має велике значення [97, 207].

Одним із таких препаратів є цилостазол (Ц) - селективний інгібітор фосфодіестерази-3. Механізм антиагрегантної дії полягає в зворотній агрегації тромбоцитів. Відбувається підвищення циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) в тромбоцитах та кровоносних судинах. В печінці цилостазол метаболізується під дією фермента цитохрома P-450-CYP3A4. 95-98% цилостазолу в плазмі зв'язується з білками крові, а саме з альбумінами. Виводиться препарат в основному нирками [16]. Антиатерогенні властивості цилостазол проявляються у вигляді зниження рівня тригліцеридів (ТГ) та підвищенні ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) [138].

Протизапальний ефект досягається за рахунок зниження в крові рівня інтерлейкіну-6, який активує вироблення оксиду азоту, таким чином стимулює

вазодилатацию, знижує проліферацію гладком'язових клітин та покращує ангиогенез [39, 69, 96, 109, 120, 182].

Також цилостазол інгібує експресію матриксної металопротеїнази-9, яка безпосередньо зв'язана з ламкістю дрібних судин [129].

При синдромі переміжної кульгавості, за даними FDA (англ. Food and Drug Administration), цилостазол являється препаратом вибору. На сьогоднішній день його з успіхом застосовують в клініках Японії, Кореї та деяких інших країн світу. За даними Європейських та Американських рекомендацій по веденню пацієнтів із захворюванням периферичних артерій, цилостазол є ефективним препаратом у зменшенні симптомів та збільшенні дистанції ходьби у пацієнтів з переміжною кульгавістю (клас рекомендацій IA) [87, 97].

Збільшення дистанції ходьби було доведено у багатьох мета-аналізах та рандомізованих дослідженнях. Зокрема, за даними огляду Squires H. та співавторів, при порівнянні дії Ц, нафтидрофурила та пентоксифіліна на дистанцію ходьби, лідируючи місце посів Ц. У групі цилостазолу дистанція ходьби збільшилась на 72%, порівняно з пентоксифіліном, та на 34% порівняно з нафтидрофурилом [212].

За результатами мета-аналізу 6 рандомізованих контрольованих досліджень, при порівнянні Ц та плацебо на переносимість фізичних навантажень у пацієнтів з переміжною кульгавістю, було виявлено збільшення дистанції ходьби під впливом Ц на 76%, та збільшення порогової потужності навантаження на 40%, порівняно з плацебо, за даними тредміл-тесту [192].

Цилостазол добре зарекомендував себе не тільки при синдромі переміжної кульгавості, але й при вторинній профілактиці порушень мозкового кровообігу [97]. За даними Shinohara Y. et al., було проведено дослідження CSPS-2, в якому у хворих після ГПМК за ішемічним типом порівнювали вплив Ц та АСК на частоту розвитку повторних інсультів, тривалість прийому препаратів склала 29 місяців. Так, за результатами досліджень, у пацієнтів, які приймали Ц, частота розвитку повторних інсультів була достовірно ($p < 0,05$) менше, порівняно з АСК, на 2,76%, проти 3,71%. А частота розвитку кровотеч, була більшою у групі АСК,

що можна пояснити тим, що Ц не впливає на слизову оболонку шлунка [207, 225].

Порівняння антиатерогенного впливу Ц та АСК було представлено у мультицентровому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні щодо розвитку прогресування інтракраніального атеросклерозу. Менше прогресував атеросклероз у хворих при комбінації АСК+Ц, порівняно з комбінацією АСК + плацебо: 6,7% проти 28,8%, відповідно ($p=0,008$) [145].

За даними дослідження TOSS-II, порівняння подвійної антитромбоцитарної терапії на прогресування інтракраніального атеросклерозу з симптоматичними проявами, АСК +Ц та АСК+ клопідогрель. Ефективність лікування оцінювали за допомогою магнітно-резонансної томографії. Так, в комбінації з цилостазолом, регрес стенозів було зафіксовано у 30,2%, проти 23,7% [140].

За результатами дослідження Niu P.P. та співавторів, на основі мета-аналізу 36 рандомізованих контрольованих досліджень, цилостазол виявився більш ефективним, порівняно з клопідогрелем та низькими дозами АСК+дипіридамол в профілактиці серйозних судинних подій у хворих з перенесеним ГПМК за ішемічним типом або транзиторною ішемічною атакою. За їх висновками, застосування цилостазолу ефективно у профілактиці повторних інсультів та зниження ризику кровотеч при цьому [179].

Існують літературні дані, щодо ефективності цилостазолу після інфаркту міокарда. За даними експериментального дослідження на тваринах, S. Manickavasagam та співавторів, зазначають, що комбінація аторвастатину з Ц у тварин з моделюванням атеросклерозу та інфаркту міокарда, спричиняє підвищенню продукції оксиду азоту та зменшення зон ішемії, порівняно з монотерапією аторвастатином [158].

Цилостазол також добре себе зарекомендував при застосуванні його після стентування артерій. За результатами дослідження STOP-IC за допомогою ангіографії оцінювали появу рестенозу після стентування стегново-підколінного сегмента. Оцінку проводили через 12 місяців після операції, додатково пацієнти

першої групи отримували АСК, а пацієнти другої групи - АСК+Ц. Частота рестенозів в першій групі склала 49%, а в другій, з цилостазолом, 20% [123].

Застосування Ц у пацієнтів зі стентуванням коронарних артерій було продемонстровано у 12 плацебо-контрольованих рандомізованих дослідженнях. Після стентування пацієнти отримували подвійну антитромбоцитарну терапію з додаванням Ц. Після 1 року прийому препаратів, кращий ефект спостерігали в групі пацієнтів, які приймали Ц на фоні подвійної антитромбоцитарної терапії. У даної групи було зафіксовано зменшення частоти розвитку рестенозів (ВР 0,57; ДІ 0,39–0,84) та зменшення необхідності повторних операцій (ВР 0,62; ДІ 0,47–0,83) [94].

В експерименті на мишах, Horia A. et al, дослідили вплив цилостазолу після хірургічної ішемізації задніх кінцівок у мишей. Через 14 днів застосування препарату, вони виявили достовірне ($p < 0,01$) збільшення щільності капілярів попередньо ішемізованої кінцівки, що вказує на властивості Ц ініціювати неоваскуляризацію пошкодженого ендотелію [120].

Ще один експеримент, але на собаках, провели Kagatani T. et al. В місці імплантації венозної вставки в артерію, місцево вони застосували гель, в якому містився цилостазол, і виявили пригнічення процесів гіперплазії неоінтими [133]. Дані експерименти також підтверджуються ретроспективним аналізом Resnick K. A. та Gordon I. L., в якому вони підтверджують покращення загоювання ішемічних некрозів під дією цилостазолу приблизно на 20% [194].

Одним із основних проявів атеросклеротичного процесу є потовщення комплексу інтима-медіа (КІМ). За результатами мета-аналізів п'яти контрольованих рандомізованих досліджень, застосування Ц перешкоджає швидкому потовщенню КІМ сонних артерій і зменшує прогресування розвитку атеросклеротичного процесу в стінці судин. Ефект Ц порівнювали з АСК, подвійною антитромбоцитарною терапією та плацебо [96].

Згідно даним Sung Hyuk Neo та співавторів, був доведений ефект довготривалого прийому Ц, протягом 5 років, на товщину КІМ. Такий тривалий

прийом препарату сприяв значному зменшенню товщини КІМ сонних артерій, що не спостерігалось при застосуванні інших антиагрегантів [113].

Ефективність застосування Ц у пацієнтів з вазоспастичною стенокардією продемонстровано у рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні. Протягом 4 тижнів Ц додавали до амлодипіну (5мг/добу). Дана комбінація, порівняно з плацебо, призвела до достовірного зменшення частоти больових відчуттів за грудиною, зменшення тяжкості больового синдрому, та зменшення кількості пацієнтів з больовими симптомами [206].

Проте, застосування Ц протипоказане пацієнтам із шлуночковою тахікардією, фібриляцією шлуночків, та наявністю подовженого інтервалу Q-T на ЕКГ. Також застосування цилостазолу може викликати ряд побічних ефектів, таких як, головні болі, діарея, запаморочення, серцебиття. Однак, за результатами багатьох досліджень, ризик розвитку кровотеч набагато менший, порівняно із іншими антиагрегантами [16, 179].

За даними літератури, проводились багатоцентрові рандомізовані дослідження щодо впливу цилостазолу на розвиток серцево-судинних подій. Так, за результати рандомізованого сліпого плацебо-контрольованого дослідження, визначали вплив Ц, порівняно з плацебо, на частоту смертності та появу важких кардіоваскулярних подій, таких як ГКС або ГПМК у пацієнтів з переміжною кульгавістю. В групі з Ц, частота цих подій була меншою, 49 проти 52 випадків смерті, та 135 проти 153 випадків ГПМК або ГКС [109]. Також ще одне дослідження, яке тривало 4,2 роки, показало відсутність зв'язку між застосування Ц та розвитком серйозних серцево-судинних подій у пацієнтів з переміжною кульгавістю [148].

Не зважаючи на велику кількість досліджень та рекомендацій по веденню пацієнтів з серцево-судинними та супутніми з ними патологіями, застосування інгібітора фосфодіестерази-3 при лікуванні хворих на генералізований атеросклероз залишається недостатньо вивченим.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика обстежених пацієнтів

На базі КНП «Київської міської клінічної лікарні №12» м.Києва в період з 2018 по 2020 роки було проведено 12-тижневе відкрите рандомізоване дослідження з паралельними групами. В процесі роботи обстежили 108 осіб чоловічої статі середнім віком ($67,4 \pm 8,2$ роки). Першу групу склали 56 пацієнтів на ГАС, середній вік ($66,2 \pm 7,8$) років. Головним критерієм включення в групу ГАС було наявність у кожного хворого клінічних проявів враження чотирьох судинних басейнів: коронарного, каротидного, феморального та мезентеріального. У всіх хворих на ГАС був діагностований СПК, як результат атеросклеротичного ураження артерій нижніх кінцівок. Всі хворі групи ГАС мали прояви ІХС: у 44 (78,6%) з них був постінфарктний кардіосклероз, 12 (21,4%) мали в анамнезі ГКС, який закінчився КР. У всіх хворих на ГАС була діагностована атеросклеротична енцефалопатія – у 46 (82,1%) з них спостерігали постінсультний синдром, 10 (17,9%) хворих мали в анамнезі транзиторне порушення мозкового кровообігу (ТІА). Всі гострі порушення мозкового та коронарного кровообігу пацієнти перенесли більше, ніж за 12 місяців до включення в дослідження. Крім того, кожний хворий групи ГАС мав клінічні прояви черевної стенокардії. В другу групу увійшли 27 осіб чоловічої статі середнім віком - $65,2 \pm 5,4$ років, з перенесеним, більше року до включення в дослідження, ішемічним ураженням головного мозку: 19 (70,4%) пацієнтів мали ГПМК за ішемічним типом, 8 (29,6%) хворих – ТІА. Третю групу, склали 25 хворих з ІХС – стабільною стенокардією напруги I-II функціонального класу (ФК) за класифікацією Канадської асоціації кардіологів, що аналогічна хронічному коронарному синдрому (ХКС), клінічному сценарію I – пацієнти з підозрою на ІХС і «стабільними» ангінальними симптомами та/або задишкою

(згідно ESC 2019) [141], пацієнти з постінфарктним кардіосклерозом - віком ($65,8 \pm 6,8$) років, без ознак ГАС. Контрольну групу (КГр) склали 18 практично здорових осіб чоловічої статі, середній вік ($59,7 \pm 8,6$) років.

Обстеження були виконані згідно рекомендацій МОЗ України та міжнародних стандартів. Пацієнти приймали участь в дослідженні добровільно, підписавши інформовану згоду. Вони були проінформовані про методи обстеження, лікування та можливі побічні ефекти. Протокол дослідження був затверджений комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень Національного медичного університету імені О.О.Богомольця (Протокол №116 від 29.11.2018) та відповідав принципам Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації лікарів (перегляд 2008), етичним та моральним вимогам згідно Наказу Міністерства охорони здоров'я України №281 від 01.11.2000.

На жаль, на даний час в Україні не існує уніфікованого протоколу по веденню пацієнтів на генералізований атеросклероз. Відповідно до міжнародних класифікацій захворювань МКХ-10 та АКМІ генералізований атеросклероз або системний атеросклероз це патологічний стан при якому спостерігається атеросклеротичне ураження декількох судинних басейнів. Діагноз був виставлений на основі Європейських рекомендацій по веденню пацієнтів з ураженням периферичних артерій, до яких внесені екстракраніальні, сонні, вертебральні, мезентеріальні артерії, артерії нирок, верхніх та нижніх кінцівок [37], який розроблений у 2011 році, а потім доповнений в 2017 році Європейським товариством судинних хірургів (ESVS, ЄТСХ), разом із Європейською асоціацією кардіологів (ESC, ЄАК) та Європейською організацією по вивченню інсульту (ESO, ЄАІ).

В таблиці 2.1.1. представлені основні клінічні характеристики пацієнтів обстежених груп.

Таблиця 2.1.1. Клінічна характеристика обстежених хворих

| Показники | КГр n=18 | Група 1 n=56 | Група 2 n=27 | Група 3 n=25 |
|---|-------------|--|-----------------|---|
| Вік, роки | 59,7±8,6 | 66,2±7,8 | 65,2±5,4 | 65,8±6,8 |
| Чоловіки | 18 (100%) | 56 (100%) | 27 (100%) | 25 (100%) |
| ІХС (ХКС) | 0 | 56 (100%) | 0 | 25 (100%) |
| Постінфарктний кардіосклероз | 0 | 44 (78,6%) | 0 | 25 (100%): |
| Локалізація ІМ: - Передній - Передньобічний - Задній - Задньобічний | 0 | - 13 (29,5%) - 7 (15,9%) - 15 (34,1%) - 9 (20,5%) | 0 | -8 (32,0%) -3 (12,0%) -10 (40,0%) -4 (16,0%) |
| КР | 0 | 18 (32,1%) | 0 | 11 (44,0%) |
| ГПМК в анамнезі | 0 | 46 (82,1%) | 19 (70,4%) | 0 |
| ТІА в анамнезі | 0 | 10 (17,9%) | 8 (29,6%) | 0 |
| СПК | 0 | 56 (100%) | 0 | 0 |
| ГХ | 0 | 18 (32,1%) | 9 (33,3%) | 8 (32,0%) |
| ЧСС, уд./хв. | 68,7±1,6 | 63,5±1,6 | 74,2±1,2 | 67,5±1,09 |
| САТ, мм рт. ст. | 123,2±1,8 | 118,9±2,1 | 143,2±1,8 | 136,4±2,7 |
| ДАТ, мм рт.ст. | 81,3±2,1 | 87,2±1,9 | 93,4±1,8 | 91,3±2,2 |
| КПІ | 1,04±0,05 | 0,69±0,07 | 0,91±0,05 | 0,92±0,04 |
| ФВ ЛШ, % | 67,4± 1,6 | 50,6 ±1,3 | 59,5±2,2 | 53,5 ±2,4 |
| Бета-адреноблокатори | 0 | 56 (100 %) | 27 (100,0%) | 25 (100%) |
| Нітрати (епізодично) | 0 | 56 (100%) | 6 (22,2%) | 25 (100%) |
| АСК | 0 | 56 (100%) | 27 (100%) | 25 (100%) |
| Інгібітори АПФ/сартани | 0 | 56 (100%) | 16 (59,3%) | 18 (72,0%) |
| Статини | 0 | 56 (100%) | 27 (100 %) | 25 (100%) |
| ТД/ТПД | 0 | 42 (75,0%) | 7 (25,9%) | 15 (60,0%) |

Критерії включення в дослідження: атеросклероз периферичних артерій нижніх кінцівок (АПАНК) – хронічна ішемія нижній кінцівок за класифікацією Фойтена-Покровського (І-ІІб); атеросклероз мезентеріальних артерій; хронічна ішемічна хвороба серця – стенокардія напруги І-ІІ функціонального класу (ФК)

за класифікацією Канадської асоціації кардіологів; серцева недостатність (СН) I ст. за класифікацією М.Д.Стражеско - В.Х.Василенко; гіпертонічна хвороба; ІМ в анамнезі більше 12 місяців; ГПМК в анамнезі за ішемічним типом більше як 12 місяців тому.

Критерії виключення з дослідження: хворі зі скаргами на важкість в нижніх кінцівках при захворюваннях суглобів; СН II-III ст. за М.Д.Стражеско-В.Х.Василенком, ФК III- IV за класифікацією Канадської асоціації кардіологів; ГПМК за геморагічним типом; пацієнти зі шлуночковою тахікардією, шлуночковою фібриляцією, нестабільною стенокардією, ГКС протягом останніх 12 місяців; відома схильність до кровотечі (виразка шлунка або дванадцятипалої кишки в стадії загострення); пацієнти з хронічними інфекційними захворюваннями; помірна або тяжка печінкова недостатність; тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну ≤ 25 мл/хв); онкологічні захворювання, пацієнти з алкогольною та наркотичною залежністю.

Критерієм генералізованого атеросклерозу було визначення КПП, який у 1 групі, групі ГАС, склав $0,69 \pm 0,07$, що вказує на ураження периферичних артерій. Синдром переміжної кульгавості, ураження периферичних артерій нижніх кінцівок, був ключовим синдромом для включення пацієнтів до 1 групи. Пацієнти групи ГАС мали Іа – 32,1% (18/56) та Іб – 68,2% (38/56) стадію хронічної ішемії нижній кінцівок (за класифікацією Фойтена-Покровського). Клінічні прояви спостерігались у всіх пацієнтів на ГАС. Основними скаргами у пацієнтів були важкість в нижніх кінцівках (91,1%), відчуття болю та дискомфорту, особливо в литкових м'язах, при фізичному навантаженні (87,4%), больові відчуття в стопах та гомілках при ходьбі (85,6%), парестезії, зменшенням чутливості в нижніх кінцівках (27,5%). Ці симптоми зникали або зменшувались після відпочинку та не турбували пацієнтів в стані спокою. Окрім даного синдрому, пацієнти 1 групи мали симптоми перенесеного ГПМК за ішемічним типом: залишкові прояви геміпарезу, порушення моторної, тактильної та больової чутливості, порушення когнітивних функцій - зниження уваги, пам'яті та виконавчих функцій. Також у пацієнтів даної групи були

симптоми ІХС: стенокардія напруги І-ІІ ФК, періодично болі стенокардитичного характеру при фізичному або емоційному навантаженні, які знімались нітрогліцерином. За даними анамнезу, у 78,6% (44/56) хворих був постінфарктний кардіосклероз. Аорто-коронарне шунтування (АКШ) було проведено у 12,5% (7/56), а стентування коронарних артерій – у 19,6% (11/56) хворих - більше, як рік тому. Черевна стенокардія була діагностована у 87,5% (49/56), яка клінічно проявлялась постпрандіальними болями при збереженому апетиті.

Пацієнти 2 групи, які мали ГПМК за ішемічним типом в анамнезі, мали комплекс патологічних неврологічних рефлексів, порушення моторної, тактильної та больової чутливості, була присутня асиметрія сухожильних рефлексів, геміпарез, залишкові прояви порушення мови. Крім того, спостерігались когнітивні порушення: зниження уваги, пам'яті, виконавчих функцій.

Пацієнти 3 групи, з постінфарктним кардіосклерозом та клінічною картиною стабільної стенокардії мали типові симптоми: напади ангінозного болю, які провокувались емоційними та фізичними навантаженнями, та припинялись в стані спокою і прийому нітрогліцерину. КР була проведена пацієнтам даної групи більше, як рік до включення в дослідження: стентування коронарних артерій було проведено у 28,0% (7/25) хворих, а АКШ - у 16,0% (4/25) хворих.

Всім пацієнтам був проведений ретельний збір анамнезу, аналіз скарг хворих, оцінена ступінь тяжкості клінічних проявів, проведено ряд лабораторних та інструментальних методів дослідження.

Пацієнтів групи ГАС обстежували двічі - до призначення цилостазолу та через 12 тижнів прийому цилостазолу. Пацієнти групи ГАС були рандомізовані на дві підгрупи: прийому цилостазолу (ГАС-Ц, n=28) та порівняння (ГАС-П, n=28) – у співвідношенні 1:1 з урахуванням вихідного віку (<70 або ≥70 років) як фактору стратифікації. Ці дві підгрупи суттєво не відрізнялись по середнім вихідним значенням досліджуваних показників, тому були співставні. Пацієнти

підгрупи ГАС-Ц додатково до базисної терапії, яка відповідала чинним рекомендаціям щодо лікування пацієнтів з атеросклеротичним ураженням коронарних, церебральних і периферичних артерій і не змінювалися протягом усього дослідження, приймали цилостазол (Ц) («плестазол» виробництва Київського вітамінного заводу) 100 мг 2 рази на день, а пацієнти підгруп ГАС-П – лише базисну терапію. Відповідно міжнародним рекомендаціям по веденню хворих із захворюванням периферичних артерій та супутньою патологією [14, 37], пацієнти отримували лікування: антиагрегантну терапію - ацетилсаліцилову кислоту (АСК) в низьких дозах (75 мг на добу); гіполіпідемічну терапію – статини (розувастатин 10 мг на добу), селективні β -адреноблокатори, інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (іАПФ) або блокатори рецепторів ангіотензину-II, антагоністи кальцію, низькі дози діуретиків (в якості антигіпертензивних препаратів). Хворі зі стенокардією напруги за необхідності приймали нітрати (ізосорбїду динїтрат, ізосорбїду мононїтрат або нїтрогліцерин).

2.2. Методи дослідження

Усім пацієнтам було проведено лабораторне та клініко-інструментальне обстеження, які включало наступні дослідження: загальноклінічні, визначення ліпідного профілю, дослідження вмісту серотонїну в плазмі та сироватці крові, доплерографічне обстеження чотирьох судинних басейнів з визначенням об'ємних та швидкісних показників кровотоку, ехокардіографія, добове моніторування ЕКГ, визначення кісточково-плечового-їндексу, дослідження дистанції больової та безбольової ходьби, когнітивної функції.

2.2.1. Лабораторні методи дослідження

Методика визначення вмісту серотонїну в плазмі крові

Аналіз вмісту серотонїну в плазмі крові проводили методом іонно-обмінної хроматографії на базі ННЦ «Інституту біології та медицини» КНУ імені Тараса Шевченка».

Метод базується на різній здатності розділюваних іонів до іонного обміну з нерухомою фазою (іонітом). В залежності від спорідненості до нерухомої фази розділювані іони рухаються із різною швидкістю: чим вища спорідненість, тим більша взаємодія частинок і менша швидкість.

Забір крові проводили натще, вакутейнером в центрифужну пробірку об'ємом 5,0 мл. В якості стабілізатора використовували 3,8% розчин цитрату натрію, 1:9; центрифугували протягом 15 хвилин на швидкості 3000 обертів на хвилину. Піпеткою Пастера відбирався верхній шар - плазма крові. Аліквоти плазми змішували з 0,4М перхлорної кислоти для осадження білків в співвідношенні 1:5. Проби витримали 60 хв при температурі 4°C. Далі проводили центрифугування зразків протягом 5 хв при 800g. Після розділу фази, збирали супернатант, в якому доводили рН до 5-6 за допомогою 2М КОН. Проби повторно центрифугували. Вміст серотоніну визначали методом іонно-обмінної хроматографії, з використанням катіонообмінника карбоксиметил-сефарозу (КМ-сефарозу). Надосадну рідину наносили на колонку з КМ-сефазою, яка попередньо була урівноважена 0,01М натрій-фосфатним буфером, при цьому рН 6,2. Елюцію зв'язаного матеріалу проводили при кімнатній температурі з буферу (0,03М натрій-фосфатний буфер, рН 6,2). Вимірювання вмісту серотоніну проводили на спектрофлуориметрі при довжині хвилі збудження 359 нм та довжині поглинання 485 нм, проти нульової проби, яка замість досліджуваного зразка містила той же об'єм дистильованої води [17, 86].

Методика визначення рівня серотоніну в сироватці крові

Визначення рівня серотоніну в сироватці крові, проводили методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використання набору реагентів для імуноферментного визначення антитіл до ендогенних біорегуляторів в сироватці крові АДМУСТАТ (ТОВ «ЛАБТАЙМ ЛТД», Київ, Україна) за допомогою ІФА-аналізатора («Humareader», Німеччина). Принцип методу полягає у визначенні наявності певних антигенів, шляхом реакції антиген-антитіло.

Забір крові у пацієнтів проводили натще, за допомогою вакутейнера в центрифужну пробірку об'ємом 5,0 мл; центрифугували протягом 15 хвилин на швидкості 3000 обертів на хвилину. Далі за допомогою піпетки Пастера відбирався верхній шар – сироватка крові. Вносили в 96-луночний планшет по 0,1мл негативних та позитивних зразків, попередньо розведених з 0,025мл фосфатно-сольового буферу (ФСБ-Т), та зразки сироватки крові пацієнтів, які були розведені з ФСБ-Т:0,99мл ФСБ-Т з 0,01 мл сироватки крові. Інкубували закритий планшет протягом 1 год при температурі +37°C. Після цього – вміст лунок видалили декартируванням і провели відмивку. Внесли у всі лунки по 0,1мл розчину кон'югату антитіл проти імуноглобулінів людини і заклавши планшет інкубували протягом 1 год при температурі +37°C. Вміст лунок видалили декартируванням і провели відмивку. Додали до всіх лунок планшета по 0,1мл субстратно-хромогенної суміші і витримали при кімнатній температурі (+18-25°C) в темному місці протягом 10 хв. Потім додали до всіх лунок по 0,05мл розчину стоп-реагента. Провели вимірювання величини оптичної щільності в лунках планшетів при довжині хвилі 450 нм за допомогою ІФА-аналізатора [12, 13].

Методика визначення вмісту загального холестерину, холестерину ЛПВЩ, холестерину ЛПНЩ, тригліцеридів плазми крові

Визначення вмісту загального холестерину, холестерину ЛПВЩ, тригліцеридів проводили за допомогою багатофункціонального біохімічного аналізатора «Humalyzer» («Human», Німеччина).

Для цього у пацієнтів натще здійснювали забір крові об'ємом 5,0 мл в центрифужну пробірку. Далі центрифугували протягом 15 хв на швидкості 1500 обертів за хвилину. За допомогою піпетки Пастера з пробірки відбирався верхній шар – сироватка крові, яка і використовувалась для визначення ЗХ, холестерину ЛПВЩ, ТГ. Визначення рівня холестерину ЛПНЩ проводили за формулою Фрідвальда:

$$\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХ} - (\text{ЛПВЩ} + \text{ТГ} / 2,2) \text{ (ммоль/л)}, \quad (2.1.)$$

де ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності (ммоль/л),

ЗХ – загальний холестерин (ммоль/л),

ТГ – тригліцериди (ммоль/л),

ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності (ммоль/л).

2.2.2. Інструментальні методи дослідження

Методика визначення кісточково-плечового-індексу

Для пацієнтів з ознаками переміжної кульгавості, захворюванням артерій нижніх кінцівок, обов'язковим методом діагностики являється визначення кісточково-плечового індексу (КПІ), згідно рекомендацій Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства судинних хірургів [37]. Проведення цього дослідження було виконано за допомогою сфігмоманометра та ультразвукового апарату HITACHI LTD, ALOKA, Arietta S-70, (Японія). Вимірювання проводилось після відпочинку пацієнта протягом 5-10 хвилин, в положенні на спині. Манжету сфігмоманометра накладали на плече, за допомогою доплерівського датчика (5-10 МГц) знаходили плечову артерію. Після нагнітання повітря вище систолічного АТ (САТ), повітря з манжети поступово випускали. При появі потоку крові за допомогою ультразвукового датчика на плечовій артерії, фіксували показники САТ на манометрі. Потім повторювали на нижніх кінцівках, накладаючи манжету на задню та передню великогомілкову артерію, або тильну артерію стопи. Аналогічним способом вимірювали САТ на протилежній стороні [211]. КПІ розраховується шляхом ділення найвищого САТ на нижніх кінцівках, передньої великогомілкової артерії, або тильної артерії стопи на найвищий САТ на плечовій артерії, за формулою:

$$\text{КПІ} = \text{САТ}_{\text{н}} / \text{САТ}_{\text{п}}, \quad (2.2)$$

де КПІ - кісточково-плечовий індекс,

САТ_н – найвище значення систолічного артеріального тиску на нижніх кінцівках (мм рт.ст.),

САТп – найвище значення систолічного артеріального тиску на плечовій артерії (мм рт.ст.).

Інтерпретація результатів проводилась за наступною характеристикою: нормальне значення КПП = 0,9-1,4, а збільшення цього показника, КПП більше 1,4, характеризує наявність кальцифікатів та прояву ригідності судинної стінки. КПП від 0,4 до 0,9 – захворювання артерій легкої та середньої тяжкості, а менше 0,4 – вказує на тяжке ураження периферичних судин [161].

Методика проведення добового Холтерівського моніторингу ЕКГ

Всім хворим проводилось Холтерівське моніторингу ЕКГ для фіксування порушень серцевого ритму та ішемічних змін міокарду. Діагностика проводилась за допомогою системи холтерівського моніторингу Кардіо СенсК виробництва «ХАИ-МЕДИКА» (м.Харків, Україна). Реєстрація ЕКГ проводилась протягом 24-годин за допомогою 5-ти каналного ЕКГ-реєстратора у відведеннях aVF, V2, V5. Пацієнту було надано щоденник, де він фіксував основні фізичні та емоційні навантаження, часи сну та відпочинку, будь-які прояви дискомфорту, такі, як серцебиття, перебої в роботі серця, болі в нижніх кінцівках, необхідність зупинки при фізичному навантаженні, інші неприємні відчуття. Аналіз даного запису проводили після його реєстрації на флеш-карту, згідно налаштувань приладу.

Добове моніторингу ЕКГ дає змогу визначити загальну кількість екстрасистол за добу та їх циркадне розподілення, наявність епізодів ішемії міокарда, аналіз порушень ритму та провідності [11].

Методика проведення ехокардіографічного дослідження

Метод ехокардіографії (ЕхоКГ) використовується для вивчення структурно-функціонального стану міокарда, оцінки показників центральної та внутрішньосерцевої гемодинаміки. Методика проводилась за допомогою ультразвукового апарату HITACHI LTD, ALOKA, Arietta S-70, (Японія). ЕхоКГ виконувалась в положенні хворого на спині та на лівому боці, в М-режимі та В-

режимі, згідно рекомендацій [22]. Визначали наступні параметри: кінцево-діастолічний розмір (КДР) – максимальний розмір ЛШ в діастолу, та кінцево-сistolічний розмір (КСР) – розмір порожнини ЛШ в систолу; кінцевий діастолічний об'єм (КДО); кінцевий систолічний об'єм (КСО); ударний об'єм (УО), фракцію викиду (ФВ), швидкість циркулярного скорочення волокон міокарда (V_{cf}); хвилинний об'єм кровотоку (ХОК); загальний периферичний судинний опір (ЗПСО).

КДО – об'єм крові, яка знаходиться в шлуночку в кінці діастолі. Збільшення цього показника вказує на підвищення переднавантаження на серце. КСО – кінцевий систолічний об'єм – кількість крові, яка знаходиться в шлуночку в кінці систолі. Ударний об'єм (УО) – це кількість крові, яка виштовхується шлуночком серця в артеріальну систему за одну систолу, розраховується за формулою:

$$УО = КДО - КСО, \quad (2.3)$$

де УО – ударний об'єм (мл),

КДО – кінцево-діастолічний об'єм (мл),

КСО – кінцево-сistolічний об'єм (мл).

ФВ як параметр оцінки систолічної функції ЛШ, вимірювали модифікованим методом Сімпсона, згідно рекомендацій Американського товариства ехокардіографії та Європейської асоціації ехокардіографії [18], за формулою:

$$ФВ \text{ ЛШ} = (КДО \text{ ЛШ} - КСО \text{ ЛШ}) / КДО \text{ ЛШ} \times 100 (\%), \quad (2.4)$$

де ФВ ЛШ - фракція викиду лівого шлуночка (%),

КДО ЛШ - кінцевий діастолічний об'єм лівого шлуночка (мл),

КСО ЛШ - кінцевий систолічний об'єм лівого шлуночка (мл).

За допомогою показника V_{cf} визначали скорочувальну здатність лівого шлуночка за формулою:

$$V_{cf} = (КДР - КСР) / (КДР \times dt), \quad (2.5)$$

де V_{cf} - швидкість циркулярного скорочення волокон міокарда (окр/сек⁻¹),

КДР – кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка (см),

КСР – кінцево-систолічний розмір лівого шлуночка (см).

dt – період вигнання крові з лівого шлуночка.

Важливим інтегральним показником центральної гемодинаміки є хвилинний об'єм кровотоку – (ХОК), кількість крові, яка перекачується серцем за 1 хвилину. Для визначення ХОК використовують формулу Старра:

$$\text{ХОК} = \text{СО} - \text{ЧСС}, \quad (2.6)$$

де ХОК – хвилинний об'єм кровотоку (мл/хв),

СО – систолічний об'єм крові (мл),

ЧСС - частота серцевих скорочень (уд/хв).

$$\text{СО} = 90,97 + 0,54 \times \text{ПАТ} - 0,57 \times \text{ДАТ} - 0,61 \times \text{В}; \quad (2.7)$$

де СО – систолічний об'єм крові (мл)

ПАТ – пульсовий тиск (мм рт. ст.),

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск (мм рт. ст.),

В – вік хворого (роки)

$$\text{ПАТ} = \text{САТ} - \text{ДАТ}, \quad (2.8)$$

ПАТ – пульсовий тиск (мм рт. ст.),

САТ – систолічний артеріальний тиск (мм рт. ст.),

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск (мм рт. ст.),

Загальний периферичний судинний опір (ЗПСО) - обумовлює сталість середньодинамічного тиску, розраховується за формулою:

$$\text{ЗПСО} = (\text{СДАТ} \times 1330 \times 60) / \text{ХОК}, \quad (2.9)$$

де ЗПСО – загальний периферичний судинний опір (дін сек⁻¹ см⁻⁵),

СДАТ – середньодинамічний артеріальний тиск (мм рт. ст.),

ХОК – хвилинний об'єм кровотоку (мл/хв)

1330 — коефіцієнт для переведення мм рт. ст. в діни;

60 — число сек в хв.

Середньодинамічний артеріальний тиск (СДАТ) - показник узгодженої регуляції серцевого викиду і периферичного опору, визначається за формулою:

$$\text{СДАТ} = (\text{ПАТ} / 3) + \text{ДАТ}, \quad (2.10)$$

де СДАТ - середньодинамічний артеріальний тиск (мм рт. ст.),

ПАТ – пульсовий тиск (мм рт. ст.) (формула 2.8),

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск (мм рт. ст.).

Методика проведення ультразвукової доплерографії

Метод ультразвукової доплерографії судин (УЗДС) використовується для визначення швидкісних та об'ємних показників кровотоку, наявності атеросклеротичних бляшок, товщини стінки судин. Даний метод діагностики проводився за допомогою ультразвукового апарату HITACHI LTD, ALOKA, Arietta S-70, (Японія) за загальноприйнятими методиками [64, 181].

Було обстежено чотири судинні басейни: каротидний басейн - Arteria carotis interna (ACI), мезентеріальний - Arteria mesenterica superior (AMS) та артерії нижніх кінцівок - Arteria femoralis communis (AFC) та Arteria tibialis posterior (ATP). У всіх цих судинних басейнах визначали показники об'ємного кровотоку (FV), лінійну швидкість кровотоку – пікову систолічну швидкість (PSV), середню швидкість кровотоку (MnV), діастолічну швидкість кровотоку (EDV), пульсовий індекс (PI), резистентність судинної стінки (RI), товщину комплексу інтими медіа (KIM) та ступінь стенозу просвіту судини (%).

Показник об'ємного кровотоку (FV, мл/хв) - це кількість крові, що проходить через поперечний переріз судини в одиницю часу.

Пікова/максимальна систолічна швидкість (PSV, см/сек) – це найбільша лінійна швидкість руху крові в судині в момент систоли.

Середня швидкість кровотоку (MnV, см/сек), визначається в автоматичному режимі середню лінійну швидкість кровотоку за одиницю часу.

Діастолічна швидкість кровотоку (EDV, см/сек) ще один із лінійних швидкісних показників кровотоку, який показує найнижчу швидкість кровотоку, зафіксовану в момент дослідження.

Індекс Пурсело, або індекс резистентності (RI, у.о.) – індекс судинного опору, відображає стан опору кровотоку дистальніше місця виміру. RI - це відношення різниці пікової лінійної (PSV) і діастолічної швидкості кровотоку (EDV) - вимірюється в умовних одиницях, описується формулою:

$$RI = (PSV - EDV) / PSV, \quad (2.11)$$

де RI - індекс резистентності (у.о.),

PSV - пікова/максимальна систолічна швидкість (см/сек),

EDV - діастолічна швидкість кровотоку (см/сек),

Пульсовий/пульсаційний індекс (PI, у.о.) - це відношення різниці пікової лінійної швидкості (PSV) і діастолічної швидкості кровотоку (EDV) до середньої лінійної швидкості кровотоку (MnV), описується формулою:

$$PI = (PSV - EDV) / MnV, \quad (2.12)$$

де PI - пульсовий індекс (у.о.),

PSV - пікова/максимальна систолічна швидкість (см/сек),

EDV - діастолічна швидкість кровотоку (см/сек),

MnV - середньої лінійної швидкості кровотоку (см/сек).

Для визначення ступеня (відсотка) стенозу артерій при дуплексному скануванні використали метод розрахунку стенозу артеї за діаметром (Sd) за формулою ECST:

$$Sd = (D1 - D2) \cdot 100 \% / D1, \quad (2.13)$$

де Sd – стеноз судини (%),

D1 – істинний діаметр судини (см),

D2 – залишковий діаметр стенозованої артерії (см).

Методика проведення тредміл-тесту для визначення дистанції ходьби

Тредміл-тест – це навантажувальний тест, який виконується на спеціальній біговій доріжці, з паралельним записом ЕКГ та під контролем АТ. Обстеження

пацієнтів було проведено згідно модифікованого протоколу Гарднера-Скінера, що характеризується ступінчастим навантаженням [164]. Швидкість була 3,0 км/год, підвищенням кута нахилу тредміла на 2%, кожні 2 хвилини. Пацієнти перед виконанням дослідження мали АТ не вище 140/90 мм рт.ст., та ЧСС від 60 до 90/хв. Запис ЕКГ проводився кожну хвилину, а вимірювання АТ – кожні 2 хвилини. Критеріями зупинки проведення тредміл-тесту були клініко-електрокардіографічні ознаки: болі в нижніх кінцівках, виражена задишка, виражена загальна слабкість, блідність шкірних покривів, приступ стенокардії, елевація/ депресія сегмента ST>1 мм від ізолінії, поява порушення серцевого ритму, підвищення САТ вище 240 мм рт.ст, підвищення ДАТ вище 120 мм рт.ст, бажання пацієнта.

За даними тредміл-тесту визначали:

-безбольову дистанцію ходьби (ББДХ), (м) – відстань, яку пацієнт може подолати без виникнення больових відчуттів;

-максимальну дистанцію ходьби (МДХ), (м) – максимальна відстань, яку пацієнт може пройти без відпочинку.

Монреальська шкала оцінки когнітивної функції

Дослідження когнітивної функції у обстежених груп пацієнтів проводили за допомогою Монреальського когнітивного тесту (Montreal Cognitive Assessment – MoCA), що використовується для швидкої оцінки при помірних когнітивних дисфункціях. МоСа тест дає змогу оцінити увагу та концентрацію, виконавчі функції, пам'ять, мову, зорово-конструктивні навички, абстрактне мислення, рахунок, та орієнтацію пацієнта. Тестування пацієнтів всіх груп проводили за стандартною методикою [23, 170], час виконання тесту складав в середньому 10 хвилин. Детальний опис проведення тесту МоСа наведено в Додатку 1.

2.2.3. Статистичні методи

Статистичну обробку результатів дослідження було проведено за допомогою комп'ютерних програм "Excel 2010" (Microsoft) та пакету програм MedStat версія 5.2, IBM SPSS Statistics Base v.22, EZR. Для визначення характеру розподілу отриманих даних застосовували методи оцінки параметричних та непараметричних даних, використовували критерій Шапіро-Уїлка. При порівнянні значень за умови нормального розподілу даних використовували t-критерій Стьюдента; ($M \pm SD$), де M – середнє арифметичне значення показника, SD – стандартне відхилення середнього. При порівнянні даних, відмінних від нормального, визначали медіану (Me), 25-им і 75-им центілями ($Me [Q1; Q3]$). Для визначення достовірності відмінностей при порівнянні двох незалежних вибірок використовували критерій Манна-Уїтні (U), залежних - критерій Вілкоксона (W). Частоту ознак в групах порівнювали за допомогою критерію χ^2 . Для визначення залежності між змінними проводили кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнта рангової кореляції Спірмена:

$r > 0,7$ – сильний кореляційний зв'язок;

$r = 0,7-0,3$ - середньої сили кореляційний зв'язок;

$r < 0,3$ – слабкий кореляційний зв'язок.

Рівень статистичної значущості $p < 0,05$ вважався достовірним.

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ТА ПЕРИФЕРИЧНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ ОБСТЕЖУВАНИХ ГРУП

3.1. Особливості показників центральної та внутрішньосерцевої гемодинаміки у пацієнтів обстежуваних груп

Показники центральної гемодинаміки відіграють важливу роль в прогнозі ризику, розвитку та перебігу ССП у пацієнтів з атеросклерозом. При наявності достатніх компенсаторних можливостей серцево-судинної системи (ССС) стан центральної гемодинаміки відіграє важливу роль в проведенні реабілітаційних заходів та лікування пацієнтів на ГАС [18].

При дослідженні показників центральної та внутрішньосерцевої гемодинаміки у обстежених груп пацієнтів виявили достовірні відмінності при порівнянні їх з КГр (табл. 3.1.1).

Таблиця 3.1.1. Показники центральної та внутрішньосерцевої гемодинаміки у пацієнтів обстежуваних груп

| Показники | КГр (n=18) | 1 група (n=56) | 2 група (n=27) | 3 група (n=25) | P1-2 | P1-3 | P1-4 |
|---|--------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------|-------|-------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | | | |
| ЧСС, уд/хв. | 68,7±1,6 | 63,5±1,6 | 74,2±1,2 | 67,5±1,09 | <0,05 | >0,05 | >0,05 |
| САТ, мм.рт.ст. | 123,2±1,8 | 118,9±2,1 | 143,2±1,8 | 136,4±2,7 | >0,05 | <0,05 | <0,05 |
| ДАТ, мм рт.ст. | 81,3±2,1 | 87,2±1,9 | 93,4±1,8 | 91,3±2,2 | >0,05 | <0,05 | <0,05 |
| КДО, мл | 87,4 ± 1,7 | 102,5±2,1 | 89,3±2,4 | 99,6 ± 2,8 | <0,05 | >0,05 | <0,05 |
| КСО, мл | 28,5 ± 1,4 | 50,6 ± 2,1 | 32,6±2,4 | 45,9 ± 1,9 | <0,01 | >0,05 | <0,01 |
| УО, мл | 58,9 ± 1,5 | 51,9 ± 1,6 | 56,7±1,5 | 53,3 ± 1,8 | <0,05 | >0,05 | <0,05 |
| ХОК, мл/хв | 4,12±0,12 | 3,17±0,14 | 4,15±0,11 | 3,73±0,08 | <0,01 | >0,05 | <0,05 |
| Vcf, окр/сек ⁻¹ | 1,23±0,08 | 1,06±0,07 | 1,18±0,06 | 1,08±0,09 | <0,05 | >0,05 | <0,05 |
| ФВ, % | 67,4 ± 1,6 | 50,6 ± 1,3 | 63,5±2,2 | 53,5 ± 2,4 | <0,05 | >0,05 | <0,05 |
| ЗПСО, дін сек ⁻¹ см ⁻⁵ | 2118,2±135,5 | 2622,3 ±148,6 | 2461,3± 167,8 | 2366,1 ±137,9 | <0,05 | <0,05 | <0,05 |

Примітка. Дані в таблиці представлені у вигляді M±SD

Найгірші показники центральної гемодинаміки були зафіксовані у хворих 1 групи, пацієнтів на ГАС, при порівнянні з хворими інших груп та КГр. Середньогрупова ЧСС у пацієнтів 1 групи була достовірно ($p < 0,05$) меншою на 7,6%, порівняно з КГр. У пацієнтів 2 групи ЧСС була на 8,0% вища ($p > 0,05$), ніж в КГр. А у пацієнтів 3 групи, ЧСС достовірно не відрізнялась від практично здорових осіб і в середньому по групі склала $67,5 \pm 1,09$ уд/хв. Незважаючи на відносно значну варіабельність враження міокарда хворих 3-ї групи, які перенесли ІМ, це можна пояснити адекватним застосування бета-адреноблокаторів у хворих 3-ї групи. Достовірно менші значення ЧСС у хворих на ГАС порівняно з пацієнтами КГр та хворими 2-ї та 3-ї груп хворих, очевидно

можна пояснити генералізованою ішемією багатьох органів, що в свою чергу веде до виснаження адаптивних нейрогуморальних механізмів [37, 149, 231].

Зміни систолічного артеріального тиску в фізіологічних умовах також є одним із основних показників адекватності нейрогуморальної регуляції периферичної гемодинаміки. На сьогодні відомо, що у хворих на атеросклероз враження магістральних артерій великого та середнього калібру головного мозку, нирок призводить до стійкого підвищення САТ та ДАТ [1, 3, 37]. Разом з тим, у хворих на ГАС, які мають одночасне враження атеросклеротичним процесом багатьох судинних басейнів, в тому числі церебрального, коронарного, мезентеріального та феморального, та яке проявляється ішемією відповідних органів, відомості про стан САТ та ДАТ майже відсутні. Отримані нами дані показали, що хворі 2-ї та 3-ї груп мали достовірно ($p < 0,05$) вищі показники САТ та ДАТ, ніж пацієнти КГр (див. табл. 3.1.1.) і достовірно не відрізнялись між собою. Разом з тим, САТ хворих 1-ї групи (групи ГАС) в середньому по групі був достовірно ($p < 0,05$) меншим ніж у хворих, які перенесли ІМ та ішемічний інсульт (3-а та 2-а групи), а відносно КГр майже не відрізнялись. У хворих 1-ї групи середньогрупова величина ДАТ не відрізнялась від даного показника, як у хворих 3-ї та 2-ї груп, так і в КГр.

Таким чином, АТ у хворих 3-ї групи, в клінічному синдромі яких був перенесений ІМ, та хворі 2-ї групи з перенесеним ішемічним інсультом, які мали клінічні прояви атеросклеротичного враження одного судинного басейну мали вищі показники системного АТ, що на нашу думку свідчить про адекватну відповідь серцево-судинної системи на прояви ішемії життєво важливих органів. Генералізований атеросклероз та генералізована ішемія органів у хворих 1-ї групи свідчить про зменшення компенсаторних можливостей серцево-судинної системи.

Показники функціональної активності міокарда лівого шлуночка були вивчені за допомогою секторальної ехокардіографії. Хворі 1-ї та 3-ї груп мали в анамнезі перенесений ІМ, чим пояснюється достовірно ($p < 0,05$) більші значення КДО та КСО порівняно з хворими 2-ї групи які перенесли ішемічний інсульт та

особами КГр. Збільшення розмірів лівого шлуночка в діастолу свідчить про включення механізму Франка-Старлінга – компенсаторного механізму направлено на збільшення серцевого викиду, а збільшення КСО свідчить про зниження функціональної активності м'язів лівого шлуночка [14, 18]. Показник КСО у пацієнтів 1 групи був на 77,5% вище ($p < 0,01$), а у пацієнтів 3 групи на – 61,1% вище ($p < 0,01$), порівняно з пацієнтами КГр. Показник КСО у пацієнтів 2-ї групи майже не відрізнявся від КГр. Достовірно нижчі, порівняно з КГр, показники КДО були зафіксовані у пацієнтів 1-ї та 3-ї груп: на 17,3% ($p < 0,05$) та 13,9% ($p < 0,05$), відповідно.

Про достовірне зменшення скоротливої здатності лівого шлуночка свідчать також прямі його показники: ФВ та швидкість циркуляторного скорочення волокон міокарда (V_{cf}), які достовірно були меншими у хворих 1-ї та 3-ї груп ($p < 0,05$). ФВ у пацієнтів 1 групи була нижчою на 24,9% ($p < 0,05$), а у пацієнтів 3 групи – на 20,6% ($p < 0,05$), порівняно з КГр. Показник V_{cf} у хворих на ГАС, пацієнтів 1 групи, був найнижчий і складав $1,06 \pm 0,07$ окр/сек⁻¹, що було на 13,8% ($p < 0,05$) нижче, ніж в КГр. У пацієнтів 3 групи, з перенесеним ІМ в анамнезі, показник V_{cf} був на 12,2% ($p < 0,05$) нижче, ніж в КГр. У хворих 2-ї групи об'ємні показники лівого шлуночка не відрізнялись від аналогічних показників осіб КГр.

Важливим інтегральним показником центральної гемодинаміки є хвилинний об'єм кровотоку – (ХОК), цей показник об'єднує характеристику основних складових регуляції кровотоку. В стані спокою найнижчим ХОК спостерігали в 1-й групі хворих з генералізованим атеросклерозом, який склав $3,17 \pm 0,14$ мл/хв. У відсотковому відношенні ХОК в 1-й групі був на 23,1% ($p < 0,01$) меншим ніж в КГр. Найбільшим ХОК виявився у пацієнтів 2-ї групи які перенесли ішемічний інсульт і склав $4,15 \pm 0,11$ мл/хв, що не відрізнявся від КГр. У пацієнтів 3 групи, які перенесли ІМ, ХОК був нижче на 9,5% ($p < 0,05$), ніж в КГр. Загальний периферичний судинний опір (ЗПСО), який залежить від тону судинної стінки, у пацієнтів 1 групи був на 23,8% вище, у пацієнтів 2 групи – на 16,2%, а у пацієнтів 3 групи – на 11,7% більше, порівняно з КГр ($p < 0,05$).

Таким чином, у хворих 1 групи, пацієнтів на ГАС, пригнічення центральної гемодинаміки, яке проявляється достовірно меншими показниками функції лівого шлуночка порівняно з хворими 3-ї групи з постінфарктним кардіосклерозом (клінічними проявами враження лише коронарного басейну), а саме: достовірно нижчими показниками ХОК 15,0% ($p < 0,05$), достовірно ($p < 0,05$) більшими об'ємами лівого шлуночка в діастолу та систолу (КДО та КСО), показник ЗПСО вище на 8,3% ($p < 0,05$), не можна пояснити лише враженням міокарда. Більш того, ЧСС у хворих на ГАС була достовірно ($p < 0,05$) меншою порівняно з хворими 3-ї групи, які також перенесли інфаркт міокарда. На нашу думку, тривала ішемія життєво важливих органів призводить до виснаження нейрогуморальних компенсаторних механізмів, що пояснює, чому аналогічне атеросклеротичне враження тільки одного судинного басейну, в даному випадку - коронарного русла, супроводжується достовірно кращими показниками центральної гемодинаміки.

3.2. Особливості показників периферичної гемодинаміки при обстеженні чотирьох судинних басейнів

У хворих основної групи ГАС доплерографічне обстеження показало гірші показники периферичної гемодинаміки у всіх судинних басейнах - зниження об'ємного кровотоку та пульсової активності, натомість підвищення швидкісних показників, та показників резистентності судинної стінки (табл. 3.2.1). У хворих на ГАС стан серцево-судинної системи характеризувався стенозом артерій м'язево-еластичного типу: звуження *arteria carotis interna* (ACI) від 50 % виявлено у 94,6% (53/56) хворих, *arteria mesenterica superior* (AMS) – у 89,3% (50/56) пацієнтів, *arteria femoralis communis* (AFC) – у 80,4% (45/56), а гемодинамічно значиме звуження в *arteria tibialis posterior* (ATP) виявлено в 96,4% (54/56) пацієнтів.

Товщина комплексу інтима-медіа досліджуваних судин достовірно ($p < 0,01$) перевищує таку в групі контролю.

Дані в табл. 3.2.1. представлені у вигляді $M \pm SD$ (за умов нормального розподілу даних) або медіани (Me [Q1; Q3]) (при порівнянні даних, відмінних від нормального), згідно критерію Шапіро-Уїлка - методу оцінки параметричних та непараметричних даних.

Таблиця 3.2.1. Вихідний стан досліджуваних артерій та показники кровотоку в них у пацієнтів 1 групи та осіб контрольної групи (КГр)

| Показники | arteria carotis interna (ACI) | | arteria mesenterica superior (AMS) | | arteria femoralis communis (AFC) | | arteria tibialis posterior (ATP) | |
|---------------|-------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|----------------------------|
| | КГр n=18 | ГАС n=56 | КГр n=18 | ГАС n=56 | КГр n=18 | ГАС n=56 | КГр n=18 | ГАС n=56 |
| FV, мл/хв. | 245,4 (197,3; 262,1) | 137,8 (126,4; 141,2)* ** | 173,4 (163,7; 189,3) | 75,7 (68,5; 89,6)** * | 197,3 (175,4; 198,5) | 81,9 (72,3; 94,7)** * | 12,8 (8,7; 13,1) | 3,7 (2,8; 4,3)*** |
| PSV, см/с | 73,5 (61,4; 96,8) | 135,7 (123,6; 161,5)* ** | 56,4 (47,2; 63,6) | 84,6 (73,9; 91,4)** * | 70,8 (65,4; 86,2) | 77,5 (71,3; 89,8)** | 48,7 (36,1; 54,2) | 88,2 (71,4; 93,2)*** |
| MnV, см/с | 47,2 (35,4; 54,3) | 96,4 (78,4; 99,2)** * | 34,2 (28,1; 37,9) | 57,4 (43,5; 61,2)* | 42,7 (33,1; 48,2) | 48,5 (37,6;5 4,1) * | 27,4 (22,7;3 1,4) | 54,1 (38,2; 73,1)*** |
| EDV, см/с | 23,7 (18,4; 27,3) | 37,4 (28,1; 41,4)** | 18,3 (15,2; 19,8) | 24,2 (18,3; 29,7)* | 23,8 (17,4; 29,3) | 25,9 (19,7; 31,4)* | 15,6 (11,8; 19,2) | 23,7 (18,4; 29,3)** |
| RI, у.о. | 0,68 ± 0,01 | 0,72 ±0,02* | 0,68 ± 0,02 | 0,71 ± 0,03 | 0,66 ± 0,02 | 0,67 ± 0,03 | 0,68 ±0,02 | 0,73 ±0,04* |
| PI, у.о. | 1,06 ± 0,02 | 1,02 ± 0,05 | 1,11 ± 0,02 | 1,05 ± 0,04 | 1,10 ± 0,01 | 1,06 ± 0,03 | 1,21 ± 0,02 | 1,19 ± 0,06 |
| KIM, мм | 0,96 (0,86; 0,98) | 1,24 (1,21; 1,33) ** | 0,96 (0,85; 0,98) | 1,23 (1,18; 1,26)** | 0,97 (0,84; 0,98) | 1,28 (1,21; 1,35)** | 0,97 (0,94; 0,98) | 1,31 (1,25; 1,37)** |

Примітка. Відмінність показника між групами достовірна: *- $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$. Дані в таблиці представлені у вигляді $M \pm SD$ або медіани (1 квартиль та 3 квартиль)

У всіх пацієнтів 1 групи були виявлені найбільш значючі гемодинамічні зміни, характерні для атеросклеротичного процесу. Інтегральний показник

кровопостачання відповідних органів та систем - це показник об'ємного кровотоку (FV). У всіх обстежених чотирьох судинних басейнах рівень FV був достовірно ($p < 0,001$) нижче, ніж в КГр. Найбільш значне зниження FV визначали в АТР у хворих на ГАС. В АТР показник FV був достовірно ($p < 0,001$) менше (на 71,1%), ніж в групі контролю. Це підтверджує наявність у хворих на ГАС захворювання периферичних артерій і значне зниження кровотоку в дистальних артеріях нижніх кінцівок. Аналогічно, достовірно ($p < 0,001$) нижчі показники FV були зафіксовані і в інших судинних басейнах у хворих на ГАС. В АСІ об'ємний кровоток був на 56,2% менше ніж в КГр ($p < 0,001$), в АМС - на 56,5% ($p < 0,001$), а в АФС – на 58,5% ($p < 0,001$). Ці зміни наочно продемонстровані на рисунку 3.2.1.

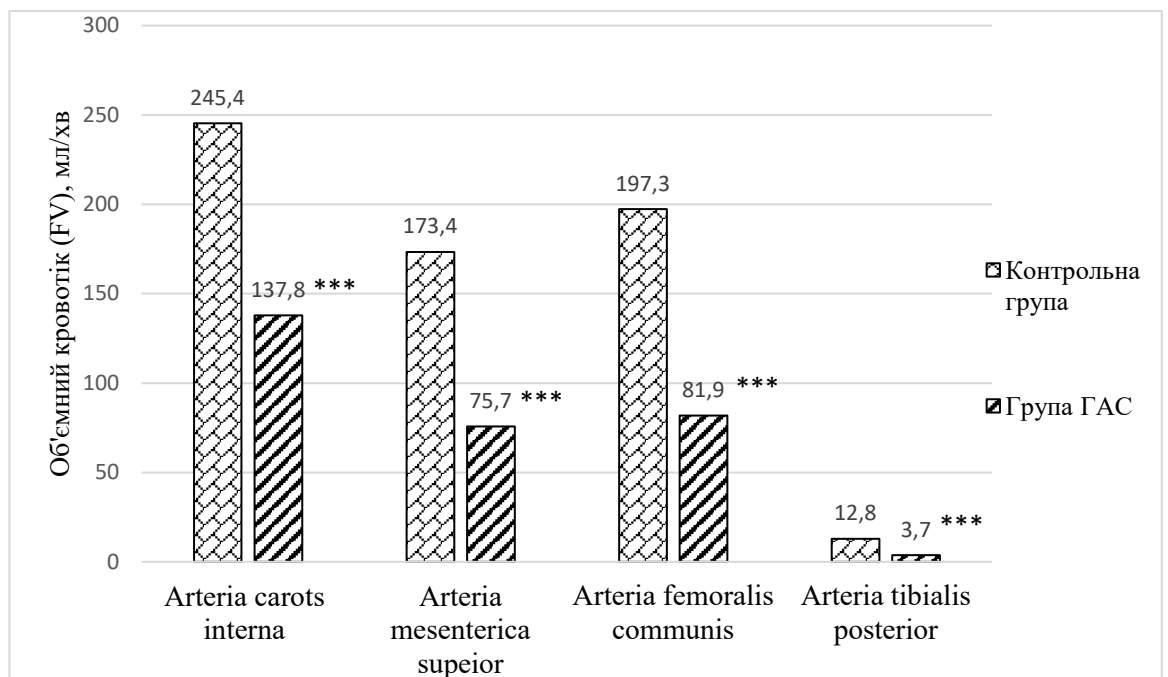


Рисунок 3.2.1. Показники об'ємного кровотоку в групі ГАС та контрольній групі

Примітка. Відмінність показника між групами достовірна:***- $p < 0,001$

При наявності атеросклеротичних бляшок в судинній стінці змінюється не лише об'ємний кровоток, але й швидкісні показники – лінійна швидкість кровотоку – максимальна систолічна, середня та кінцева діастолічна. Проте, максимальна/пікова систолічна швидкість (PSV) при наявності перешкоди у вигляді атеросклеротичної бляшки або звуження судинної стінки починає збільшуватися. Згідно критеріям «consensus Panel Gray-Scale and Doppler US Criteria for Diagnosis of ICA Stenosis» при стенозі менше 50% у внутрішній сонній артерії PSV менша за 125 см/сек, при стенозі 50-69% – знаходиться в межах 125-230см/сек, а при стенозі $\geq 70\%$ - перевищує 230 см/сек [100]. В нашому дослідженні, у пацієнтів 1-ї групи, показник PSV в АСІ був на 84,6% ($p < 0,001$) вище, порівняно з КГр. В групі ГАС коливання стенозу судин АСІ було від 50,4 до 65,3%. Показник PSV в інших судинах у пацієнтів з ГАС були також вищі, порівняно з КГр. В АМС швидкісний показник був більше на 50,0% ($p < 0,001$), а в АТР – на 81,1% ($p < 0,001$), порівняно з КГр. В АФС відмінність між групами була дещо меншою, PSV була вище на 9,5% у хворих на ГАС ($p < 0,01$), порівняно з КГр.

Середня швидкість кровотоку (MnV) також була вищою у хворих на ГАС, порівняно з КГр, що вказує на наявність перешкоди на шляху кровотоку. Найбільш значимі зміни MnV були зафіксовані в АСІ та АТР. В цих артеріях спостерігалось достовірно ($p < 0,001$) вищі цифри середньої швидкості кровотоку в 2,0 рази та в 1,9 рази, відповідно, порівняно з КГр. В інших судинних басейнах (АМС та АФС) зміни лінійної швидкості кровотоку також відрізнялись від КГр. У пацієнтів на ГАС достовірно вищі MnV було зафіксовано в АМС - на 67,8% та в АФС - на 13,6%, при порівнянні з КГр ($p < 0,05$).

За даними літератури, діастолічна швидкість кровотоку (EDV) також збільшується при появі перешкоди на шляху кровотоку. При стенозі локальне зменшення радіуса судини збільшує опір, викликаючи збільшення PSV і EDV дистальніше стенозуючої ділянки [60].

Високі показники EDV спостерігали у всіх досліджуваних артеріях хворих на ГАС. Достовірно ($p < 0,01$) вищі EDV у пацієнтів на ГАС порівняно з КГр

зафіксовано в АСІ (на 57,8%) та в АТР (на 51,9%). Показники діастолічної швидкості кровотоку в інших судинних басейнах у хворих на ГАС були також достовірно вищими, порівняно з КГр: в АМС на 32,2%, а в АФС на 8,8% ($p < 0,05$).

Поряд зі збільшенням лінійної швидкості кровотоку, ще одним проявом стенозу судинної стінки є ознаки збільшення судинного опору, індексу резистентності (RI). Так, RI був вище в групі ГАС порівняно з КГр у всіх досліджуваних судинних басейнах. Найбільша відмінність в індексі резистентності судин була в АТР – на 7,4% ($p < 0,05$) та в АСІ – на 5,9% ($p < 0,05$) у хворих на ГАС, порівняно з КГр. В інших судинах, враховуючи більший їх діаметр і силу кровотоку, відмінність показника RI між хворими групи ГАС та КГр були не достовірними, майже не відрізнялись від КГр.

Пульсовий індекс (PI) під впливом зміни судинної стінки, збільшення її резистентності та втрати еластичності, має тенденцію до зниження, порівняно з інтактними судинами. Було зафіксовано нижчі показники PI в групі ГАС при дослідженні всіх судинних басейнів, в порівнянні з КГр. Показник PI коливався в межах від $1,02 \pm 0,05$ в АСІ до $1,19 \pm 0,06$ в АТР, проте, достовірно не відрізнявся від аналогічних показників в КГр.

Гемодинамічним маркером атеросклерозу також є товщина комплексу інтима - медіа (KIM). Згідно з даними літератури, збільшення KIM на 0,1мм збільшує ризик виникнення інфаркту міокарда на 15%, а інсульту – на 18% [149]. За даними M.Silvestrini та співавторів, збільшення KIM в сонних артеріях пропорційно збільшує ризик виникнення когнітивних порушень від легкої ступені до хвороби Альцгеймера [210]. За даними нашого дослідження було зафіксовано потовщення KIM у всіх досліджуваних судинах у хворих групи ГАС в середньому від 1,19 до 1,37 мм. Так, в АТР в групі ГАС товщина KIM склала 1,31 (1,25; 1,37) мм, що на 35,1% ($p < 0,01$) більше, ніж в КГр. В АСІ цей показник був 1,24 (1,21; 1,33) мм, проти 0,96 (0,86; 0,97) мм - в КГр, більше на 29,2% ($p < 0,01$). В АМС – KIM був на 28,1% ($p < 0,01$) вище в групі ГАС, а в АФС – на 31,9% ($p < 0,01$), порівняно з КГр.

Отже, у пацієнтів 1 групи, хворих на ГАС, з ураженням чотирьох судинних басейнів, було виявлено достовірно нижчі показники об'ємного кровотоку (FV) у всіх досліджуваних судинах, порівняно з контрольною групою. В АСІ на стороні більш значного ураження об'ємний кровоток був менше, ніж в контрольній групі на 56,2% ($p < 0,001$), в АМС - на 56,5% ($p < 0,001$), в АФС – на 58,5% ($p < 0,001$), в АТР - на 71,1% ($p < 0,001$). Натомість, швидкісні показники кровотоку - були вищими, порівняно з КГр, що вказує на наявність атеросклеротичного ураження артерій. Товщина комплексу інтима-медіа досліджуваних судин достовірно ($p < 0,01$) перевищувала контрольну групу.

Також був проведений порівняльний аналіз показників гемодинаміки між пацієнтами 2 групи, які за даними анамнезу перенесли ГПМК за ішемічним типом, та практично здоровими особами. Пацієнти, які були включені до 2 групи, перенесли ГПМК більше як 12 місяців тому - 82,1% (46/56) пацієнтів та 17,9% (10/56), які перенесли ТІА в анамнезі. Пацієнти даної групи не мали синдрому переміжної кульгавості, болей в нижніх кінцівках у них не було, помірне фізичне навантаження переносили нормально. Тому нам було важливо дослідити взаємозв'язок між клінічною картиною хворих та змінами гемодинаміки у чотирьох судинних басейнах (табл. 3.2.2). У хворих з клінічними проявами ураження одного (церебрального) судинного басейну (стан після перенесеного ішемічного інсульту) значні зміни було виявлено тільки в АСІ: у 85,2% (23/27) хворих гемодинамічно значимий стеноз, значне потовщення КІМ 1,23(1,18; 1,26)мм, суттєве зменшення об'ємного кровотоку. Стеноз інших досліджуваних артерій у більшості хворих цієї групи не перевищував 50%: в АМС – у 74,1% (20/27), в АФС – у 66,7% (18/27), в АТР – у 70,4% (19/27).

Таблиця 3.2.2. Вихідний стан досліджуваних артерій та показники кровотоку в них у пацієнтів 2 групи та практично здорових осіб (КГр)

| Показники | arteria carotis interna (ACI) | | arteria mesenterica superior (AMS) | | arteria femoralis communis (AFC) | | arteria tibialis posterior (ATP) | |
|---------------|-------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------|----------------------------------|----------------------------|----------------------------------|-------------------------|
| | КГр n=18 | 2 група n=27 | КГр n=18 | 2 група n=27 | КГр n=18 | 2 група n=27 | КГр n=18 | 2 група n=27 |
| FV, мл/хв. | 245,4 (197,3; 262,1) | 175,5 (164,5; 198,6)* * | 173,4 (163,7; 189,3) | 153,8 (139,8; 174,3) | 197,3 (175,4; 198,5) | 175,8 (161,3; 183,5) | 12,8 (8,7; 13,1) | 11,3 (7,2; 11,7) |
| PSV, см/с | 73,5 (61,4; 96,8) | 111,9 (78,4; 127,5) ** | 56,4 (47,2; 63,6) | 63,4 (47,8; 82,6) | 70,8 (65,4; 86,2) | 73,2 (68,2; 83,5) | 48,7 (36,1; 54,2) | 54,8 (43,7; 68,9) |
| MnV, см/с | 47,2 (35,4; 54,3) | 75,7 (62,3; 94,1) * | 34,2 (28,1; 37,9) | 39,2 (35,8; 47,9) | 42,7 (33,1; 48,2) | 44,8 (38,6; 49,5) | 27,4 (22,7; 31,4) | 31,3 (28,4; 41,8) |
| EDV, см/с | 23,7 (18,4; 27,3) | 33,4 (23,9; 37,1)* | 18,3 (15,2; 19,8) | 20,3 (17,4; 22,5) | 23,8 (17,4; 29,3) | 24,5 (18,2; 29,7) | 15,6 (11,8; 19,2) | 17,1 (16,4; 18,4) |
| RI, у.о. | 0,68 ± 0,01 | 0,70 ± 0,03 | 0,68 ± 0,02 | 0,68 ± 0,03 | 0,66 ± 0,02 | 0,67 ± 0,02 | 0,68 ± 0,02 | 0,69 ± 0,03 |
| PI, у.о. | 1,06 ± 0,02 | 1,04 ± 0,04 | 1,11 ± 0,02 | 1,10 ± 0,02 | 1,10 ± 0,01 | 1,09 ± 0,03 | 1,21 ± 0,02 | 1,20 ± 0,04 |
| KIM, мм | 0,96 (0,86; 0,98) | 1,23 (1,18; 1,26)* | 0,96 (0,85; 0,98) | 1,11 (1,05; 1,16) | 0,97 (0,84; 0,98) | 1,12 (0,97; 1,16) | 0,97 (0,94; 0,98) | 1,13 (1,18; 1,29) |

Примітка. Відмінність показника між групами достовірна: *- $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$. Дані в таблиці представлені у вигляді $M \pm SD$ або медіани (1 квартиль та 3 квартиль)

Суттєву відмінність гемодинамічних показників між пацієнтами 2 групи та відносно здоровими особами було зафіксовано головним чином в каротидному басейні, зміни в інших судинних басейнах були не достовірні. Зміни в АСІ могли бути однією з причин розвитку ГПМК. У пацієнтів 2 групи об'ємний кровоток в АСІ виявився суттєво (на 28,5%; $p < 0,01$) нижчим, ніж у пацієнтів КГр. В інших

досліджуваних судинах: в AMS, AFC та АТР об'ємний кровоток мав тенденцію до зменшення, порівняно з КГр, проте ці відмінності були не достовірні ($p > 0,05$). Швидкісні показники були вищими у пацієнтів 2 групи, також за рахунок внутрішньої сонної артерії. Показник PSV був достовірно ($p < 0,01$) більше в АСІ (на 71,3%), ніж в КГр. Середня та діастолічна швидкість кровотоку в АСІ також були достовірно ($p < 0,05$) вищі у хворих групи 2, порівняно з КГр, MnV більше на 87,3% ($p < 0,05$), а EDV – на 42,2% ($p < 0,05$). Щодо інших судин, то швидкісні показники були вищі, порівняно з КГр, проте не достовірно. Швидкісні показники кровотоку: максимальна, середня та діастолічна швидкості кровотоку в AMS та АТР мали тенденцію до підвищених цифр, порівняно з КГр, але не достовірно ($p > 0,05$). А швидкісні показники в AFC практично не відрізнялась від таких в КГр. Пульсовий індекс та індекс резистентності майже не відрізнялись у всіх чотирьох досліджуваних артеріях, порівняно з КГр. Товщина КІМ у хворих 2 групи при дослідженні АСІ була в середньому від 1,18 до 1,24 мм, в той час як в інших судинних басейнах цей показник коливався в межах від 1,11 до 1,13 мм. Ступінь стенозу був гемодинамічно значимий лише в АСІ у пацієнтів 2 групи, в інших судинних басейнах ступінь стенозу був до 50%, що є гемодинамічно не значимими змінами.

Отже, обстеження хворих, у яких в анамнезі було ішемічне ураження головного мозку, показало значні гемодинамічні зміни, головним чином в каротидному басейні: зниження показника об'ємного кровотоку та збільшення лінійної швидкості кровотоку. В інших судинних басейнах зміни гемодинаміки були статистично не значимими, порівняно з практично здоровими особами.

Третю групу обстежених склали 25 пацієнтів з ІХС та постінфарктним атеросклерозом. При порівнянні показників гемодинаміки 3 групи з практично здоровими особами було виявлено зниження показників об'ємного кровотоку та підвищення швидкісних показників, проте, всі відмінності були статистично не значимі (табл. 3.2.3). У хворих з постінфарктним кардіосклерозом та клінічною картиною стабільної стенокардії за даними коронарографії (проведеної 11 з 25 пацієнтів) було виявлено гемодинамічно значимий стеноз однієї або більше

коронарних артерій. Виявлені стенози периферичних артерій переважно до 50% за допомогою УЗДС: в АСІ - у 76,0% (19/25) хворих, в АМС- у 60,0% (15/25), в АФС – у 68,0% (17/25), АТР – у 64% (16/25) пацієнтів.

Таблиця 3.2.3. Вихідний стан досліджуваних артерій та показники кровотоку у пацієнтів 3 групи та практично здорових осіб (КГр)

| Показники | arteria carotis interna (АСІ) | | arteria mesenterica superior (АМС) | | arteria femoralis communis (АФС) | | arteria tibialis posterior (АТР) | |
|---------------|-------------------------------|----------------------------|------------------------------------|----------------------------|----------------------------------|----------------------------|----------------------------------|-------------------------|
| | КГр n=18 | 3 група n=25 | КГр n=18 | 3 група n=25 | КГр n=18 | 3 група n=25 | КГр n=18 | 3 група n=25 |
| FV, мл/хв. | 245,4 (197,3; 262,1) | 217,9 (188,4; 232,6) | 173,4 (163,7; 189,3) | 158,8 (147,2; 176,4) | 197,3 (175,4; 198,5) | 181,1 (162,3; 193,8) | 12,8 (8,7; 13,1) | 11,5 (8,4; 12,2) |
| PSV, см/с | 73,5 (61,4; 96,8) | 82,4 (78,9; 98,7) | 56,4 (47,2; 63,6) | 62,9 (49,8; 66,5) | 70,8 (65,4; 86,2) | 72,9 (68,3; 83,7) | 48,7 (36,1; 54,2) | 54,3 (45,2; 67,1) |
| MnV, см/с | 47,2 (35,4; 54,3) | 53,1 (42,3; 68,5) | 34,2 (28,1; 37,9) | 38,6 (26,9; 48,2) | 42,7 (33,1; 48,2) | 44,6 (34,6; 49,5) | 27,4 (22,7; 31,4) | 30,9 (28,8; 33,7) |
| EDV, см/с | 23,7 (18,4; 27,3) | 26,2 (23,4; 30,1) | 18,3 (15,2; 19,8) | 20,4 (16,3; 22,6) | 23,8 (17,4; 29,3) | 24,4 (18,2; 28,4) | 15,6 (11,8; 19,2) | 17,3 (14,3; 18,9) |
| RI, у.о. | 0,68 ± 0,01 | 0,68 ± 0,03 | 0,68 ± 0,02 | 0,68 ± 0,03 | 0,66 ± 0,02 | 0,67 ± 0,03 | 0,68 ± 0,02 | 0,68 ± 0,03 |
| PI, у.о. | 1,06 ± 0,02 | 1,06 ± 0,04 | 1,11 ± 0,02 | 1,10 ± 0,02 | 1,10 ± 0,01 | 1,09 ± 0,02 | 1,21 ± 0,02 | 1,20 ± 0,04 |
| KIM, мм | 0,96 (0,86; 0,98) | 1,12 (0,97; 1,26) | 0,96 (0,85; 0,98) | 1,11 (1,05; 1,17) | 0,97 (0,84; 0,98) | 1,11 (0,97; 1,16) | 0,97 (0,94; 0,98) | 1,12 (0,98; 1,29) |

Примітка. Відмінність показника між групами достовірна: *- p<0,05; **- p<0,01; ***- p<0,001. Дані в таблиці представлені у вигляді M±SD або медіани (1 кuartиль та 3 кuartиль)

Показники об'ємного кровотоку у всіх чотирьох судинних басейнах пацієнтів 3 групи були нижчими, порівняно з КГр. Проте, статистично значущих відмінностей показника FV в середньому по групі в АСІ, АМС, АФС та АТР,

порівняно з КГр, не було виявлено ($p > 0,05$). У 20,0% (5/25) пацієнтів 3 групи показник FV в 1 із АСІ був достовірно нижче (на 15,4%; $p < 0,05$), порівняно з КГр, було виявлено стеноз АСІ на 40% просвіту. У решти хворих цієї групи 80,0% (20/25) - FV мав тенденцію до зниження, порівняно з КГр, проте не достовірно ($p > 0,05$). Що ж до швидкісних показників кровотоку: максимальної, середньої та діастолічної швидкості кровотоку, то вони мали тенденцію до підвищення у всіх досліджуваних артеріях, порівняно з КГр, але не достовірно ($p > 0,05$). Показники індексу резистентності та пульсового індексу майже не відрізнялись від аналогічних показників в КГр. Товщина КІМ у хворих 3 групи коливалась в межах 1,10-1,12 мм. Ступінь стенозу у всіх досліджуваних артеріях був гемодинамічно не значимий і складав до 50% просвіту судини.

Отже, при обстеженні хворих 3 групи з постінфарктним кардіосклерозом і порівнянні їх гемодинамічних показників з відносно здоровими особами, достовірних змін виявлено не було.

Таким чином, обстеження показників центральної та периферичної гемодинаміки у пацієнтів всіх груп хворих показало достовірно гірші результати, порівняно з КГр, особливо значимі відмінності були виявлені у пацієнтів 1 групи, групи ГАС. Так, показники центральної гемодинаміки у пацієнтів 1 групи були достовірно гірші, ніж в групі контролю: ХОК на 23,1% ($p < 0,01$) меншим, а ЗПСО – на 23,8% вищим ($p < 0,05$). Середньогрупова ЧСС у пацієнтів 1 групи була достовірно ($p < 0,05$) меншою на 7,6%, порівняно з КГр. ФВ у пацієнтів 1 групи була нижчою на 24,9% ($p < 0,05$), а у пацієнтів 3 групи – на 20,6% ($p < 0,05$), порівняно з КГр. Показник Vcf у пацієнтів 1 групи, на 13,8% ($p < 0,05$) був нижче, ніж в КГр. У пацієнтів 3 групи, з перенесеним ІМ в анамнезі, показник Vcf був на 12,2% ($p < 0,05$) нижче, ніж в КГр. У хворих 2-ї групи об'ємні показники лівого шлуночка не відрізнялись від аналогічних показників осіб КГр.

При порівнянні показників центральної гемодинаміки пацієнтів 1-ї групи, пригнічення центральної гемодинаміки, яке проявляється достовірно меншими показниками функції лівого шлуночка, порівняно з хворими 3-ї групи з

постінфарктним кардіосклерозом (клінічними проявами враженнями лише коронарного басейну), а саме: достовірно нижчими показниками ХОК 15,0% ($p < 0,05$), достовірно ($p < 0,05$) більшими об'ємами лівого шлуночка в діастолу та систолу (КДО та КСО), показник ЗПСО вище на 8,3% ($p < 0,05$), не можна пояснити лише враженням міокарда. Більш того, ЧСС у хворих на ГАС була достовірно ($p < 0,05$) меншою порівняно з хворими 3-ї групи, які також перенесли інфаркт міокарда. На нашу думку, тривала ішемія життєво важливих органів призводить до виснаження нейрогуморальних компенсаторних механізмів, що пояснює, чому аналогічне атеросклеротичне враження тільки одного судинного басейну, в даному випадку - коронарного русла, супроводжується достовірно кращими показниками центральної гемодинаміки.

При обстеженні показників периферичної гемодинаміки у обстежених груп пацієнтів, було виявлено достовірно гірші показники у всіх чотирьох досліджуваних судинних басейнів хворих 1 групи. У хворих на ГАС стан серцево-судинної системи характеризувався гемодинамічно значимим стенозом артерій: звуження АСІ від 50 % виявлено у 94,6% (53/56) хворих, АМС – у 89,3% (50/56) пацієнтів, АФС – у 80,4% (45/56), а гемодинамічно значиме звуження в АТР виявлено в 96,4% (54/56) пацієнтів.

У хворих 1 групи спостерігали достовірно нижчі показники об'ємного кровотоку в досліджуваних судинах, порівняно з контрольною групою. В АСІ на стороні більш значного ураження об'ємний кровоток був менше, ніж в контрольній групі на 56,2% ($p < 0,001$), в АМС - на 56,5% ($p < 0,001$), в АФС – на 58,5% ($p < 0,001$), в АТР - на 71,1% ($p < 0,001$). Швидкісні показники кровотоку були достовірно ($p < 0,01$) вищими, порівняно з КГр, що вказує на наявність атеросклеротичного ураження артерій. Товщина комплексу інтима-медіа досліджуваних судин достовірно ($p < 0,01$) перевищувала контрольну групу.

У пацієнтів двох інших груп (2-ї та 3-ї) були виявлені гемодинамічні прояви ураження одного судинного басейну (церебрального або коронарного). У хворих 2 групи, з перенесеним ГПМК за ішемічним типом, значні зміни було виявлено тільки в АСІ: у 85,2% (23/27) хворих гемодинамічно значимий стеноз,

значне потовщення КІМ 1,23(1,18; 1,26)мм, суттєве зменшення об'ємного кровотоку (на 28,5%; $p < 0,01$), порівняно з КГр. Стеноз інших досліджуваних артерій у більшості хворих цієї групи не перевищував 30-50%: в АМС – у 74,1% (20/27), в АФС – у 66,7% (18/27) хворих, тобто був гемодинамічно не значимий. У хворих 3 групи, з постінфарктним кардіосклерозом, за даними коронарографії (проведеної 11 з 25 пацієнтів) було виявлено гемодинамічно значимий стеноз однієї або більше коронарних артерій. Показники об'ємного кровотоку в досліджуваних артеріях були нижче, ніж в КГр, але були статистично не значимими ($p > 0,05$).

Основні наукові публікації, в яких представлені результати розділу 3:

1. Моцак Т.М. «ОСОБЛИВОСТІ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ НА ФОНІ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗУ ПІД ВПЛИВОМ ЦИЛОСТАЗОЛУ», *Український науково-медичний молодіжний журнал*, вип. 119, вип. 4, Грудень 2020, с.56-65 (Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, сформульовані висновки, підготовлено статтю до друку).

2. Моцак Т., Лизогуб В., Купчинська О., і Бугайцев О. «РІВЕНЬ СЕРОТОНІНУ У ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ ТА ЙОГО ДИНАМІКА ПІД ВПЛИВОМ ЦИЛОСТАЗОЛУ». *Український науково-медичний молодіжний журнал*, вип. 116, вип. 2, Липень 2020, с. 44-57, doi:10.32345/USMYJ.2(116).2020.44-57. (Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено статтю до друку).

3. Lizogub V. G., Kupchynska O. G., Motsak T. M., Bugaytsev O. O. "THE EFFECTIVENESS OF CILOSTAZOL IN PATIENTS WITH GENERALIZED ATHEROSCLEROSIS". *World Science*, Vol. 2, no. 6(58), June 2020, pp. 20-26, doi:10.31435/rsglobal_ws/30062020/7108. (Автором зібрано матеріал,

проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено статтю до друку).

4. Motsak Tetiana, Bugaytsev Oleksandr «THE INFLUENCE OF CILOSTAZOL ON CEREBRAL AND PERIPHERAL HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH GENERALIZED ATHEROSCLEROSIS» 57th Polish and 15th International Conference Juvenes Pro Medicina 2019-Abstract book - Juvenes Pro Medicina 2019 - 24- 25th May 2019, Łódź, Poland – p.303 *(Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, сформульовані висновки підготовлено матеріал до друку).*

5. Motsak T., Lizogub V., and Bugaytsev O. «THE FEATURES OF HEMODYNAMIC AND HUMORAL CHANGES IN PATIENTS WITH GENERALIZED ATHEROSCLEROSIS UNDER THE INFLUENCE OF CILOSTAZOL», 88th EAS Virtual Congress, - Geneve, Switzerland -04-07 October 2020//Atherosclerosis. – 2020. – Т. 315. – С. e245. *(Автором зібрано матеріал, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, сформульовані висновки, підготовлено матеріал до друку).*

РОЗДІЛ 4

РІВЕНЬ СЕРОТОНІНУ ТА ЛІПІДНОГО СПЕКТРУ КРОВІ У ХВОРИХ ОБСТЕЖУВАНИХ ГРУП

4.1. Особливості серотоніну в плазмі та сироватці крові у пацієнтів обстежених груп

Важливу роль в регуляції захисних механізмів життєво-важливих органів відіграють нейрогормони. Серед великої кількості нейрогормонів, які задіяні в регуляції метаболізму, серотонін (5-НТ) має ряд унікальних властивостей. В фізіологічних умовах ендотеліальні клітин можуть захоплювати і накопичувати серотонін через активацію NO-синтази за допомогою 5-НТ_{2в} та 5-НТ₁ рецепторів, викликаючи вазодилатацію та покращення кровопостачання відповідних органів [8]. Проте, при атеросклерозі, або іншому пошкодженні ендотелію, знижується стимуляція 5-НТ_{2в}, починають активізуватись вазоспастичні рецептори серотоніну посилюючи ішемічний вплив на стінку судини. Активуються 5-НТ_{2с} рецептори, які сприяють скороченню периферичних судин [2, 27]. Також під час пошкодження судинної стінки активуються тромбоцити, а рецептор серотоніну, 5-НТ_{2А}, який розташований на поверхні мембран тромбоцитів, стимулює агрегацію тромбоцитів. Під час дегрануляції активовані тромбоцити виділяють значну кількість 5-НТ із щільних гранул, що являється клінічно значущим при гострих тромботичних подіях [231]. Також, підвищуючи проникність судин, 5-НТ посилює дегрануляцію тучних клітин і, тим самим, викликає вивільнення гістаміну, який посідає головне місце у стимуляції утворення нових атеросклеротичних бляшок [236]. Проте незначне збільшення вмісту в крові 5-НТ, при ішемічному ураженні серця чи мозку, має компенсаторне значення – справляє позитивний вплив на відновлення уражених ішемією клітин/тканин, що асоціюється з поліпшенням перебігу захворювання, зокрема, корекції порушень коронарного і мозкового кровообігу [107, 149].

Тому нами було проведено аналіз змін рівня серотоніну у всіх групах обстежених пацієнтів (табл. 4.1.1).

Таблиця 4.1.1. Визначення вмісту серотоніну в плазмі та сироватці крові в різних групах досліджуваних хворих

| Показники | КГр (n=18) | 1 група (n=56) | 2 група (n=27) | 3 група (n=25) |
|---|---------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Рівень серотоніну в плазмі крові, МКГ/мл | 1,92 ± 0,15 | 14,34 ± 1,22*** | 5,18 ± 0,21** | 2,64 ± 0,18* |
| Рівень серотоніну в сироватці крові, у.о. | 0,41 ± 0,06 | 1,94 ± 0,31*** | 1,03 ± 0,08 ** | 0,55 ± 0,05 * |

Примітка: Відмінність показника між групами хворих відносно КГр достовірна: *- $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$. Дані в таблиці представлені у вигляді $M \pm SD$

За результатами проведеного нами дослідження, було виявлено достовірно високі рівні 5-НТ у всіх досліджуваних групах, при порівнянні їх з КГр.

При оцінці рівня 5-НТ у пацієнтів 1 групи, хворих на ГАС, було виявлено найвищі серед усіх обстежуваних груп рівні 5-НТ як в плазмі, так і в сироватці крові, порівняно з КГр. Рівень 5-НТ в плазмі був в 7,5 разів вище ($p < 0,001$), а в сироватці крові - в 4,7 рази ($p < 0,001$), порівняно з КГр. Ішемія головного мозку та коронарних артерій окремо дає не надто значне підвищення рівня 5-НТ, проте, ураження декількох судинних басейнів, погіршує ситуацію в рази. Так, за даними літератури, надмірно високі рівні серотоніну мають негативний вплив на організм людини. Зокрема, значне збільшення 5-НТ в крові може викликати неконтрольовану гіпотензію та брадикардію, що відбувається через стимуляцію рецепторів 5-НТ₃ на аферентних закінченнях блукаючого нерва в серці, які

можуть призвести до зупинки серця [2, 8, 27, 231]. Приєднання атеросклеротичного ураження мезентеріальних артерій призводить до збільшення кількості серотонін-продукуючих клітин та їх проліферацію, активується вироблення серотоніну [154, 220]. Також, хронічна агрегація тромбоцитів і накопиченням серотоніну в місцях ушкодження судин призводять до проліферації ендотеліальних клітин, шляхом активації мітогенного впливу 5-НТ_{2a} рецепторів та проліферацію гладком'язових клітин [99, 197]. Рецептори 5-НТ_{2A} експресуються в гладкі м'язи судин, ендотеліальні клітини, та кардіоміоцити. Це опосередковує дію серотоніну на процеси вазоконстрикції та проліферацію клітин, особливо при атеросклерозі [63].

У обстежених пацієнтів 2 групи, з перенесеним ГПМК в анамнезі, було виявлено вищі рівні 5-НТ як в плазмі - в 2,7 рази ($p < 0,01$), так і в сироватці крові - в 2,5 рази ($p < 0,01$), порівняно з КГр. Отримані нами дані кореспондуються з даними літератури, де зазначається, що при ішемічному інсульті рівень 5-НТ в 3-4 рази зростає як в цереброспінальній рідині, так і в плазмі крові [56, 149, 163]. Також серотонін, як потужний вазоконстриктор, відіграє вирішальну роль в атеротромбозі і супроводжується відстроченою загибеллю нейронів. За даними, Ван У. та співавторів, які провели дослідження рівня серотоніну у хворих з судинною деменцією. Їх результати показали позитивний кореляційний зв'язок між рівнем серотоніну та товщиною комплексу інтима-медіа у каротидних артеріях [54].

Отже, захисні механізми, які в фізіологічних умовах за допомогою серотоніну, забезпечують адекватне кровопостачання головного мозку, у хворих з атеросклеротичним ураженням церебральних судин призводить до вазоконстрикції та агрегації тромбоцитів, чим зумовлює значне погіршення кровопостачання головного мозку.

При порівнянні рівня 5-НТ в плазмі та сироватці крові у пацієнтів 3 групи, з КГр, також було виявлено достовірну відмінність: рівень 5-НТ у хворих 3 групи був вище на 37,5% ($p < 0,05$) та на 34,1% ($p < 0,05$), відповідно, порівняно з КГр. Ці дані, отримані нами, підтверджуються даними літератури, де висвітлено, що

у хворих на ІМ рівень 5-НТ в плазмі крові в 3 рази перевищує аналогічний показник здорових осіб [149, 163]. Під час оклюзії коронарної артерії збільшується концентрація 5-НТ, більша частина якого поступає із тромбоцитів, через активацію 5-НТ_{2A} рецепторів [205]. Рецептор серотоніну 5-НТ_{2A} експресується в кардіомоцитах та фібробластах. Е. Ауме-Dietrich та співатори в експерименті на щурах показали збільшення концентрації серотоніну при гіпертрофії та дисфункції лівого шлуночка внаслідок гіпертонії [51]. За даними Jaffré, Fabrice та співавторів, у пацієнтів з серцевою недостатністю та гіпертрофією серця було зафіксовано збільшена експресія рецепторів 5-НТ_{2B}, порівняно з низькою концентрацією у здорових осіб [131]. Вчені Sugiura T та співатори теж досліджували вміст серотоніну в плазмі з низьким вмістом тромбоцитів та в цільній крові у хворих з серцево-судинними факторами ризику. Вони виявили значне збільшення співвідношення рівня серотоніну в плазмі з низьким вмістом тромбоцитів до вмісту серотоніну в цільній крові у хворих із захворюванням коронарних артерій, порівняно із пацієнтами без ІХС [215]. Також збільшується чутливість ізольованих коронарних артерій до серотоніну у пацієнтів зі стабільною стенокардією, підвищується захоплення серотоніну тромбоцитами зі збільшенням базальної концентрації останнього. При ішемії міокарда в формуванні больових відчуттів відіграє активація 5-НТ₃ хемочутливих нейронів з подальшим впливом на артеріальну гіпертензію та тахіаритмію. Також при коронарній ангіопластиці збільшується концентрація серотоніну, яка вивільнюється із тромбоцитів, або пряма інфузія при ангіопластиці – призводять до вазоконстрикції на фоні ІХС [27].

Таким чином, збільшення рівня серотоніну в крові асоціюються з тяжкістю захворювання. У пацієнтів 1 групи, пацієнтів на ГАС, було зафіксовано найвищі показники серотоніну як в плазмі (в 7,5 разів вище; $p < 0,001$), так і в сироватці крові (в 4,7 разів вище; $p < 0,001$), порівняно з КГр. Надвисокі рівні серотоніну у хворих на ГАС призводять не тільки до підвищення вазоконстрикції та агрегації тромбоцитів, але також здатні викликати неконтрольовану гіпотензію та брадикардію. Проте, в інших групах хворих, з ураженням одного судинного

басейну, також було виявлено достовірно ($p < 0,01$) вищі, порівняно з КГр, показники серотоніну, що може вказувати на дисбаланс нейрогуморальної регуляції у пацієнтів даних груп.

4.2. Кореляційний аналіз між рівнем серотоніну та показниками об'ємного кровотоку у пацієнтів групи ГАС

Враховуючи те, що основним проявом погіршення гемодинаміки у хворих на ГАС було зниження показника об'ємного кровотоку, нами було проведено кореляційний аналіз між показниками об'ємного кровотоку пацієнтів групи ГАС та рівнями 5-НТ в плазмі та сироватці крові (табл. 4.2.1).

Таблиця 4.2.1. Кореляційний аналіз між показникам об'ємного кровотоку досліджуваних судин та рівнем серотоніну (5-НТ) в плазмі та сироватці крові у пацієнтів групи ГАС до лікування

| | Рівень серотоніну в плазмі крові, мкг/мл | Рівень серотоніну в сироватці крові, у.о. |
|-----------------|--|---|
| FV в АСІ, мл/хв | $r = -0,538; p < 0,05$ | $r = -0,418; p < 0,05$ |
| FV в АМС, мл/хв | $r = -0,793; p < 0,05$ | $r = -0,765; p < 0,05$ |
| FV в АФС, мл/хв | $r = -0,363; p < 0,05$ | $r = -0,517; p < 0,05$ |
| FV в АТР, мл/хв | $r = -0,736; p < 0,05$ | $r = -0,522; p < 0,05$ |

При проведенні кореляційного аналізу у хворих групи ГАС між показниками об'ємного кровотоку та рівнями 5-НТ в плазмі та сироватці крові виявлено зворотні кореляційні зв'язки. Перш за все, звертає на себе увагу сильний зворотній кореляційний зв'язок між FV в АМС та рівнем 5-НТ в плазмі крові ($r = -0,793; p < 0,05$), та в сироватці крові ($r = -0,765; p < 0,05$). Наявність сильного кореляційного зв'язку між рівнем периферичного серотоніну та кровотоком в мезентеріальних судинах підтверджує той факт, що більша частина 5-НТ (95%) виробляється ентерохромафінними клітинами кишечника [85].

Середньої сили зворотній кореляційний зв'язок був виявлений між FV в АСІ та рівнем 5-НТ в плазмі ($r=-0,538$; $p<0,05$) та в сироватці крові ($r=-0,418$; $p<0,05$). При проведенні кореляційного аналізу між показниками об'ємного кровотоку в судинах нижніх кінцівок та рівнем 5-НТ був зафіксований зворотній кореляційний зв'язок. Середньої сили зворотній кореляційний зв'язок був зафіксований між FV в АФС та рівнем 5-НТ в плазмі ($r=-0,363$; $p<0,05$) та в сироватці крові ($r=-0,517$; $p<0,05$). Сильній зворотній кореляційний зв'язок був зафіксований між FV в АТР та рівнем 5-НТ в плазмі ($r=-0,736$; $p<0,05$). Середньої сили зворотній кореляційний зв'язок був зафіксований між FV в АТР та рівнем 5-НТ в сироватці крові ($r=-0,522$; $p<0,05$).

Отримані нами дані, співставні з даними літератури, де зазначається, що в умовах ішемії кишечника спостерігається значне збільшення рівня серотоніну в плазмі крові за рахунок збільшення продукування його пошкодженими клітинами кишечника [68, 218]. Серотонін, біогенний амін, більша частина якого продукується в кишечнику, регулює моторику, посилює перистальтику та секреторну активність. Проте, при атеросклеротичному ураженні судин посилюються вазоконстрикторні реакції в мезентеріальному руслі кровообігу за рахунок стимуляції серотонінергічних та альфа-адренергічних рецепторів [154]. На тлі ішемічних змін в кишечнику внаслідок збільшення кількості серотонін-продукуючих клітин та їх проліферації, активується вироблення серотоніну [220]. Це, в свою чергу, збільшує виділення гістаміну з тучних клітин, що посилює процеси атерогенезу [125].

Отже, при проведенні кореляційного аналізу між показниками об'ємного кровотоку досліджуваних артерій та рівнями серотоніну в плазмі та сироватці крові було виявлено сильні та середньої сили негативні кореляційні зв'язки. Сильний кореляційний зв'язок між показниками FV в АМС та рівнем 5-НТ, підтверджує залежність рівня 5-НТ від ступеня вираженості ішемії, тобто від рівня об'ємного кровотоку в мезентеріальних артеріях.

4.3. Особливості зміни ліпідограми у пацієнтів обстежуваних груп

Дослідження ліпідного спектру крові у пацієнтів старшого віку займає важливе місце, а особливо воно необхідно у пацієнтів, які мають атеросклеротичні ураження судин. Усі наші хворі до включення в дослідження, згідно рекомендацій міжнародних та українських асоціацій, приймали статини, які були включені до базисної терапії. Стан ліпідограми досліджуваних груп представлено в таблиці 4.3.1.

Таблиця 4.3.1. Ліпідний спектр крові у пацієнтів досліджуваних груп

| Показники | КГр (n=18) | 1 група (n=56) | 2 група (n=27) | 3 група (n=25) |
|----------------------------------|----------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Загальний холестерин, ммоль/л | 4,89 ± 0,12 | 6,22 ± 0,09* | 5,92 ± 0,11* | 5,95 ± 0,08* |
| Тригліцериди, ммоль/л | 1,56 ± 0,06 | 2,16 ± 0,05** | 2,02 ± 0,04** | 1,98 ± 0,05** |
| ЛПВЩ, ммоль/л | 1,92 ± 0,03 | 0,73 ± 0,06*** | 1,23 ± 0,10*** | 1,28 ± 0,08*** |
| ЛПНЩ, ммоль/л | 3,67 ± 0,11 | 5,97 ± 0,03*** | 5,61 ± 0,04*** | 5,57 ± 0,02*** |

Примітка: Відмінність показника між групами хворих відносно КГр достовірна: *- $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$. Дані в таблиці представлені у вигляді $M \pm SD$

Накопичення ЛПНЩ в інтимі судин, а потім міграція до них макрофагів, призводить до формування пінистих клітин, і в свою чергу запускається механізм утворення атеросклеротичної бляшки [52, 106]. Тому рівень ЛПНЩ має важливе прогностичне значення при оцінці хворих на атеросклероз. За даними нашого дослідження, рівень ЛПНЩ був найвищий у пацієнтів 1 групи, групи ГАС, і складав $5,97 \pm 0,03$ ммоль/л, що було на 62,7% вище ($p < 0,001$), порівняно з КГр. У пацієнтів 2-ї та 3-ї груп рівень ЛПНЩ також був достовірно вище, порівняно з КГр: на 52,9% ($p < 0,001$) та на 51,8% ($p < 0,001$), відповідно. ЛПВЩ, які, навпаки, мають антиатерогенний ефект, сприяють виведенню ЛПНЩ з судин та

транспортування їх до печінки для подальшого метаболізування, мали достовірно ($p < 0,001$) нижчі значення у пацієнтів трьох груп, порівняно з КГр. Так, рівень ЛПВЩ у пацієнтів 1 групи був на 61,9% нижче ($p < 0,001$), ніж в КГр, у пацієнтів 2 групи – на 35,9% ($p < 0,001$), а у пацієнтів 3 групи – на 33,3% нижче ($p < 0,001$), порівняно з КГр. У пацієнтів 1 групи рівень загального холестерину був на 27,2% вище ($p < 0,05$), ніж в КГр, у пацієнтів 2 групи – на 21,1% ($p < 0,05$), а у пацієнтів 3 групи – на 21,7% більше ($p < 0,05$), ніж в КГр. Рівень ТГ, був достовірно ($p < 0,01$) вище у пацієнтів обстежуваних груп, порівняно з КГр. Рівень ТГ у пацієнтів 1 групи був на 38,5% вище ($p < 0,01$), ніж в КГр, у пацієнтів 2 групи – на 29,5% ($p < 0,01$), а у пацієнтів 3 групи – на 26,9% ($p < 0,01$), порівняно з КГр.

Таким чином, проведений нами аналіз ліпідограми, показав достовірно гірші результати у пацієнтів обстежуваних груп, порівняно з практично здоровими особами. Проте, найбільші зміни були зафіксовані у пацієнтів 1 групи, пацієнтів на ГАС, атеросклеротичне ураження декількох судинних басейнів відображається в змінах ліпідограми, переважно за рахунок більш високих рівнів ЛПНЩ (на 62,7%; $p < 0,001$), ТГ (на 38,5%; $p < 0,01$), ЗХ (на 27,2%; $p < 0,05$), ніж в КГр та достовірно нижчих рівнів ЛПВЩ (на 61,9%; $p < 0,001$), порівняно з КГр.

Таким чином, збільшення рівня серотоніну в крові асоціюється з тяжкістю захворювання. У пацієнтів 1 групи, пацієнтів на ГАС, було зафіксовано найвищі показники серотоніну як в плазмі (в 7,5 разів вище; $p < 0,001$), так і в сироватці крові (в 4,7 разів вище; $p < 0,001$), порівняно з КГр. Надвисокі рівні серотоніну у хворих на ГАС призводять не тільки до підвищення вазоконстрикції та агрегації тромбоцитів, але також здатні викликати неконтрольовану гіпотензію та брадикардію. Проте, в інших групах хворих, з ураженням одного судинного басейну, також було виявлено достовірно вищі, порівняно з КГр, показники серотоніну, що може вказувати на дисбаланс нейрогуморальної регуляції у пацієнтів даних груп. Так, у пацієнтів 2-ї групи рівень серотоніну в плазмі крові

був вище в 2,7 рази ($p < 0,01$), в сироватці – в 2,5 рази ($p < 0,01$), порівняно з КГр, а у пацієнтів 3-ї групи – на 37,5% ($p < 0,05$), та на – 34,1% ($p < 0,05$), відповідно.

При проведенні кореляційного аналізу між показниками об'ємного кровотоку досліджуваних артерій (АСІ, АМС, АФС, АТР) та рівнями серотоніну в плазмі та сироватці крові було виявлено сильні та середньої сили негативні кореляційні зв'язки. Середньої сили зворотній кореляційний зв'язок був виявлений між FV в АСІ та рівнем 5-НТ в плазмі ($r = -0,538$; $p < 0,05$) та в сироватці крові ($r = -0,418$; $p < 0,05$). Середньої сили зворотній кореляційний зв'язок був зафіксований між FV в АФС та рівнем 5-НТ в плазмі ($r = -0,363$; $p < 0,05$) та в сироватці крові ($r = -0,517$; $p < 0,05$). Сильній зворотній кореляційний зв'язок був зафіксований між FV в АТР та рівнем 5-НТ в плазмі ($r = -0,736$; $p < 0,05$) та середньої сили зворотній кореляційний зв'язок був зафіксований між FV в АТР та рівнем 5-НТ в сироватці крові ($r = -0,522$; $p < 0,05$). Найбільше привертає увагу, сильний кореляційний зв'язок, який був виявлений між показниками FV в АМС та рівнем 5-НТ в плазмі ($r = -0,793$; $p < 0,05$), та між FV в АМС та рівнем 5-НТ в сироватці крові ($r = -0,765$; $p < 0,05$), що підтверджує залежність рівня 5-НТ від ступеня вираженості ішемії, тобто від рівня об'ємного кровотоку в мезентеріальних артеріях.

Також у пацієнтів обстежуваних груп був проведений аналіз ліпідограми. Всі пацієнти мали достовірно гірші показники ліпідограми, порівняно з КГр. Проте, найбільші значимі зміни були зафіксовані у пацієнтів 1 групи, які мали атеросклеротичне ураження декількох судинних басейнів, що відображається в змінах ліпідограми, переважно за рахунок більш високих рівнів ЛПНЩ (на 62,7%; $p < 0,001$), ТГ (на 38,5%; $p < 0,01$), ЗХ (на 27,2%; $p < 0,05$), ніж в КГр та достовірно нижчих рівнів ЛПВЩ (на 61,9%; $p < 0,001$), порівняно з КГр.

Основні наукові публікації, в яких представлені результати розділу 4:

1. Моцак Т., Лизогуб В., Купчинська О., і Бугайцев О. «РІВЕНЬ СЕРОТОНІНУ У ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ ТА ЙОГО ДИНАМІКА ПІД ВПЛИВОМ ЦИЛОСТАЗОЛУ». *Український науково-*

медичний молодіжний журнал, вип. 116, вип. 2, Липень 2020, с. 44-57, doi:10.32345/USMYJ.2(116).2020.44-57. (Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено статтю до друку).

2. Моцак Т.М. «Роль порушення обміну триптофану та серотоніну у хворих на генералізований атеросклероз» Український кардіологічний журнал Матеріали XXI Національного конгресу кардіологів України (Київ, 22—25 вересня 2020 р.)//Том 27 (2)2020 – с.32 (Автором зібрано матеріал, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, сформульовані висновки, підготовлено матеріал до друку).

3. Motsak, T., and V. Lizogub. "THE INFLUENCE OF CILOSTAZOL ON CLINICAL-HEMODYNAMIC AND RELATED HUMORAL FACTORS IN PATIENTS WITH COMPLICATED ARTERIAL HYPERTENSION." *Biological Markers in Fundamental and Clinical Medicine (scientific journal)* 2.2 (2018): 42-43. DOI: 10.29256/v.02.02.2018.escbm33 (Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено матеріали до друку).

4. Моцак Т.М., Лизогуб В.Г., Бугайцев А.А.. «ВПЛИВ ЦИЛОСТАЗОЛУ НА КЛІНІКО-ГЕМОДИНАМІЧНІ ТА ПОВ'ЯЗАНІ З НИМИ ГУМОРАЛЬНІ ФАКТОРИ У ХВОРИХ З УСКЛАДНЕНИМ ПЕРЕБІГОМ АТЕРОСКЛЕРОЗУ» International scientific and practical conference PROSPECTS FOR THE DEVELOPMENT MEDICINE IN EU COUNTRIES AND UKRAINE, - December 21-22, Wloclawek, Republic of Poland, 2018 – p.55-56 (Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено матеріали до друку).

5. Motsak T., Lizogub V., and Bugaytsev O. «THE FEATURES OF HEMODYNAMIC AND HUMORAL CHANGES IN PATIENTS WITH GENERALIZED ATHEROSCLEROSIS UNDER THE INFLUENCE OF

CILOSTAZOL», 88th EAS Virtual Congress, - Geneva, Switzerland -04-07 October 2020//Atherosclerosis. – 2020. – Т. 315. – С. e245. *(Автором зібрано матеріал, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, сформульовані висновки, підготовлено матеріал до друку).*

РОЗДІЛ 5

ОСОБЛИВОСТІ КОМПЛЕКСНОЇ ОЦІНКИ ПАЦІЄНТІВ З АТЕРОСКЛЕРОТИЧНИМ УРАЖЕННЯМ СУДИН

5.1. Особливості визначення кісточно-плечового індексу у пацієнтів обстежуваних груп

Згідно Європейських рекомендацій по веденню пацієнтів із захворюванням периферичних артерій та асоціацій кардіологів та судинних хірургів, визначення КПІ є обов'язковим методом діагностики у даної категорії пацієнтів [37].

За даними літератури, визначення КПІ відображає стан судинної стінки при системному атеросклерозі, а також він є маркером ЗПА [177].

ЗПА прояв серцево-судинних захворювань, тому що атеросклеротичне ураження судин та тромбоз призводять до звуження та збільшення ригідності судинної стінки. Це виникає в результаті недостатнього кровопостачання м'язів нижніх кінцівок при фізичному навантаженні, викликаючи клінічні прояви. Симптомами ЗАНК є болі, тяжкість в нижніх кінцівках при фізичному навантаженні, переміжна кульгавість, які зменшуються після відпочинку та не турбують в стані спокою. При більш тяжких ураженнях, КПІ менше 0,4, виникають скарги на болі в стані спокою, виразки, це призводить до критичної ішемії кінцівок, та при відсутності лікування - до ампутації [223].

Зниження показника КПІ нижче 0,9 вказує на наявність захворювань периферичних артерій атеросклеротичним процесом. Наше дослідження показало відмінність показників КПІ в різних групах пацієнтів. У практично здорових осіб (КГр) показник КПІ коливався в межах від 0,92 до 1,23, в середньому склав $1,04 \pm 0,05$, що відповідає нормальним значенням. В 1 групі – групі ГАС, показник КПІ був найнижчий, в межах від 0,48 до 0,87, в середньому по групі – $0,69 \pm 0,07$. В 2 групі – пацієнти, які в анамнезі мали ГПМК – $0,91 \pm 0,05$.

Хворі 3 групи, пацієнти з постінфарктним кардіосклерозом, мали в середньому по групі показник КПІ – $0,92 \pm 0,04$. КПІ нижче 0,5 зафіксовано не було. Отримані нами дані співпадають з результатами багатьох досліджень [35, 44, 150, 161, 193, 235]. Зниження показника КПІ відображає генералізацію атеросклеротичного процесу та збільшує ризик розвитку серцево-судинних подій.

Таким чином, у пацієнтів 1-ї групи КПІ склав $0,69 \pm 0,07$, що вказує на генералізацію атеросклеротичного процесу, пацієнти даної групи мали середній ступінь тяжкості ураження периферичних артерій, який ще піддається медикаментозній корекції. У пацієнтів інших груп КПІ був вище 0,9: в 2-й групі – $0,91 \pm 0,05$, в 3-й групі - $0,92 \pm 0,04$, а в КГр - $1,04 \pm 0,05$.

5.2. Показники холтерівського моніторингу у пацієнтів обстежуваних груп

За даними проведеного 24-годинного холтерівського моніторингу ЕКГ у хворих всіх досліджуваних груп оцінювали кількість та тривалість епізодів ішемії міокарда, наявність та кількість шлуночкових та надшлуночкових екстрасистол. Порушення серцевого ритму не враховували, тому що цей параметр був одним із критеріїв виключення.

В пацієнтів 1-ї групи, хворих на ГАС, кількість БЕІМ в середньому по групі на одного хворого склала $5,6 \pm 0,5$, серед них 69,6% склали БЕІМ з депресією сегмента ST та 30,4% - з елевацією сегмента ST. Відомо, що глибина депресії сегменту ST пов'язана з прогнозом захворювання – при депресії сегменту ST більше 2 мм прогноз захворювання значно погіршується – ризик раптової смерті досягає 20% на рік [175]. В середньому по групі ГАС, зміщення сегменту ST склало $(1,82 \pm 0,9)$ мм, у 46,4% (26/56) цих хворих епізоди депресії сегменту ST супроводжувались ангінозними болями, що потребували прийому нітрогліцерина. Аналіз динаміки епізодів ішемії міокарда впродовж доби показав, що більша частина (77,7%) як БЕІМ, так й ББЕІМ виникала в другій половині доби – з 14:00 до 24:00 годин, а в період з 00:00 до 05:00 годин їх

кількість була найменшою. Крім того, було зафіксовано $8,1 \pm 0,7$ ЕКГ епізодів ішемії міокарда, які не супроводжувались больовими відчуттями в ділянці серця, або іншими проявами ішемії міокарда (ББЕІМ). При цьому середня тривалість БЕІМ та ББЕІМ склала в середньому по групі $2,5 \pm 0,4$ хв.

В пацієнтів 2-ї групи, з перенесеним ГПМК, так само як і в КГр, ішемічні зміни були не значні та відповідали віковим змінам.

В пацієнтів 3-ї групи, хворих з постінфарктним кардіосклерозом, кількість епізодів ішемії також була високою. Так, кількість БЕІМ в середньому по групі на одного хворого склала $6,2 \pm 0,7$, при цьому $4,3 \pm 0,3$ із них проявились БЕІМ з депресією сегмента ST і склали 69,3% від всіх БЕІМ, а $1,9 \pm 0,3$ - з елевацією сегмента ST і склали 30,7% всіх БЕІМ. В середньому по групі, зміщення сегменту ST склало $1,84 \pm 0,7$ мм. Кількість ББЕІМ в цій групі склала $9,3 \pm 0,6$. А середня тривалість епізодів ішемії міокарда склала в середньому по групі $3,4 \pm 0,3$ хв.

Отже, підвищена кількість епізодів ішемії міокарда були зафіксовані в 1-й групі, пацієнти на ГАС, та в 3-й групі, пацієнти з постінфарктним кардіосклерозом.

Після проведеного 24-годинного моніторингу ЕКГ було проведено аналіз наявності та кількості надшлуночкових (НШЕ) та шлуночкових (ШЕ) екстрасистол (табл. 5.2.1).

Таблиця 5.2.1. Аналіз екстрасистол у хворих досліджуваних груп (M±SD)

| Показники | КГр (n=18) | 1 група (n=56) | 2 група (n=27) | 3 група (n=25) |
|-------------------------------|----------------|------------------------|-------------------|------------------------|
| Кількість поодиноких ШЕ/добу | $48,6 \pm 2,3$ | $326,4 \pm 22,6^{***}$ | $134,8 \pm 13,8$ | $319,2 \pm 31,6^{***}$ |
| Кількість поодиноких НШЕ/добу | $85,7 \pm 3,4$ | $548,6 \pm 23,7^{***}$ | $194,6 \pm 18,3$ | $569,7 \pm 21,4^{***}$ |

Примітка: Відмінність показника між групами хворих відносно КГр достовірна: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

Необхідно зазначити, що ризик виникнення смерті значно вище, якщо частота ШЕ перевищує 30 за 1 годину, найбільше прогностичне значення мають передчасні шлуночкові скорочення з частотою вище 10 за 1 годину [11, 14]. Підвищену загрозу раптової коронарної смерті представляють також шлуночкові екстрасистоли 2-5 груп за класифікацією Lown B. et Wolf M. (1975). В нашому дослідженні порушення ритму: пароксизмальна шлуночкова тахікардія, фібриляція передсердь – були критеріями виключення.

Отримані нами дані демонструють найбільшу кількість ШЕ та НШЕ в 1-й 3-й групах хворих. У пацієнтів 1-ї групи, хворих на ГАС, кількість поодиноких ШЕ була найбільшою і складала $326,4 \pm 22,6$ на добу, проте ця кількість не спричиняла порушення ритму (до 30/год). Кількість поодиноких НШЕ в групі ГАС також перевищувала всі інші групи, і становила в середньому по групі - $548,6 \pm 23,7$ на добу, проте, ця кількість не була загрозовою для життя [30].

У пацієнтів 2-ї групи, з перенесеним ГПМК, спостерігалась найнижча кількість екстрасистол. Поодинокі ШЕ були зареєстровані у 81,5% (22/27) пацієнтів і склали в середньому $134,8 \pm 13,8$ на добу. Кількість НШЕ в цій підгрупі також була низькою, поодинокі НШЕ зафіксовані у 85,2% (23/27) хворих і склали в середньому по групі - $194,6 \pm 18,3$ на добу

В хворих 3-ї групи, пацієнтів з постінфарктним кардіосклерозом, також було зафіксовано значну кількість екстрасистол, порівняно з КГр. Поодинокі ШЕ були виявлені у 92,0% (23/25) пацієнтів і склали в середньому по групі - $319,2 \pm 31,6$ на добу, проте ця кількість була меншою за 30/годину. Поодинокі НШЕ в 3 групі хворих склали в середньому $569,7 \pm 21,4$ на добу, які були виявлені у 88,0% (22/25) пацієнтів.

Таким чином, за даним 24-годинного холтерівського моніторингу ЕКГ, було зафіксовано більшу, порівняно з КГр, кількість ШЕ та НШЕ, у пацієнтів 1-ї групи – на ГАС та у пацієнтів 3-ї групи – з постінфарктним кардіосклерозом. Проте, виявлена кількість екстрасистол не була загрозовою для життя, згідно класифікації Lown B. et Wolf M. – для ШЕ та не входили в вікові допустимі межі: поодинокі ШЕ до 500/добу, НШЕ – до 1000/добу [30]. Порівняльний аналіз всіх

груп хворих показав, що пацієнти 2 групи, з перенесеним ГПМК, мали незначні порушення серцевого ритму і їх дані ЕКГ відповідали віковим змінам.

5.3. Оцінка когнітивної функції у пацієнтів обстежуваних груп

Визначення когнітивної функції проводили за допомогою Монреальської шкали (MoCa). За даними оцінки шкали MoCa найгірші показники були зафіксовані у пацієнтів 1 групи - $20,4 \pm 0,9$ бали, проти $28,3 \pm 1,5$ балів в КГр. Пацієнти 2 групи, які мали ГПМК за ішемічним типом в анамнезі, також мали достатньо низький бал – $23,7 \pm 1,3$, а пацієнти 3 групи, з постінфарктним кардіосклерозом – $26,2 \pm 1,1$ бали. Зниження балів у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп було зафіксовано, переважно, за рахунок недосконалого виконання завдань з виконавчих функцій, пам'яті та уваги.

Отримані нами дані, співпадають з даними Lin, Hsiu-Fen та співавторів, які вивчали прогнозування розвитку когнітивних порушень у пацієнтів, які мали атеросклероз сонних артерій. Вони виявили, що структурний та функціональний атеросклероз АСІ має зв'язок не тільки з розвитком жорсткості судин, але і розвитком когнітивних порушень у таких хворих. Головним чином, пацієнти мали проблеми з виконавчими та мовними завданнями по шкалі MoCa. [152]. Також за даними, Li, Xiaohuan та співавторів, в результаті атеросклеротичних змін стінка судин стає ригідною, жорсткою, що в ряді досліджень продемонструвало зв'язок з наявними когнітивними порушеннями [151].

Таким чином, отримані нами дані вказують на помірні когнітивні порушення (менше 26 балів MoCa) у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп хворих, що може бути викликано ішемічними ураженнями головного мозку в анамнезі та значними атеросклеротичним ураженнями каротидних артерій.

Таким чином, при проведенні комплексної оцінки стану пацієнтів, визначення КПП підтвердило наявність генералізованого атеросклеротичного процесу у пацієнтів 1 групи – $\text{КПП} = 0,69 \pm 0,07$, середній ступінь тяжкості ураження периферичних артерій, який ще піддається медикаментозній корекції.

У пацієнтів інших груп КПІ був в межах 0,9- 1,1: в 2-й групі – $0,91 \pm 0,05$, в 3-й групі - $0,92 \pm 0,04$, а в КГр - $1,04 \pm 0,05$. КПІ нижче 0,4 виявлено не було.

За результатами холтерівського моніторування, було виявлено епізоди ішемії міокарда, головним чином, у пацієнтів 1-ї, групи ГАС, та пацієнтів 3-ї групи, з постінфарктним кардіосклерозом. Так, у пацієнтів 1-ї групи, кількість БЕІМ в середньому по групі на одного хворого склала $5,6 \pm 0,5$, переважно за рахунок БЕІМ з депресією сегмента ST, а ББЕІМ в середньому $8,1 \pm 0,7$. У пацієнтів 3-ї групи кількість БЕІМ в середньому по групі на одного хворого склала $6,2 \pm 0,7$, також переважно за рахунок БЕІМ з депресією сегмента ST, а ББЕІМ в середньому було зафіксовано $9,3 \pm 0,6$.

Щодо кількості екстрасистол, то за даним 24-годинного холтерівського моніторування ЕКГ, було зафіксовано більшу, порівняно з КГр, кількість ШЕ та НШЕ, у пацієнтів 1 групи – з ГАС та у пацієнтів 3 групи – з постінфарктним кардіосклерозом. Проте, виявлена кількість екстрасистол не була загрозовою для життя, що відповідало 1 групі згідно класифікації Lown B. et Wolf M. Пацієнти 2 групи, з перенесеним ГПМК, мали незначні порушення серцевого ритму і їх дані ЕКГ відповідали віковим змінам.

За результатами оцінки когнітивних функцій, за даними Монреальської шкали, найнижчі бали отримали пацієнти 1 групи - $20,4 \pm 0,9$ бали, проти $28,3 \pm 1,5$ балів в КГр. Пацієнти 2 групи, які мали ГПМК за ішемічним типом в анамнезі, також мали достатньо низький бал – $23,7 \pm 1,3$, а пацієнти 3 групи, з постінфарктним кардіосклерозом – $26,2 \pm 1,1$ бали. Зниження балів у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп було зафіксовано, переважно, за рахунок не досконалого виконання завдань з виконавчих функцій, пам'яті та уваги. Отримані нами дані вказують на помірні когнітивні порушення (менше 26 балів MoCa) у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп хворих, що може бути викликано ішемічними ураженнями головного мозку в анамнезі та значними атеросклеротичним ураженнями каротидних артерій.

Основні наукові публікації, в яких представлені результати розділу 5:

1. Моцак Т.М. «ОСОБЛИВОСТІ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ НА ФОНІ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗУ ПІД ВПЛИВОМ ЦИЛОСТАЗОЛУ», *Український науково-медичний молодіжний журнал*, вип. 119, вип. 4, Грудень 2020, с.56-65 (Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, сформульовані висновки, підготовлено статтю до друку).

2. Моцак Т., Лизогуб В., Купчинська О., і Бугайцев О. «РІВЕНЬ СЕРОТОНІНУ У ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ ТА ЙОГО ДИНАМІКА ПІД ВПЛИВОМ ЦИЛОСТАЗОЛУ». *Український науково-медичний молодіжний журнал*, вип. 116, вип. 2, Липень 2020, с. 44-57, doi:10.32345/USMYJ.2(116).2020.44-57. (Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено статтю до друку).

3. Lizogub V. G., Kupchynska O. G., Motsak T. M., Bugaytsev O. O “THE EFFECTIVENESS OF CILOSTAZOL IN PATIENTS WITH GENERALIZED ATHEROSCLEROSIS”. *World Science*, Vol. 2, no. 6(58), June 2020, pp. 20-26, doi:10.31435/rsglobal_ws/30062020/7108. (Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено статтю до друку).

4. Motsak Tetiana, Bugaytsev Oleksandr «THE INFLUENCE OF CILOSTAZOL ON CEREBRAL AND PERIPHERAL HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH GENERALIZED ATHEROSCLEROSIS» 57th Polish and 15th International Conference Juvenes Pro Medicina 2019-Abstract book - Juvenes Pro Medicina 2019 - 24- 25th May 2019, Łódź, Poland – p.303 (Автором зібрано матеріал, проведено аналізом отриманих результатів, сформульовані висновки підготовлено матеріал до друку).

РОЗДІЛ 6

ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ТА ПЕРИФЕРИЧНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ ПІД ВПЛИВОМ ЛІКУВАННЯ

6.1. Зміни показників центральної та внутрішньосерцевої гемодинаміки під впливом лікування з додаванням цилостазолу

Після проведеного лікування пацієнтів групи ГАС протягом 12 тижнів були виявлені зміни в показниках центральної та внутрішньосерцевої гемодинаміки, проте, достовірні зміни були зафіксовані лише в підгрупі ГАС-Ц, які додатково до базисної терапії отримували Ц (табл. 6.1.1)

Таблиця 6.1.1. Показники центральної гемодинаміки хворих підгруп ГАС-Ц та ГАС-П до та після 12-тижневого лікування

| Показники | ГАС-Ц (n=28) | | ГАС-П (n=28) | | P 1-2 | P 3-4 |
|---|---------------|------------------|------------------|------------------|-------|-------|
| | До лікування | Після лікування | До лікування | Після лікування | | |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | | |
| ЧСС, уд/хв. | 63,4±1,3 | 68,1±1,1 | 63,5±1,2 | 61,2±1,4 | <0,05 | >0,05 |
| САТ, мм.рт.ст. | 118,5±2,1 | 120,4±2,2 | 118,8±2,3 | 122,1±1,9 | >0,05 | >0,05 |
| ДАТ, мм рт.ст. | 87,4±2,5 | 85,3±2,1 | 87,3±2,2 | 84,4±2,1 | >0,05 | >0,05 |
| КДО, мл | 102,3±2,8 | 100,8±2,4 | 102,4±2,6 | 101,9±2,5 | >0,05 | >0,05 |
| КСО, мл | 50,5±2,2 | 47,3±2,4 | 50,6±2,1 | 50,3±1,9 | <0,05 | >0,05 |
| УО, мл | 51,8±1,4 | 53,5±1,3 | 51,8±1,8 | 51,6±1,4 | <0,05 | >0,05 |
| ХОК, л/хв | 3,16±0,14 | 3,63±0,12 | 3,17±0,18 | 3,14±0,15 | <0,01 | >0,05 |
| Vcf окр/сек ⁻¹ | 1,06±0,07 | 1,11±0,06 | 1,06±0,07 | 1,06±0,04 | <0,05 | >0,05 |
| ФВ, % | 50,6±1,8 | 53,1±1,2 | 50,6±1,2 | 50,6±1,4 | <0,05 | >0,05 |
| ЗПСО дін сек ⁻¹ см ⁵ | 2622.3 ±148,6 | 2451.6 ±138,2 | 2619.3 ±145,2 | 2611.3 ±138,7 | <0,05 | >0,05 |
| КПШ | 0,69±0,07 | 0,67±0,05 | 0,68±0,06 | 0,68±0,05 | >0,05 | >0,05 |

Примітка. Дані таблиці представлені у вигляді M±SD

В підгрупі ГАС-Ц після проведеного комплексного лікування з додаванням Ц, ЧСС достовірно ($p < 0,05$) збільшилась (на 7,4%), порівняно з даними до лікування, при цьому прискорення серцевого ритму спостерігали у всіх хворих підгрупи ГАС-Ц, крім одного хворого. Отримані нами дані співставні з даними літератури, згідно яких Ц проявляє прямий позитивний хронотропний та інотропний ефект, як у здорових людей, так і у хворих з судинною патологією [147, 237], крім того, є дані, що Ц ефективний у хворих з брадикардією [224]. У хворих на ГАС середньогрупові показники артеріального тиску, як САТ, так і ДАТ під впливом Ц суттєво не змінились ($p = 0,1$). Щодо підгрупи ГАС-П, достовірних змін в показниках ЧСС та рівня АТ після проведеного лікування не було виявлено.

Аналіз динаміки показників насосної та скоротливої функції лівого шлуночка: КДО, КСО, УО, ФВ та V_{cf} , під впливом Ц, засвідчив наявність позитивного інотропного ефекту Ц у хворих на ГАС. КСО після прийому Ц достовірно ($p < 0,05$) зменшився (на 6,3%), порівняно зі станом до лікування. КДО мав тенденцію до зменшення, але достовірних ($p = 0,1$) змін ми не виявили. Динаміка УО, який є узагальненням змін КДО та КСО, засвідчила достовірне ($p < 0,05$) збільшення серцевого викиду в систолу, збільшення УО (на 3,3%), що також підтверджено достовірним ($p < 0,05$) приростом ФВ (на 4,9%). ХОК в підгрупі ГАС-Ц, під впливом лікування збільшився на 14,9% ($p < 0,01$), порівняно з даними до лікування. Швидкість циркулярного скорочення волокон міокарда (V_{cf}), який є основним показником скорочувальної здатності лівого шлуночка, збільшився на 4,7% ($p < 0,05$) в підгрупі ГАС-Ц під впливом лікування. Показник ЗПСО достовірно зменшився (на 6,5%; $p < 0,05$), порівняно з даними до лікування, що підтвержує вазодилатаційний ефект Ц, зменшення вазоспазму. В підгрупі ГАС-П достовірних змін показників насосної та скоротливої функції міокарда не було виявлено.

Динаміка КПП в результаті проведеного лікування, як в підгрупі ГАС-Ц, так і в підгрупі ГАС-П були не достовірними і мало значимими, що може вказувати на нетривалий прийом препарату.

Таким чином, ми виявили, що при додаванні до комплексної терапії Ц в дозі 200 мг на добу у хворих на генералізований атеросклероз з ураженням чотирьох судинних басейнів, спостерігається покращення показників центральної гемодинаміки, в першу чергу за рахунок збільшення скоротливої та насосної функції лівого шлуночка. Отримані нами дані свідчать, що прийом Ц сприяє збільшенню ФВ на 4,9% ($p < 0,05$), V_{cf} – на 4,7% ($p < 0,05$). Позитивний фармакотерапевтичний ефект Ц проявився також у хронотропній дії - збільшення ЧСС на 7,4% ($p < 0,05$). Загалом позитивна дія Ц на центральну гемодинаміку проявилась відносно незначним приростом інотропної та хронотропної функції міокарда, а в результаті головний інтегральний показник центральної гемодинаміки – ХОК - збільшився на 14,9% ($p < 0,01$). Певною мірою цьому сприяв вазодилатативний ефект Ц, про що свідчить зменшення ЗПСО на 6,5% ($p < 0,05$).

6.2. Зміни показників периферичної гемодинаміки у пацієнтів на генералізований атеросклероз під впливом цилостазолу

Після 12-тижневого лікування хворих групи ГАС, було проведено обстеження хворих підгруп ГАС-Ц та ГАС-П. За результатами ультразвукового дослідження судин, був проведений ретельний аналіз змін гемодинамічних показників чотирьох судинних басейнів. Достовірні зміни серцево-судинної гемодинаміки були зафіксовані у хворих, які додатково приймали Ц, підгрупа ГАС-Ц. У пацієнтів підгрупи ГАС-П достовірних змін не було виявлено.

При обстеженні каротидного басейну, АСІ, достовірні зміни гемодинаміки були виявлені головним чином в підгрупі ГАС-Ц, а в підгрупі ГАС-П - зміни також були, проте, покращення показників були статистично не значимі (табл. 6.2.1).

Таблиця 6.2.1. Дослідження показників гемодинаміки в arteria carotis interna (ACI) у пацієнтів групи ГАС до та після лікування

| Показники | ГАС-Ц (n=28) | | ГАС-П (n=28) | |
|------------|-------------------------|----------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | До лікування | Після лікування | До лікування | Після лікування |
| FV, мл/хв. | 137,2 (125,7; 140,4) | 162,9 (143,1; 178,6)*** | 136,9 (125,9; 141,1) | 143,6 (127,4; 148,3) |
| PSV, см/с | 135,1 (130,7; 158,4) | 118,8 (109,7; 132,4)** | 134,9 (131,2; 157,8) | 129,6 (122,3; 136,5) |
| MnV, см/с | 96,3 (78,8; 99,2) | 75,2 (62,3; 82,4)* | 95,9 (79,3; 98,5) | 91,8 (73,5; 94,3) |
| EDV, см/с | 36,9 (27,5; 42,3) | 34,1 (25,8; 41,6)* | 37,3 (28,4; 41,2) | 36,2 (29,3; 42,4) |
| RI, у.о. | 0,73 ± 0,02 | 0,71 ± 0,04 | 0,72 ± 0,02 | 0,72 ± 0,03 |
| PI, у.о. | 1,03 ± 0,03 | 1,13 ± 0,02 | 1,02 ± 0,03 | 1,02 ± 0,03 |
| KIM, мм | 1,24 (1,21; 1,33) | 1,24 (1,20; 1,31) | 1,24 (1,21; 1,32) | 1,24 (1,22; 1,32) |

Примітка. Відмінність показника між групами достовірна: *- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$; ***- $p < 0,001$. Дані в таблиці представлені у вигляді $M \pm SD$ або медіани (1 кuartиль та 3 кuartиль)

Звертає на себе увагу збільшення FV, показника об'ємного кровотоку. В підгрупі ГАС-Ц, збільшення складає 18,7% ($p < 0,001$), в той час, як в підгрупі ГАС-П – статистично значимих змін не було виявлено. Отримані нами дані підтверджують покращення кровопостачання судин головного мозку, під впливом Ц, та підвищення колатерального кровообігу, що також відображено в багатьох клінічних дослідженнях [97, 140, 145]. Максимальна систолічна швидкість знизилась на 12,1% ($p < 0,01$) під впливом лікування Ц, та не змінилась в підгрупі ГАС-П. Середня швидкість кровотоку знизилась в підгрупі ГАС-Ц на 21,9% ($p < 0,05$), а діастолічна - на 7,6% ($p < 0,05$), під впливом лікування. Статистично значущих змін швидкісних показників в підгрупі ГАС-П під впливом лікування не було виявлено ($p > 0,05$). Достовірних змін пульсового індексу та індексу резистентності, як в підгрупі ГАС-Ц, так і в підгрупі ГАС-П

після проведеного лікування не було виявлено ($p>0,05$). Щодо КІМ, то значних змін даного показника після проведеного лікування не було в обох підгрупах хворих ГАС, що можна пояснити нетривалим прийомом препарату. Проте, за даним літератури мета-аналізів, тривалий прийом препарату Ц протягом п'яти років, показав позитивну динаміку і зменшення товщини КІМ [96, 113]. Покращення показників гемодинаміки в каротидному басейні у пацієнтів підгрупи ГАС-Ц підтверджувалось зменшенням симптомів, зокрема, пацієнти зазначали зменшення головних болей, поліпшення пам'яті та настрою, проте суттєвих змін тону м'язів та патологічних рефлексів не спостерігалось. У пацієнтів підгрупи ГАС-П, порушення моторної, тактильної та больової чутливості залишались без змін, поліпшення пам'яті та настрою не спостерігали.

Отже, при повторному обстеженні каротидного басейну групи ГАС, після проведеного лікування, у підгрупі ГАС-Ц, було виявлено покращення показників гемодинаміки: збільшення об'ємного кровотоку (на 18,7%; $p<0,001$), зменшення швидкісних показників (PSV - на 12,1%, MnV - на 21,9%, а EDV - на 7,6%; $p<0,05$). В підгрупі ГАС-П зміни були статистично не значимі.

При обстеженні судинних басейнів, необхідно було звернути особливу увагу на AMS, тому що погіршення гемодинаміки у хворих, порівняно з КГр, були виявлені при УЗДС. Симптоми хронічної ішемії мезентеріальних артерій проявлялись незначними постпрандіальними болями в животі, проте апетит у пацієнтів не змінювався, тому пацієнти особливо не звертали увагу на дані симптоми. Можливості ультразвукової сонографії дозволяють візуалізувати проксимальну частину AMS, в зв'язку з чим досить важко оцінити відповідність клінічної картини ішемічної хвороби кишечника ступеню стенозу артерії. Але, не зважаючи на це, можна було спостерігати достовірні зміни гемодинамічних показників у хворих ГАС, порівняно з КГр. Гемодинамічно значимий стеноз AMS був зафіксований у 64,3% (18/28) у підгрупі ГАС-Ц, та у 67,9% (19/28) у підгрупі ГАС-П. В підгрупі ГАС-Ц показник FV склав 75,2 (67,4; 88,3) мл/хв, а в підгрупі ГАС-П - 76,1 (68,2; 89,3) мл/хв, що достовірно ($p<0,001$) в 2,29 та 2,28

рази, відповідно, менше, порівняно з КГр (173,4 (163,7; 189,3) мл/хв. Швидкісні показники кровотоку - максимальної, середньої та діастолічної швидкості кровотоку у пацієнтів групи ГАС були достовірно вищі, порівняно з КГр та середні значення цих показників між підгрупами ГАС-Ц та ГАС-П суттєво не відрізнялись. Після проведення протягом трьох місяців лікування були виявлені позитивні зміни показників периферичної гемодинаміки в AMS, зокрема, в підгрупі ГАС-Ц (табл. 6.2.2).

Таблиця 6.2.2. Дослідження arteria mesenterica superior (AMS) у пацієнтів групи ГАС до та після лікування

| Показники | ГАС-Ц (n=28) | | ГАС-П (n=28) | |
|------------|-------------------|----------------------|--------------------|-------------------|
| | До лікування | Після лікування | До лікування | Після лікування |
| FV, мл/хв. | 75,2 (67,4; 88,3) | 87,3 (74,5; 91,7)*** | 76,1 (68,2; 89,3) | 79,5 (68,9; 89,8) |
| PSV, см/с | 84,4 (73,5; 91,2) | 65,7 (52,6; 78,3)** | 84,7 (73,2; 91,8) | 78,4 (67,3; 86,4) |
| MnV, см/с | 57,5 (43,8; 61,4) | 41,5 (35,2; 53,6)** | 57,3 (43,24; 61,1) | 51,9 (45,4; 59,3) |
| EDV, см/с | 24,1 (18,2; 29,6) | 21,4 (17,3; 25,7)* | 24,2 (18,1; 29,4) | 23,6 (18,2; 26,4) |
| RI, у.о. | 0,71 ± 0,03 | 0,67 ± 0,02 | 0,71 ± 0,03 | 0,70 ± 0,03 |
| PI, у.о. | 1,05 ± 0,04 | 1,07 ± 0,03 | 1,06 ± 0,04 | 1,06 ± 0,03 |
| KIM, мм | 1,23 (1,18; 1,26) | 1,23 (1,17; 1,25) | 1,23 (1,18; 1,26) | 1,23 (1,18; 1,25) |

Примітка. Відмінність показника між групами достовірна: *- $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$. Дані в таблиці представлені у вигляді $M \pm SD$ або медіани (1 кuartиль та 3 кuartиль)

В підгрупі ГАС-Ц показник FV достовірно ($p < 0,001$) збільшився на 16,1%, після прийому Ц. На фоні застосування лише базисної терапії, у підгрупі ГАС-П, показник об'ємного кровотоку майже не відрізнявся від такого до лікування. За рахунок покращення кровопостачання, швидкісні показники зменшились під впливом лікування, особливо це помітно в підгрупі ГАС-Ц. В даній підгрупі PSV зменшилась на 22,2% ($p < 0,01$), MnV – на 27,8% ($p < 0,01$), а EDV – на 11,2% ($p < 0,05$). Щодо підгрупи ГАС-П, то статистично значущих змін швидкісних показників під впливом лікування не було виявлено ($p > 0,05$). Достовірних змін таких показників, як пульсовий індекс та індекс резистентності, під впливом лікування, в підгрупах ГАС-Ц та ГАС-П майже не було виявлено ($p > 0,05$). Товщина КІМ не змінилися під впливом лікування в обох підгрупах. Клінічно, пацієнти підгрупи ГАС-Ц вказували на зменшення постпрандіальних болей, а в підгрупі ГАС-П, змін не спостерігали.

Отже, в підгрупі ГАС-Ц, під впливом додавання до базисної терапії Ц, було зафіксовано достовірне покращення показників гемодинаміки в AMS: підвищення об'ємного кровотоку (на 16,1%; $p < 0,001$) та зниження швидкісних показників кровотоку (PSV зменшилась на 22,2%; $p < 0,01$, MnV – на 27,8%; $p < 0,01$, а EDV – на 11,2%; $p < 0,05$).

Повторне обстеженні судин нижній кінцівок мало також важливе клінічне значення, тому що у всіх пацієнтів групи ГАС був наявний синдром переміжної кульгавості. Після 12-тижневого лікування, пацієнти підгрупи ГАС-Ц, звернули увагу на зменшення больових відчуттів в нижніх кінцівках, збільшення безбольової дистанції ходьби, чого не можна було сказати про пацієнтів, які приймали лише базисну терапію. Важливість дослідження гемодинамічних показників в AFC відображає кровопостачання нижніх кінцівок, тому, що чим проксимальніше відбувається ураження, тим більше погіршується кровопостачання нижніх кінцівок (табл. 6.2.3).

Таблиця 6.2.3. Дослідження гемодинамічних показників в *arteria femoralis communis* (AFC) у пацієнтів групи ГАС до та після лікування

| Показники | ГАС-Ц (n=28) | | ГАС-П (n=28) | |
|------------|----------------------|--------------------------|----------------------|-------------------|
| | До лікування | Після лікування | До лікування | Після лікування |
| FV, мл/хв. | 82,3 (72,6; 95,8) | 94,8 (85,3; 103,6)*** | 81,8 (71,4; 98,1) | 86,2 (74,5; 95,2) |
| PSV, см/с | 77,8 (72,5; 88,6) | 73,1 (65,44 83,2)* | 77,3 (71,8; 89,1) | 75,2 (71,6; 88,5) |
| MnV, см/с | 48,3 (38,2; 52,4) | 44,8 (36,2; 48,5)* | 47,7 (37,9; 52,3) | 46,5 (36,7; 49,8) |
| EDV, см/с | 25,9 (18,2; 33,4) | 24,5 (17,4; 28,6)* | 26,2 (18,9; 32,7) | 25,4 (18,5; 31,4) |
| RI, у.о. | 0,67 ± 0,03 | 0,66 ± 0,02 | 0,66 ± 0,03 | 0,66 ± 0,03 |
| PI, у.о. | 1,07 ± 0,02 | 1,08 ± 0,03 | 1,07 ± 0,02 | 1,07 ± 0,03 |
| KIM, мм | 1,28 (1,21; 1,35) | 1,28 (1,19; 1,32) | 1,28 (1,21; 1,35) | 1,28 (1,20; 1,34) |

Примітка. Відмінність показника між групами достовірна: *- $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$. Дані в таблиці представлені у вигляді $M \pm SD$ або медіани (1 квартиль та 3 квартиль)

Після 12-тижневого лікування, було зафіксовано зміни показників гемодинаміки в обох підгрупах ГАС-Ц та ГАС-П. Під впливом Ц достовірно збільшився об'ємний кровоток, зменшилися показники швидкості кровотоку, а зміни під впливом застосування лише базисної терапії, підгрупа ГАС-П, були не достовірні. Так, FV в підгрупі ГАС-Ц збільшився на 15,2% ($p < 0,001$) після лікування. Швидкісні показники в даній підгрупі зменшилися. PSV в підгрупі ГАС-Ц зменшилась на 6,0% ($p < 0,05$), MnV - на 7,2% ($p < 0,05$), а EDV – на 5,4% ($p < 0,05$), під впливом Ц. Щодо підгрупи ГАС-П, які отримували лише базисну терапію, достовірних змін гемодинаміки не було виявлено. FV після проведеного лікування в підгрупі ГАС-П мав тенденцію до підвищення, проте, не достовірно ($p > 0,05$). Швидкісні показники кровотоку в підгрупі ГАС-П, під впливом лише базисної терапії, статистично не змінились ($p > 0,05$). Статистично значимих змін показників PI та RI під впливом лікування, як в підгрупі ГАС-Ц, так і в підгрупі

ГАС-П не було виявлено ($p > 0,05$). Товщина КІМ та ступінь стенозу не зазнали змін в обох підгрупах після проведеного лікування. Аналогічні дані були представлені в дослідженні STOP-IC, де було оцінено появу рестенозів після стентування стегново-підколінного сегменту, і застосування додатково Ц дало більш позитивні результати [123].

Отже, після проведеного лікування, обстеження пацієнтів підгрупи ГАС-Ц показали достовірне покращення показників гемодинаміки в AFC (збільшення FV на 15,2%; $p < 0,001$, зниження PSV на 6,0%, MnV - на 7,2%, EDV – на 5,4%; $p < 0,05$), що було відображено на клінічній картині хворих: зменшення больових відчуттів в нижніх кінцівках, збільшенні дистанції безбольової ходьби. Щодо підгрупи ГАС-П, то ні достовірних змін гемодинаміки, ні значного зменшення симптомів у даної підгрупи не було виявлено.

При первинному обстеженні хворих групи ГАС, було зафіксовано достовірні зміни показників гемодинаміки, порівняно з КГр (див. табл. 3.2.1). Особливо значимі ці зміни були в АТР, тому що у всіх пацієнтів даної групи додатково до всіх симптомів був синдром переміжної кульгавості. До проведеного лікування пацієнти даної групи скаржились на болі в нижніх кінцівках, відчуття оніміння, парестезії, неможливість ходьби без відпочинку. Після 12-тижневого лікування Ц, пацієнти підгрупи ГАС-Ц, зазначили зменшення больових відчуттів в нижніх кінцівках, вони могли проходити більшу дистанцію ходьби без відпочинку, парестезії та оніміння їх майже не турбували. Щодо підгрупи ГАС-П, то значних змін в клінічній картині хворі не відмітили. Після проведеного лікування, у них залишились скарги на болі в нижніх кінцівках, періодично відчуття парестезій, необхідність робити зупинки для відпочинку під час ходьби. Зміни клінічної симптоматики обох підгруп асоціювались зі змінами гемодинаміки в АТР (табл. 6.2.4).

Таблиця 6.2.4. Дослідження гемодинаміки в arteria tibialis posterior (АТР) у пацієнтів групи ГАС до та після лікування

| Показники | ГАС-Ц (n=28) | | ГАС-П (n=28) | |
|------------|----------------------|--------------------|----------------------|-------------------|
| | До лікування | Після лікування | До лікування | Після лікування |
| FV, мл/хв. | 3,6 (2,9; 4,2) | 5,3 (3,8; 6,4)*** | 3,8 (2,8; 4,3) | 4,0 (3,5; 4,6) |
| PSV, см/с | 88,1 (72,5; 92,4) | 76,2 (65,8; 82,3)* | 87,9 (73,4; 93,6) | 85,7 (72,6; 91,4) |
| MnV, см/с | 54,3 (37,8; 68,5) | 45,1 (31,7; 52,4)* | 54,2 (38,1; 67,8) | 52,8 (39,6; 61,8) |
| EDV, см/с | 23,6 (18,7; 28,4) | 21,5 (16,3; 26,4)* | 24,1 (18,6; 28,2) | 23,4 (18,1; 27,6) |
| RI, у.о. | 0,73 ± 0,04 | 0,72 ± 0,03 | 0,73 ± 0,04 | 0,73 ± 0,03 |
| PI, у.о. | 1,19 ± 0,06 | 1,21 ± 0,04 | 1,18 ± 0,05 | 1,18 ± 0,04 |
| KIM, мм | 1,31 (1,25; 1,37) | 1,31 (1,25; 1,37) | 1,31 (1,25; 1,37) | 1,31 (1,25; 1,37) |

Примітка. Відмінність показника між групами достовірна: *- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$; ***- $p < 0,001$. Дані в таблиці представлені у вигляді $M \pm SD$ або медіани (1 квартиль та 3 квартиль)

Під впливом лікування, показники гемодинаміки покращились, головним чином, в підгрупі ГАС-Ц, щодо підгрупи ГАС-П, то зміни були не достовірні. Показник об'ємного кровотоку, під впливом Ц, достовірно підвищився в підгрупі ГАС-Ц на 47,2% ($p < 0,001$). В підгрупі ГАС-П, FV мав тенденцію до підвищення, (на 5,3%; $p > 0,05$). Швидкісні показники кровотоку достовірно зменшились після лікування Ц. Так, в підгрупі ГАС-Ц, показник PSV зменшився на 13,5% ($p < 0,05$), MnV – на 16,9% ($p < 0,05$), а EDV – на 8,9% ($p < 0,05$). Щодо змін швидкісних показників в підгрупі ГАС-П після лікування, то вони достовірно не змінились ($p > 0,05$). Статистично значущих змін RI та PI під впливом лікування в підгрупах ГАС-Ц та ГАС-П не було виявлено ($p > 0,05$). Товщина KIM не змінилась після проведеного лікування, що може бути спричиненим нетривалим прийомом препарату. Отримані нами дані, підтверджуються даними багатьох клінічних досліджень, де зазначається роль Ц, як препарату першого вибору у зменшенні

симптомів переміжної кульгавості та збільшення дистанції ходьби [87, 97, 192, 212].

Таким чином, вплив Ц на АТР має позитивний ефект, що проявляється в зменшенні клінічної симптоматики (зменшення больових відчуттів в нижніх кінцівках, можливість проходити більшу дистанцію ходьби без відпочинку, відчуття оніміння та парестезій майже не турбували) та покращенні гемодинамічних показників - підвищенні об'ємного кровотоку (на 47,2%; $p < 0,001$), зменшенні швидкісних показників (PSV на 13,5%, MnV – на 16,9%, EDV – на 8,9%; $p < 0,05$).

Показник об'ємного кровотоку – це гемодинамічний показник, який відображає адекватність кровопостачання відповідних органів та систем. Зміни FV є важливим критерієм для оцінки ступеня тяжкості захворювання. Тому нами було проведено аналіз змін FV у вигляді відсоткового співвідношення показників об'ємного кровотоку у пацієнтів групи ГАС, до та після лікування, порівняно з показниками FV у практично здорових осіб (КГр). (рис. 6.2.1., 6.2.2.)

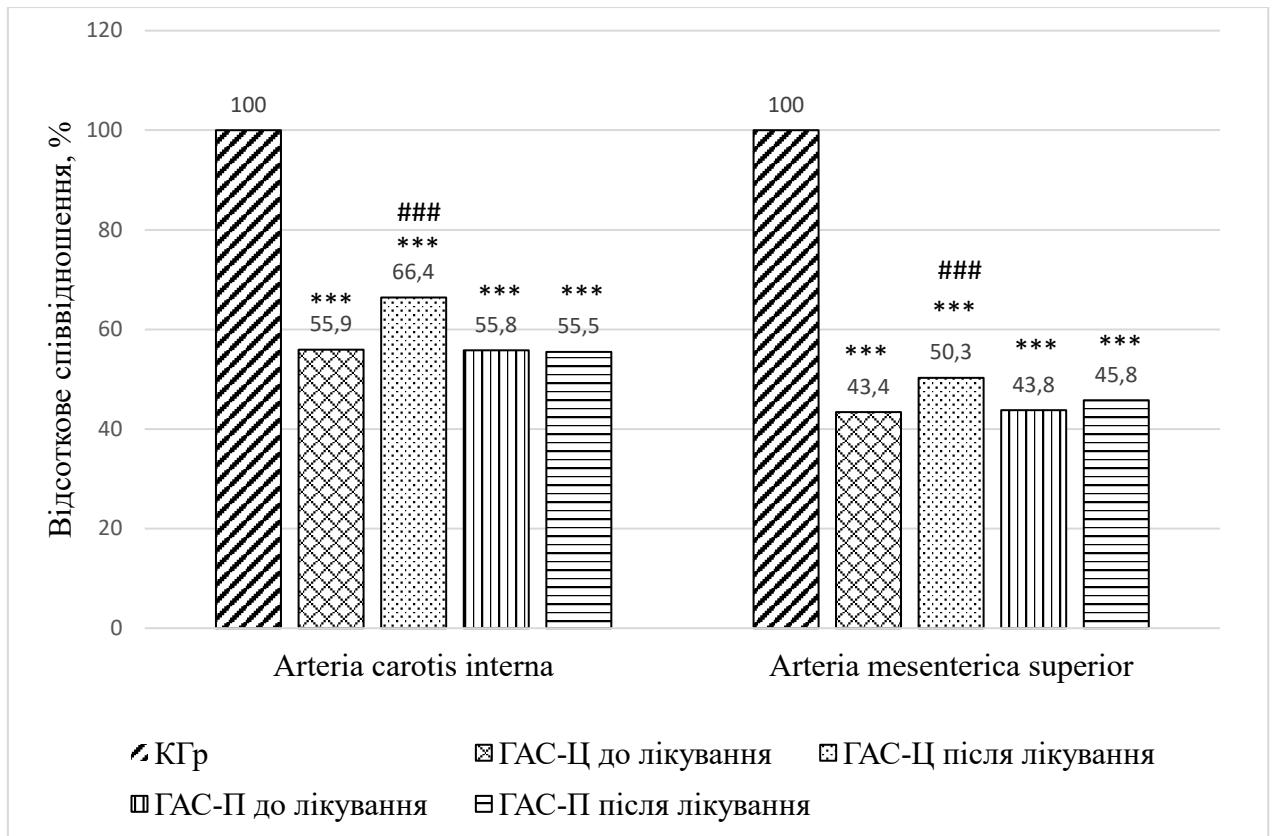


Рисунок 6.2.1. Відсоткове співвідношення показників об'ємного кровотоку (FV) пацієнтів групи ГАС в АСІ та АМС до та після лікування порівняно з практично здоровими особами (КГр).

Примітка. Відмінність показника між групами при порівнянні з КГр достовірна: *- $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$. Відмінність показника між групами при порівнянні ГАС до та після лікування достовірна: # - $p < 0,05$; ## - $p < 0,01$; ### - $p < 0,001$.

Показники об'ємного кровотоку у пацієнтів КГр було прийнято за 100%. Так, з рис. 6.2.1. можна побачити достовірну відмінність показника FV у двох судинних басейнах: каротидному (АСІ) та мезентеріальному (АМС), порівняно з КГр.

При дослідженні змін FV в каротидному басейні звертає на себе увагу достовірно нижчі показники FV в АСІ в підгрупах ГАС-Ц та ГАС-П до лікування, порівняно з КГр: на 44,1% ($p < 0,001$) та на 44,2% ($p < 0,001$), відповідно. Якщо порівнювати показники FV в підгрупах ГАС-Ц та ГАС-П після лікування, порівняно з КГр, то відмінність також буде достовірною. Показник FV в АСІ в підгрупі ГАС-Ц після лікування був нижче, ніж в КГр (на 33,6%; $p < 0,001$). А відмінності між показниками FV в підгрупі ГАС-П після лікування, порівняно з КГр, майже не відрізнялась від такої ж до лікування. В підгрупі ГАС-П після лікування показник FV був достовірно нижче, ніж в КГр (на 44,5%; $p < 0,001$). При порівнянні ефективності лікування можна побачити, що зміни показника FV в АСІ достовірно відрізняються в підгрупі ГАС-Ц до та після лікування. Так, відсоткове співвідношення показника об'ємного кровотоку в підгрупі ГАС-Ц після лікування було на 10,5% більше ($p < 0,001$), ніж до лікування в цій же підгрупі. Щодо підгрупи ГАС-П, до та після лікування, то зміни були не достовірні ($p > 0,05$).

Отже, при дослідженні змін FV в АСІ у двох підгрупах пацієнтів, було виявлено достовірну відмінність показника FV в КГр та підгрупах хворих групи ГАС, як до так і після лікування. Проте, після проведеного лікування достовірну відмінність в показниках об'ємного кровотоку, тобто покращення кровопостачання можна було спостерігати лише в підгрупі ГАС-Ц.

При обстеженні мезентеріальних судин, а саме змін показника об'ємного кровотоку в AMS, було наочно продемонстровано достовірну відмінність показника FV між КГр та підгрупами ГАС до та після лікування (див. рис. 6.2.1.). В AMS показник FV в підгрупі ГАС-Ц до лікування був на 56,6% ($p < 0,001$) менше, порівняно з КГр. Після лікування Ц, ця відмінність, порівняно з КГр дещо зменшилась. Показник FV у відсотковому співвідношенні в підгрупі ГАС-Ц після лікування був на 49,7% ($p < 0,001$) нижче, ніж в КГр. Щодо підгрупи ГАС-П, то відмінність з КГр майже не змінилась після проведеного лікування. Відсоткове співвідношення показника FV в підгрупі ГАС-П до лікування було на 56,2% ($p < 0,001$) менше, ніж в КГр, а після лікування – на 54,2% ($p < 0,001$). При

порівнянні змін показника FV в підгрупах ГАС-Ц та ГАС-П до та після лікування, то достовірні зміни були зафіксовані в підгрупі ГАС-Ц. Так, після проведеного лікування Ц, показник FV (у відсотковому співвідношенні) в підгрупі ГАС-Ц після лікування був на 6,9% ($p < 0,001$) вище, ніж в даній підгрупі до лікування. В підгрупі ГАС-П, зміни показника FV після лікування були не достовірні ($p > 0,05$), порівняно з даними до лікування.

Таким чином, при аналізі змін відсоткового співвідношення FV в AMS можна побачити достовірну відмінність даного показника з КГр, порівняно з підгрупами хворих ГАС до та після лікування. А ефективність проведеного лікування була виявлена лише в підгрупі ГАС-Ц, що відобразилась на достовірних змінах показника об'ємного кровотоку після лікування Ц.

Графічне відображення змін показника об'ємного кровотоку в артеріях нижніх кінцівок у вигляді відсоткового співвідношення представлено на рисунку 6.2.2. Показники об'ємного кровотоку у пацієнтів КГр було також прийнято за 100%.

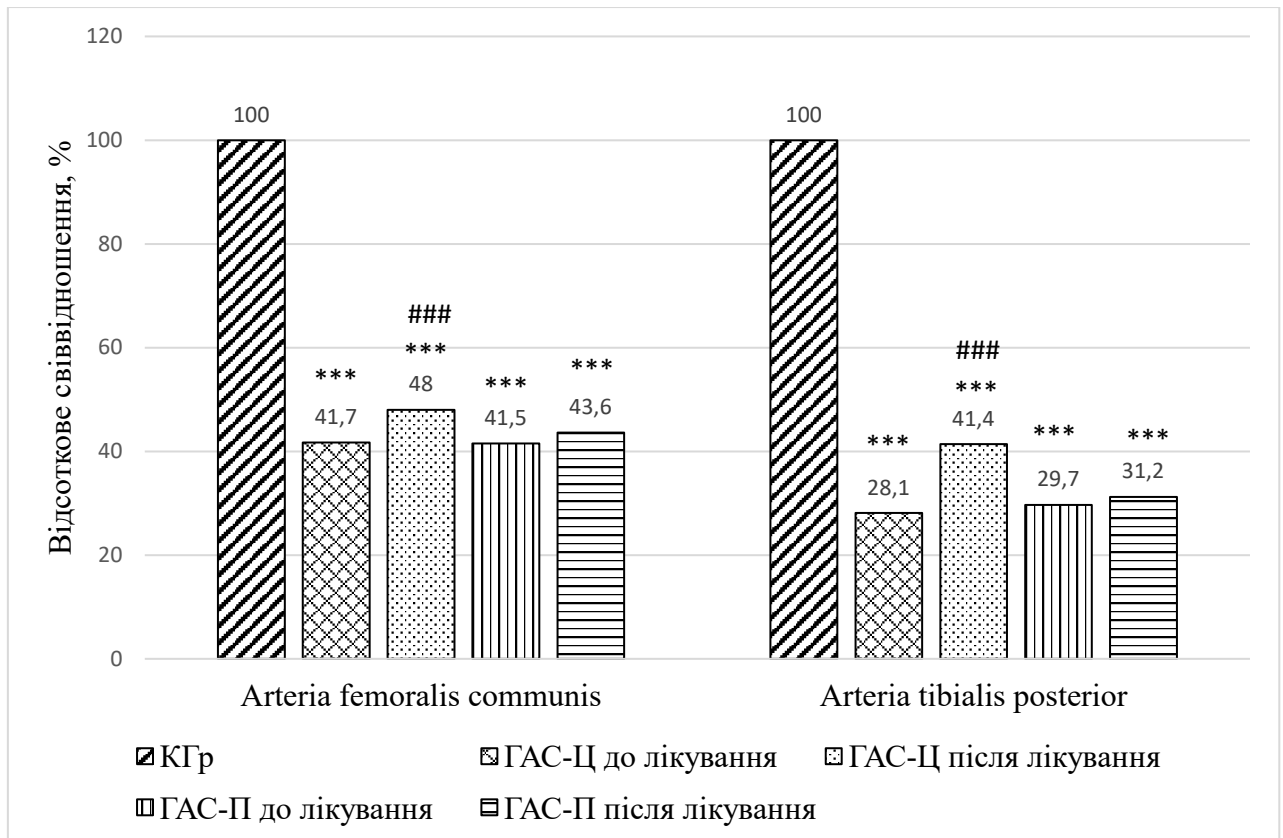


Рисунок 6.2.2. Відсоткове співвідношення показників об'ємного кровотоку в судинах нижніх кінцівок пацієнтів групи ГАС до та після лікування та у практично здорових осіб (КГр)

Примітка. Відмінність показника між групами при порівнянні з КГр достовірна: *- $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$. Відмінність показника між групами при порівнянні ГАС до та після лікування достовірна: # - $p < 0,05$; ## - $p < 0,01$; ### - $p < 0,001$.

Недостатнє кровопостачання артерій нижніх кінцівок відображається у зниженні показників об'ємного кровотоку в даних артеріях. При обстеженні АФС показники об'ємного кровотоку в підгрупах ГАС були достовірно ($p < 0,001$) нижчі, ніж в КГр. В підгрупі ГАС-Ц до лікування показник FV був на 58,3% ($p < 0,001$) нижче, ніж в КГр, а в підгрупі ГАС-П – на 58,5 % ($p < 0,001$), порівняно з КГр. Після лікування, співвідношення підгруп ГАС до КГр дещо змінилось.

Проте, ці зміни були зафіксовані лише в підгрупі ГАС-Ц. Так, показник FV в підгрупі ГАС-Ц після лікування, був на 52,0 % ($p < 0,001$) менше, порівняно з КГр. А в підгрупі ГАС-П після лікування відсоткове співвідношення до КГр майже не змінилось, FV в підгрупі ГАС-П після лікування був на 56,4 % ($p < 0,001$) нижче, ніж в КГр. Якщо порівнювати ефективність лікування, у вигляді зміни відсоткового співвідношення показника FV до та після лікування в підгрупах ГАС, то достовірні зміни були лише в підгрупі ГАС-Ц. Так, в підгрупі ГАС-Ц, показник об'ємного кровотоку після проведеного лікування збільшився на 6,3% ($p < 0,001$), порівняно з ГАС-Ц до лікування. В підгрупі ГАС-П, при порівнянні об'ємного кровотоку до та після лікування, статистично значущих змін не було виявлено ($p > 0,05$).

Отже, при обстеженні AFC було виявлено гемодинамічно значимі зміни показника FV в підгрупах ГАС до та після лікування, порівняно з КГр. При аналізі змін показника об'ємного кровотоку до та після лікування в підгрупах ГАС, було зафіксовано достовірне покращення гемодинаміки лише в підгрупі ГАС-Ц.

У пацієнтів з синдромом переміжної кульгавості особливо важливе значення має дослідження АТР. Як видно з рис. 6.2.2, показник об'ємного кровотоку значно відрізняється в КГр від пацієнтів групи ГАС як до, так і після лікування. Достовірна відмінність цього показника асоціюється зі зниженням кровопостачання нижніх кінцівок уражених атеросклеротичним процесом у хворих групи ГАС. Так, показник FV в підгрупі ГАС-Ц до лікування на 71,9% ($p < 0,001$) нижче, ніж в КГр, а в підгрупі ГАС-П до лікування – на 70,3% ($p < 0,001$) нижче, порівняно з КГр. Після проведеного лікування ці дані дещо змінилися. В підгрупі ГАС-Ц після лікування показник FV був на 58,6% ($p < 0,001$) нижче, порівняно з КГр. В підгрупі ГАС-П після лікування показник FV був майже таким, як і до лікування, і становив на 68,8% ($p < 0,001$) менше, ніж в КГр. При порівнянні підгруп ГАС до та після лікування, достовірні зміни були лише в підгрупі ГАС-Ц. Показник FV в підгрупі ГАС-Ц після лікування був на 13,3% ($p < 0,001$) вище, ніж до лікування. А в підгрупі ГАС-П, достовірних змін після

лікування не було зафіксовано ($p > 0,05$), порівняно з даними до лікування цієї підгрупи.

Отже, зміни показника об'ємного кровотоку були значно нижчими у пацієнтів групи ГАС обох підгруп, порівняно з практично здоровими особами (КГр), що відображалось симптом переміжної кульгавості у хворих групи ГАС. Після проведеного лікування, достовірні зміни у вигляді покращення кровопостачання нижніх кінцівок та підвищення об'ємного кровотоку було виявлено в підгрупі ГАС-Ц.

Таким чином, при аналізі змін показників центральної та периферичної гемодинаміки у пацієнтів групи ГАС під впливом лікування, ми виявили, що при додаванні до комплексної терапії Ц в дозі 200 мг на добу у хворих на ГАС з ураженням чотирьох судинних басейнів, спостерігається покращення показників центральної гемодинаміки, в першу чергу за рахунок збільшення скоротливої та насосної функції лівого шлуночка. Отримані нами дані свідчать, що прийом Ц сприяє збільшенню ФВ на 4,9% ($p < 0,05$), V_{cf} – на 4,7% ($p < 0,05$). Позитивний фармакотерапевтичний ефект Ц проявився також у хронотропній дії - збільшення ЧСС на 7,4% ($p < 0,05$). Загалом позитивна дія Ц на центральну гемодинаміку проявилась відносно незначним приростом інотропної та хронотропної функції міокарда, а в результаті головний інтегральний показник центральної гемодинаміки – ХОК - збільшився на 14,9% ($p < 0,01$). Певною мірою цьому сприяв вазодилатативний ефект Ц, про що свідчить зменшення ЗПСО на 6,5% ($p < 0,05$).

Динаміка КПП в результаті проведеного лікування, як в підгрупі ГАС-Ц, так і в підгрупі ГАС-П були не достовірними і мало значимими, що може вказувати на нетривалий прийом препарату.

При повторному обстеженні показників периферичної гемодинаміки у пацієнтів групи ГАС після проведеного лікування було виявлено достовірне ($p < 0,001$) збільшення показників об'ємного кровотоку у всіх досліджуваних артеріях пацієнтів підгрупи ГАС-Ц, а зміни в підгрупі ГАС-П були не достовірні.

При повторному обстеженні каротидного басейну у підгрупі ГАС-Ц було виявлено покращення показників гемодинаміки: збільшення об'ємного кровотоку (на 18,7%; $p < 0,001$) та зменшення швидкісних показників (PSV - на 12,1%, MnV - на 21,9%, а EDV - на 7,6%; $p < 0,05$), що клінічно підтверджувалось зменшенням симптомів, зокрема, пацієнти зазначали зменшення головних болей, поліпшення пам'яті та настрою, проте суттєвих змін тону м'язів та патологічних рефлексів не спостерігалось. У пацієнтів підгрупи ГАС-П зміни гемодинамічних показників в АСІ були статистично не значимі, порушення моторної, тактильної та больової чутливості залишались без змін, поліпшення пам'яті та настрою не спостерігали.

При обстеженні AMS після проведеного лікування в підгрупі ГАС-Ц, під впливом додавання до базисної терапії Ц, було зафіксовано достовірне покращення показників гемодинаміки: підвищення об'ємного кровотоку (на 16,1%; $p < 0,001$) та зниження швидкісних показників кровотоку (PSV зменшилось на 22,2%; $p < 0,01$, MnV – на 27,8%; $p < 0,01$, а EDV – на 11,2%; $p < 0,05$), пацієнти при цьому зазначали зменшення постпрандіальних болей та збереження апетиту. В підгрупі ГАС-П після проведеного лікування, достовірних змін гемодинаміки не було виявлено та постпрандіальні болі деколи турбували пацієнтів.

Після проведеного лікування, обстеження пацієнтів підгрупи ГАС-Ц показало достовірне покращення також показників гемодинаміки в AFC (збільшення FV на 15,2%; $p < 0,001$, зниження PSV на 6,0%, MnV - на 7,2%, EDV – на 5,4%; $p < 0,05$), клінічно це проявлялось у зменшенні больових відчуттів в нижніх кінцівках, збільшенні дистанції безбольової ходьби. Щодо підгрупи ГАС-П, то ні достовірних змін гемодинаміки, ні значного зменшення симптомів у даної підгрупи не було виявлено.

Вплив Ц на АТР мало також позитивний ефект, що проявилось в клінічній симптоматиці: зменшення больових відчуттів в нижніх кінцівках, можливість проходити більшу дистанцію ходьби без відпочинку, відчуття оніміння та парестезій майже не турбували, що підтвердилось даними гемодинамічних

показників: підвищенні об'ємного кровотоку (на 47,2%; $p < 0,001$), зменшенні швидкісних показників (PSV на 13,5%, MnV – на 16,9%, EDV – на 8,9%; $p < 0,05$). А в підгрупі ГАС-П достовірних змін гемодинаміки не було виявлено, болі в нижніх кінцівках турбували пацієнтів, вони потребували більше часу на відпочинок при ходьбі.

За результатами порівняльного аналізу змін об'ємного кровотоку у пацієнтів групи ГАС, до та після лікування, порівняно з показниками FV у КГр. Наочно продемонстровано достовірно нижчі показники об'ємного кровотоку у всіх чотирьох судинних басейнах пацієнтів групи ГАС, порівняно з КГр. Найбільш значима відмінність була зафіксована в АТР – в зв'язку з тим, що у всіх пацієнтів був наявний синдром переміжної кульгавості. Після проведеного лікування показник FV не досяг рівня КГр, проте був достовірно вище, ніж до лікування. Але ці зміни стосувались лише підгрупи ГАС-Ц. Нетривалий прийом препаратів, протягом 12 тижнів, не зміг повністю відновити кровоток, але достовірне покращення гемодинаміки були зафіксовані у всіх судинних басейнах. Щодо використання лише базисної терапії, то в підгрупі ГАС-П, не було зафіксовано достовірних змін гемодинамічних показників після проведеного лікування.

Основні наукові публікації, в яких представлені результати розділу 6:

1. Моцак Т.М. «ОСОБЛИВОСТІ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ НА ФОНІ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗУ ПІД ВПЛИВОМ ЦИЛОСТАЗОЛУ», *Український науково-медичний молодіжний журнал*, вип. 119, вип. 4, Грудень 2020, с.56-65 (Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, сформульовані висновки, підготовлено статтю до друку).

2. Моцак Т., Лизогуб В., Купчинська О., і Бугайцев О. «РІВЕНЬ СЕРОТОНІНУ У ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ ТА

ЙОГО ДИНАМІКА ПІД ВПЛИВОМ ЦИЛОСТАЗОЛУ». *Український науково-медичний молодіжний журнал*, вип. 116, вип. 2, Липень 2020, с. 44-57, doi:10.32345/USMYJ.2(116).2020.44-57. (Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено статтю до друку).

3. Lizogub V. G., Kupchynska O. G., Motsak T. M., Bugaytsev O. O “THE EFFECTIVENESS OF CILOSTAZOL IN PATIENTS WITH GENERALIZED ATHEROSCLEROSIS”. *World Science*, Vol. 2, no. 6(58), June 2020, pp. 20-26, doi:10.31435/rsglobal_ws/30062020/7108. (Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено статтю до друку).

4. Motsak Tetiana, Bugaytsev Oleksandr «THE INFLUENCE OF CILOSTAZOL ON CEREBRAL AND PERIPHERAL HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH GENERALIZED ATHEROSCLEROSIS» 57th Polish and 15th International Conference Juvenes Pro Medicina 2019-Abstract book - Juvenes Pro Medicina 2019 - 24- 25th May 2019, Łódź, Poland – p.303 (Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, сформульовані висновки підготовлено матеріал до друку).

5. Motsak T., Lizogub V., and Bugaytsev O. «THE FEATURES OF HEMODYNAMIC AND HUMORAL CHANGES IN PATIENTS WITH GENERALIZED ATHEROSCLEROSIS UNDER THE INFLUENCE OF CILOSTAZOL», 88th EAS Virtual Congress, - Geneve, Switzerland -04-07 October 2020//Atherosclerosis. – 2020. – Т. 315. – С. e245. (Автором зібрано матеріал, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, сформульовані висновки, підготовлено матеріал до друку).

РОЗДІЛ 7

КОМПЛЕКСНА ОЦІНКА СТАНУ ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ
АТЕРОСКЛЕРОЗ ПІД ВПЛИВОМ ЛІКУВАННЯ7.1. Аналіз змін рівня серотоніну в плазмі та сироватці крові під впливом
проведеного лікування

Після проведеного лікування групи ГАС протягом 12 тижнів із застосуванням додатково Ц (підгрупа ГАС-Ц), або лише базисна терапія (підгрупа ГАС-П), були виявлені зміни в рівнях 5-НТ в плазмі та сироватці крові. Достовірні зміни стосувались лише підгрупи ГАС-Ц, в підгрупі ГАС-П – змін були статистично не значимими (табл. 7.1.1)

Таблиця 7.1.1. Зміни рівнів серотоніну в плазмі та сироватці крові у пацієнтів групи ГАС до та після лікування

| Показники | ГАС-Ц (n=28) | | ГАС-П (n=28) | |
|---|-----------------|--------------------|-----------------|-----------------|
| | До лікування | Після лікування | До лікування | Після лікування |
| Рівень серотоніну в плазмі крові, мкг/мл | 14,32 ± 1,18 | 5,54 ± 0,31*** ### | 14,36 ± 1,28 | 14,34 ± 1,12 |
| Рівень серотоніну в сироватці крові, у.о. | 1,93 ± 0,28 | 1,17 ± 0,05** ## | 1,93 ± 0,32 | 1,92 ± 0,28 |

Примітка: Відмінність показника між групами хворих достовірні: *- p<0,05; **- p<0,01; ***- p<0,001. Відмінність показника між групами ГАС-Ц та ГАС-П після лікування достовірні: #- p<0,05; ##- p<0,01; ###- p<0,001. Дані в таблиці представлені у вигляді M±SD

В підгрупі ГАС-Ц, під впливом лікування з додаванням Ц, було зафіксовано достовірне зниження рівня 5-НТ в плазмі крові на 61,3% ($p < 0,001$), рівень 5-НТ в сироватці крові також знизився на 39,4% ($p < 0,01$) після лікування. Що ж до підгрупи ГАС-П, то змін рівнів 5-НТ як в плазмі, так і в сироватці крові не було виявлено під впливом застосування лише базисної терапії.

При порівнянні рівнів серотоніну після лікування між ГАС-Ц та ГАС-П були виявлені достовірні відмінності. Після лікування рівень 5-НТ в плазмі крові статистично відрізнявся ($p = 0,0001$), різниця середніх складає 8,8 мкг/мл (95% ДІ 6,470 – 11,129). Після лікування рівень 5-НТ в сироватці крові статистично відрізнявся ($p = 0,0109$), різниця середніх складає 0,75 у.о. (95% ДІ 0,1798 – 1,3202).

Отже, під впливом Ц було виявлено достовірне зниження рівнів 5-НТ як в плазмі (на 61,3%; $p < 0,001$), так і в сироватці крові (на 39,4%; $p < 0,01$), порівняно з даними до лікування. Враховуючи те, що надвисокі рівні серотоніну, які спостерігаються у хворих з атеросклеротично зміненими артеріями м'язево-еластичного типу можуть негативно впливати на ССС, викликаючи неконтрольовану гіпотензію та брадикардію. Можна вважати, що значне зниження рівня серотоніну як в плазмі, так і в сироватці крові є одним із важливих факторів збільшення об'ємного кровотоку в ішемізованих органах та поліпшення їх функціональної активності.

Зміни рівнів серотоніну, порівняно з КГр та під впливом лікування було наочно продемонстровано на рис.7.1.1. у вигляді відсоткового співвідношення. Рівні 5-НТ в КГр були прийняті за 100%.

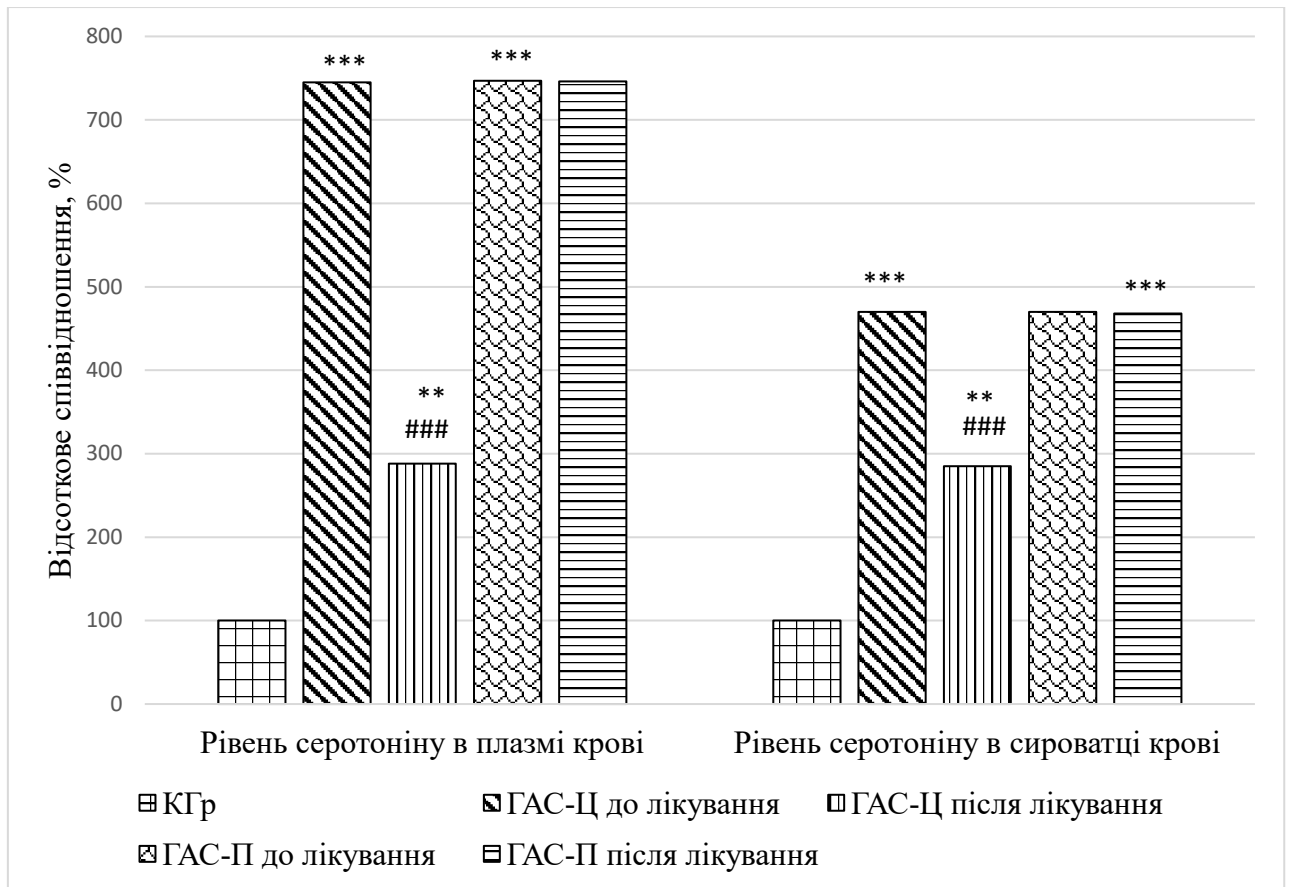


Рис. 7.1.1. Відсоткове співвідношення змін рівня серотоніну в плазмі та сироватці крові, порівняно з КГр та під впливом лікування

Примітка. Відмінність показника між групами хворих відносно КГр достовірна: *- $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$. Відмінність показника між групами хворих до та після лікування достовірна: #- $p < 0,05$; ## - $p < 0,01$; ### - $p < 0,001$.

Як видно з рис 7.1.1., у пацієнтів групи ГАС, як в підгрупі ГАС-Ц так і в підгрупі ГАС-П, до лікування рівень 5-НТ був в 7,5 разів вище ($p < 0,001$), порівняно з КГр. Після проведеного лікування, зміни були лише в підгрупі ГАС-Ц. Після лікування рівень 5-НТ в плазмі крові даній підгрупі знизився на 61,3% ($p < 0,001$), порівняно з рівнем 5-НТ до лікування. Проте, рівень 5-НТ в плазмі крові в підгрупі ГАС-Ц після лікування був в 2,9 разів вище ($p < 0,01$), ніж в КГр. Змін в підгрупі ГАС-П під впливом лікування не було виявлено.

Рівень 5-НТ в сироватці крові був також вище в підгрупах ГАС-Ц та ГАС-П до лікування, порівняно з КГр (в 4,7 рази; $p < 0,001$). Якщо порівнювати зміни рівнів 5-НТ в сироватці крові після лікування, то вони були зафіксовані в підгрупі ГАС-Ц. Так, рівень 5-НТ в сироватці крові в підгрупі ГАС-Ц після лікування знизився на 39,4% ($p < 0,001$), порівняно з даними до лікування Ц. Проте, рівень 5-НТ в сироватці крові після лікування, порівняно з КГр був достатньо високим. В підгрупі ГАС-Ц після лікування рівень 5-НТ в сироватці крові був в 2,8 разів вище ($p < 0,001$), ніж в КГр. В підгрупі ГАС-П після проведеного базисного лікування, змін рівня 5-НТ в сироватці крові, порівняно з такими даними до лікування, не було виявлено.

Таким чином, при порівнянні рівнів серотоніну, як в плазмі, так і в сироватці крові, ми спостерігали достовірно ($p < 0,001$) вищі показники в групі ГАС до лікування (в плазмі – в 7,5 разів, а в сироватці – в 4,7 рази; $p < 0,001$), порівняно з практично здоровими особами. Після проведеного лікування з додаванням до базисної терапії Ц, було виявлено достовірне зниження всіх показників, проте, вони залишались достатньо високими, порівняно з КГр: після лікування рівень 5-НТ в плазмі крові був в 2,9 разів вище ($p < 0,01$), а в сироватці - в 2,8 разів вище ($p < 0,001$), ніж в КГр. Це можна пояснити нетривалим прийомом препарату, протягом 12 тижнів, та необхідністю проведення подальших досліджень.

7.2. Зміни показників дистанції ходьби у пацієнтів на генералізований атеросклерозом під впливом цилостазолу

Всі пацієнти групи ГАС були з синдромом переміжної кульгавості, тому визначення дистанції ходьби було неабияк важливо у даної категорії пацієнтів. За допомогою тредміл-тесту було виявлено збільшення ББДХ та МДХ у пацієнтів групи ГАС, під впливом додавання Ц до базисної терапії (табл. 7.2.1)

Таблиця 7.2.1. Зміни ББДХ та МДХ у пацієнтів групи ГАС під впливом лікування

| Показники | ГАС-Ц (n=28) | | ГАС-П (n=28) | |
|-----------|-----------------|---------------------|-----------------|-----------------|
| | До лікування | Після лікування | До лікування | Після лікування |
| ББДХ, м | 172,4 ± 16,5 | 254,2 ± 18,6 *** ## | 173,1 ± 15,6 | 181,3 ± 17,9 |
| МДХ, м | 393,2 ± 43,7 | 564,3 ± 32,6***### | 392,6 ± 38,4 | 396,5 ± 23,9 |

Примітка. Відмінність показника між групами хворих до та після лікування достовірна: *- $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$. Відмінність показника між групами ГАС-Ц та ГАС-П після лікування достовірна: #- $p < 0,05$; ## - $p < 0,01$; ### - $p < 0,001$. Дані в таблиці представлені у вигляді $M \pm SD$

Після проведеного лікування з додавання Ц протягом 12 тижнів пацієнти підгрупи ГАС-Ц почали відзначати зменшення больових відчуттів в нижніх кінцівках під час ходьби, зменшились відчуття парестезій, оніміння нижніх кінцівок, вони почали менше часу витратити на відпочинок під час ходьби. Ці суб'єктивні дані відобразились на збільшенні ББДХ та МДХ (табл 7.2.1.). Так, в підгрупі ГАС-Ц, після проведеного лікування ББДХ збільшилась на 47,4% ($p < 0,001$), а МДХ – на 43,5% ($p < 0,001$), порівняно з даними до лікування. Отримані нами дані підтверджуються літературними джерелами [7, 65, 87, 97, 212], згідно яких Ц позитивно впливає на збільшення дистанції ходьби.

Пацієнти підгрупи ГАС-П, суб'єктивно не відчули покращення. Їх турбували болі в нижніх кінцівках, періодичні відчуття парестезій та оніміння, ниючі болі в литкових м'язах залишились. В підгрупі ГАС-П після проведеного лікування дистанція ходьби, як ББДХ так і МДХ, статистично не змінилась ($p > 0,05$), порівняно з даними до лікування.

При порівнянні параметрів дистанції ходьби між ГАС-Ц та ГАС-П після лікування виявлено достовірні відмінності. Після лікування ББДХ статистично ($p=0,0066$) відрізняється між ГАС-Ц та ГАС-П, різниця середніх складає 72,9м (95% ДІ 21,146–124,654). Після лікування МДХ статистично ($p=0,0001$) відрізняється між ГАС-Ц та ГАС-П, різниця середніх складає 167,8м (95% ДІ 86,758 – 248,842).

Отже, покращення самопочуття хворих підгрупи ГАС-Ц, яке проявлялось у зменшенні больових відчуттів в нижніх кінцівках під час фізичного навантаження, зменшення парестезій та зникнення оніміння нижніх кінцівок, проявлялось також у збільшенні дистанції ходьби, як ББДХ (на 47,4%; $p<0,001$), так і МДХ (на 43,5%; $p<0,001$). У пацієнтів підгрупи ГАС-П, зміни після лікування були не достовірні.

7.3. Кореляційні зв'язки між рівнем серотоніну та дистанцією ходьби під впливом лікування цилостазолом

Для більш детальної оцінки впливу змін рівня серотоніну на зменшення симптомів переміжної кульгавості, у підгрупі ГАС-Ц було проведено кореляційний аналіз між дистанцією ходьби та рівнями серотоніну в плазмі та сироватці крові після лікування з додаванням Ц (табл. 7.3.1.).

Таблиця 7.3.1. Кореляційний аналіз між показникам дистанції ходьби та рівнями серотоніну в плазмі та сироватці крові у пацієнтів підгрупи ГАС-Ц після проведеного лікування

| | Рівень серотоніну в плазмі крові, мкг/мл | Рівень серотоніну в сироватці крові, у.о. |
|---------|--|---|
| ББДХ, м | $r= - 0,810; p<0,05$ | $r= - 0,760; p<0,05$ |
| МДХ, м | $r= - 0,738; p<0,05$ | $r= - 0,827; p<0,05$ |

При проведенні кореляційного аналізу між дистанцією ходьби у пацієнтів підгрупи ГАС-Ц після лікування та рівнями серотоніну було виявлено зворотні кореляційні зв'язки. Сильні кореляційні зворотні зв'язки були виявлені між ББДХ та рівнями 5-НТ в плазмі ($r=-0,810$; $p<0,05$), та в сироватці крові ($r=-0,760$; $p<0,05$). Сильній кореляційні зворотні зв'язки були виявлені між МДХ та рівнем 5-НТ в плазмі крові ($r=-0,738$; $p<0,05$) та в сироватці крові ($r=-0,827$; $p<0,05$).

Таким чином, при проведенні кореляційного аналізу між дистанцією ходьби та рівнями 5-НТ в плазмі та сироватці крові, виявлено сильні зворотні кореляційні зв'язки. Ці дані підтверджують покращення загального стану пацієнтів, зменшення симптомів переміжної кульгавості, тобто при зменшенні рівня серотоніну, збільшується дистанція ходьби.

7.4. Зміни показників ліпідограми у пацієнтів на генералізований атеросклероз під впливом цилостазолу

Зміни показників ліпідограми характеризують прояви атеросклеротичного процесу в стінці судини. Після проведеного лікування протягом 12 тижнів були виявлені достовірні зміни в підгрупі ГАС-Ц, які додатково до базисної терапії отримували Ц. Зміни в підгрупі ГАС-П були не достовірні (табл. 7.4.1).

Таблиця 7.4.1. Зміни рівнів ліпідограми в групі ГАС до та після лікування

| Показники | ГАС-Ц (n=28) | | ГАС-П (n=28) | |
|-------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | До лікування | Після лікування | До лікування | Після лікування |
| Загальний холестерин, ммоль/л | 6,23±0,08 | 6,11±0,02*### | 6,21±0,04 | 6,15±0,02 |
| Тригліцериди, ммоль/л | 2,16±0,04 | 1,84±0,03***### | 2,17±0,05 | 2,14±0,02 |
| ЛПВЩ, ммоль/л | 0,72±0,03 | 0,81±0,02***### | 0,71±0,05 | 0,74±0,03 |
| ЛПНЩ, ммоль/л | 5,97±0,05 | 5,89±0,04*## | 5,94±0,03 | 5,92±0,03 |

Примітка: Відмінність показника між групами хворих до та після лікування достовірна: *- p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001. Відмінність показника між групами ГАС-Ц та ГАС-П після лікування достовірна: #- p<0,05; ## - p<0,01; ### - p<0,001. Дані в таблиці представлені у вигляді M±SD

За даними нашого дослідження, в підгрупі ГАС-Ц, додаткове застосування Ц призвело до достовірного (p<0,001) підвищення рівня ЛПВЩ на 12,5%, та зниження рівня ТГ на 14,8% (p<0,001), порівняно з даними до лікування. Рівень ЗХ та ЛПНЩ зменшився також достовірно: на 1,9% (p<0,05) та на 1,3% (p<0,05), відповідно. Наші дані підтвержені багатьма клінічними дослідженнями [124, 180, 196]

В підгрупі ГАС-П показники ліпідограми дещо покращились, проте, статистично значущих змін, під впливом базисної терапії, порівняно з даними до лікування, не було виявлено (p>0,05).

При порівнянні показників ліпідограми після лікування між ГАС-П та ГАС-Ц були виявлені достовірні відмінності. Після лікування рівень ЗХ

статистично відрізнявся ($p < 0,0001$), різниця середніх складає 0,04 ммоль/л (95% ДІ 0,0293 – 0,0507). Після лікування рівень ТГ статистично відрізнявся ($p < 0,0001$), різниця середніх складає 0,3 ммоль/л (95% ДІ 0,2863 – 0,3137). Після лікування рівень ЛПВЩ статистично відрізнявся ($p < 0,0001$), різниця середніх складає 0,07 ммоль/л (95% ДІ 0,0563 – 0,0837). Після лікування рівень ЛПНЩ статистично відрізнявся ($p = 0,0025$), різниця середніх складає 0,03 ммоль/л (95% ДІ 0,0111 – 0,0489).

Отже, при аналізі показників ліпідограми після лікування, було виявлено достовірне зниження рівня ТГ (на 14,8%; $p < 0,001$), та підвищення рівня ЛПВЩ (на 12,5%; $p < 0,001$) у пацієнтів на ГАС, яким додатково було призначено Ц. У пацієнтів підгрупи ГАС-П, групи порівняння, на фоні базисної терапії було виявлено незначне покращення показників ліпідограми, проте ці зміни не були достовірні.

7.5. Аналіз динаміки епізодів ішемії міокарду у пацієнтів на генералізований атеросклероз під впливом цилостазолу

За даними 24-годинного моніторингу ЕКГ, кількість епізодів ішемії міокарда залишалась достатньо високою, не зважаючи на адекватне лікування. Необхідно зауважити, що виконання фізичних навантажень хворих на ГАС ускладнювала наявність атеросклеротичного ураження судин нижніх кінцівок. Клінічна картина хворих відповідала ішемічній хворобі серця – стабільній стенокардії напруги I-II ФК. Після проведеного лікування протягом 12 тижнів, ми спостерігали достовірне зниження кількості та тривалості епізодів ішемії міокарда під впливом Ц, клінічно це проявлялось зменшенням частоти нападів станокадії, щодо групи порівняння (ГАС-П), то достовірних змін не було виявлено (табл. 7.5.1.).

Таблиця 7.5.1. Динаміка змін епізодів ішемії міокарду за добу під впливом цилостазолу (ГАС-Ц) та підгрупи порівняння (ГАС-П) у пацієнтів групи ГАС (M±SD)

| Показники | ГАС-Ц (n=28) | | ГАС-П (n=28) | |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | До лікування | Після лікування | До лікування | Після лікування |
| кількість БЕІМ | 5,6±0,3 | 4,3±0,2** ## | 5,7±0,3 | 5,5 ±0,2 |
| кількість БЕІМ з депресією сегмента ST | 3,9 ±0,2 | 2,9±0,2** ## | 3,8±0,1 | 3,8 ±0,3 |
| кількість БЕІМ з елевацією сегмента ST | 1,7±0,2 | 1,4 ±0,3 | 1,9±0,2 | 1,7 ±0,1 |
| кількість ББЕІМ | 8,1±0,6 | 6,3 ±0,3** ## | 8,2±0,5 | 7,8 ±0,4 |
| Середня тривалість БЕІМ та ББЕІМ, хв. | 2,5±0,3 | 2,1 ±0,2* | 2,5±0,2 | 2,4 ±0,2 |

Примітка: Відмінність показника між групами хворих до та після лікування достовірна: *- p<0,05; **- p<0,01; ***- p<0,001. Відмінність показника між групами ГАС-Ц та ГАС-П після лікування достовірна: #- p<0,05; ##- p<0,01; ###- p<0,001.

Під впливом Ц кількість БЕІМ знизилась на 23,2% (p<0,01). Достовірне зниження кількості БЕІМ відбулось, як за рахунок епізодів ішемії з депресією сегмента ST, так і з елевацією сегмента ST. Кількість БЕІМ з депресією сегмента ST під впливом лікування Ц зменшилась на 25,6% (p<0,01), а з елевацією сегмента ST – на 17,6% (p=0,09). Слід зауважити, що до прийому Ц глибина депресії сегмента ST \geq 2мм була зафіксована у 35,7% (10/28) пацієнтів підгрупи ГАС-Ц, а після лікування – зменшилась до 21,4% (6/28) пацієнтів. Зменшення проявів ангінозних болей у хворих з вазоспастичною стенокардією, під впливом Ц, підтверджується літературними даними [206]. Під впливом додавання Ц до базисної терапії також було виявлено достовірне (p<0,01) зниження кількості ББЕІМ на 22,2%, що неабияк важливо, тому що дані пацієнти не мали скарг на болі за грудиною, а епізоди ішемії міокарда були виявлені за допомогою добового моніторингу ЕКГ. При цьому тривалість епізодів ішемії міокарда як

БЕІМ так і ББЕІМ зменшилась під впливом Ц на 16,0% ($p < 0,001$). Отримані нами дані співставні з даними літератури, де зазначається, що застосування Ц позитивно впливає на пацієнтів після перенесеного ІМ, шляхом підвищення вироблення оксиду азоту та зменшення зон ішемії [158].

В підгрупі ГАС-П на фоні базисної терапії, достовірних змін не було виявлено. Кількість БЕІМ мала тенденцію до зменшення, за рахунок зниження кількості БЕІМ з елевацією сегмента ST, але не достовірно ($p > 0,05$), а кількість БЕІМ з депресією сегмента ST – не змінилась після лікування. Статистично значущих змін в кількості ББЕІМ та середня тривалість епізодів ішемії міокарда після проведеного базисного лікування не було виявлено ($p > 0,05$).

При порівнянні показників холтерівського моніторування ЕКГ після лікування між ГАС-Ц та ГАС-П були виявлені достовірні відмінності. Після лікування кількість БЕІМ статистично відрізнялась ($p = 0,0001$), різниця середніх складає 1,2 (95% ДІ 1.093 - 1.307), як за рахунок зміни кількості БЕІМ з депресією сегмента ST, так і з елевацією сегмента ST. Після лікування кількість БЕІМ з депресією сегмента ST статистично відрізнялась ($p = 0,0001$), різниця середніх складає 0,9 (95% ДІ 0,763 – 1,037). Після лікування кількість БЕІМ з елевацією сегмента ST статистично відрізнялась ($p = 0,0001$), різниця середніх складає 0,3 (95% ДІ 0,180 – 0,420). Після лікування кількість ББЕІМ статистично відрізнялась ($p = 0,0023$), різниця середніх складає 1,6 (95% ДІ 0,598 – 2,602). Після лікування середня тривалість БЕІМ та ББЕІМ статистично не відрізнялась ($p = 0.4825$), різниця середніх складає 0,3 хв (95% ДІ 0,267 - 0,867).

Також, після проведеного лікування протягом 12 тижнів, були виявлені зміни в кількості екстрасистол, як ШЕ так і НШЕ, лише в підгрупі ГАС-Ц (табл. 7.5.2).

Таблиця 7.5.2. Аналіз кількості екстрасистол у хворих групи ГАС до та після лікування

| Показники | ГАС-Ц (n=28) | | ГАС-П (n=28) | |
|-------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | До лікування | Після лікування | До лікування | Після лікування |
| Кількість поодиноких ШЕ/добу | 325,9 ± 22,3 | 367,3 ± 17,4 | 326,4 ± 21,7 | 329,2 ± 19,2 |
| Кількість поодиноких НШЕ/добу | 548,4 ± 23,7 | 607,6 ± 19,1 | 546,7 ± 22,9 | 548,6 ± 18,7 |

Примітка: Відмінність показника між групами достовірна: *- p<0,05; **- p<0,01; ***- p<0,001.

Цилостазол має позитивний інотропний та хронотропний ефекти, збільшення сили та частоти серцевих скорочень, що проявляється збільшенням ЧСС та кількості екстрасистол. За результатами нашого дослідження, в підгрупі ГАС-Ц, під впливом Ц, кількість ШЕ та НШЕ мали тенденцію до збільшення, проте, не достовірно (p>0,05). Збільшення кількості ШЕ залишалось в межах допустимих значень (до 30 ШЕ за 1 годину), клас 1 за класифікацією Lown B. et Wolf M, що не загрожують життю людини [11, 14]. Виявлена кількість ШЕ та НШЕ після лікування не перевищувала допустимі вікові норми: ШЕ до 500/добу, НШЕ – до 1000/добу [30].

В підгрупі ГАС-П, на фоні базисної терапії, не відбулось змін в кількості екстрасистол як ШЕ, так і НШЕ. Реєструвалась така ж кількість екстрасистол в даній підгрупі як і до лікування.

Таким чином, за даними 24-годинного холтерівського моніторингу, після проведеного 12-тижневого лікування було зафіксовано достовірні зміни в підгрупі ГАС-Ц. Під впливом Ц спостерігали достовірне зниження кількості та тривалості епізодів ішемії міокарда (кількість БЕІМ знизилась на 23,2%, а ББЕІМ – на 22,2%; p<0,01%), що свідчить про покращення коронарного кровообігу у

пацієнтів групи ГАС. Щодо підгрупи ГАС-П, то достовірних змін під впливом лікування не було виявлено.

Згідно результатів проведення аналізу змін екстрасистол, за допомогою холтерівського моніторингу, ми виявили збільшення кількості екстрасистол в підгрупі ГАС-Ц, які додатково отримували до базисної терапії Ц. Збільшення кількості ШЕ та НШЕ під впливом лікування було статистично не значиме, та не виходило за межі, які могли б загрожувати життю людини. Змін частоти виникнення ШЕ та НШЕ в підгрупі ГАС-П не було виявлено.

7.6. Аналіз когнітивних функцій у пацієнтів на генералізований атеросклероз під впливом цилостазолу

Через 12 тижнів прийому Ц більшість пацієнтів підгрупи ГАС-Ц (89,3%, 25/28) відмітили зменшення частоти та інтенсивності епізодів головного болю та запаморочень, в тому числі позиційних, а також деяке поліпшення пам'яті та уваги. На поліпшення когнітивної функції пацієнтів підгрупи ГАС-Ц вказує й позитивна динаміка показників Монреальської шкали: збільшення кількості балів з $(20,4 \pm 0,9)$ до $(21,3 \pm 0,8)$ ($p=0,01$), переважно за рахунок кращого виконання завдань на пам'ять та увагу. Динаміки по шкалі МоСа в підгрупі ГАС-П на тлі базисної терапії не було виявлено.

Таким чином, в підгрупі ГАС-Ц було зафіксовано покращення когнітивних функцій, що проявлялось у вигляді поліпшення пам'яті та уваги за даними Монреальської шкали (збільшення балів МоСа з $20,4 \pm 0,9$ до $21,3 \pm 0,8$; $p=0,01$).

Таким чином, аналіз комплексної оцінки стану хворих на ГАС після проведеного лікування з додаванням Ц показав динаміку зниження рівня серотоніну та наближення його до нормальних величин, що супроводжувалось збільшенням об'ємного кровотоку в атеросклеротично вражених артеріях, зменшенням проявів ішемії міокарда, збільшенням дистанції безбольової ходьби та покращенні когнітивних функцій.

При порівнянні рівнів серотоніну в крові в групі ГАС до лікування, ми спостерігали достовірно вищі показники: в плазмі – в 7,5 разів; $p < 0,001$, а в сироватці – в 4,7 рази; $p < 0,001$, порівняно з практично здоровими особами. Після проведеного 12-тижневого лікування з додаванням до базисної терапії Ц в дозі 200 мг на добу, ми виявили достовірне зниження рівня серотоніну як в плазмі (на 61,3%; $p < 0,001$), так і в сироватці крові (на 39,4%; $p < 0,01$), порівняно з даними до лікування. Проте, вони залишались достатньо високими, порівняно з КГр: після лікування рівень 5-НТ в плазмі крові був в 2,9 разів вище ($p < 0,01$), а в сироватці - в 2,8 разів вище ($p < 0,001$), ніж в КГр. Враховуючи те, що надвисокі рівні серотоніну, які спостерігаються у хворих з атеросклеротично враженими артеріями можуть негативно впливати на ССС, викликаючи неконтрольовану гіпотензію та брадикардію, можна вважати, що значне зниження рівня серотоніну як в плазмі, так і в сироватці крові є одним із важливих факторів збільшення об'ємного кровотоку в ішемізованих органах та поліпшення їх функціональної активності. В підгрупі ГАС-П достовірного зниження рівня серотоніну ми не спостерігали, як в плазмі, так і в сироватці крові

Покращення самопочуття хворих підгрупи ГАС-Ц, яке проявлялось головним чином, у зменшенні больових відчуттів в нижніх кінцівках під час фізичного навантаження, зменшення парестезій та зменшення відчуття оніміння в нижніх кінцівках, проявлялось також у збільшенні дистанції ходьби, як ББДХ (на 47,4%; $p < 0,001$), так і МДХ (на 43,5%; $p < 0,001$). У пацієнтів підгрупи ГАС-П, зміни дистанції ходьби після лікування були не достовірні.

При проведенні кореляційного аналізу між дистанцією ходьби та рівнями 5-НТ в плазмі та сироватці крові, виявлено сильні кореляційні зв'язки. Сильні кореляційні зворотні зв'язки були виявлені між ББДХ та рівнями 5-НТ в плазмі ($r = -0,810$; $p < 0,05$), та в сироватці крові ($r = -0,760$; $p < 0,05$). Сильній кореляційні зворотні зв'язки були виявлені між МДХ та рівнем 5-НТ в плазмі крові ($r = -0,738$; $p < 0,05$) та в сироватці крові ($r = -0,827$; $p < 0,05$). Ці дані підтверджують покращення загального стану пацієнтів, зменшення симптомів переміжної

кульгавості, тобто при зменшенні рівня серотоніну, збільшується дистанція ходьби.

При аналізі показників ліпідограми після лікування, було виявлено достовірне зниження рівня ТГ (на 14,8%; $p < 0,001$), та підвищення рівня ЛПВЩ (на 12,5%; $p < 0,001$) у пацієнтів з ГАС, яким додатково було призначено Ц. У пацієнтів групи ГАС-П, групи порівняння, на фоні базисної терапії було виявлено незначне покращення показників ліпідограми, проте ці зміни не були достовірні.

За даними 24-годинного холтерівського моніторування, після проведеного 12-тижневого лікування було зафіксовано достовірні зміни в підгрупі ГАС-Ц. Під впливом Ц спостерігали достовірне зниження кількості та тривалості епізодів ішемії міокарда (кількість БЕІМ знизилась на 23,2%, а ББЕІМ – на 22,2%; $p < 0,01\%$), та зменшення частоти нападів стенокардії, що свідчить про покращення коронарного кровообігу у пацієнтів підгрупи ГАС-Ц. Щодо підгрупи ГАС-П, то достовірних змін під впливом лікування не було виявлено.

Згідно результатів проведення аналізу змін екстрасистол, за допомогою холтерівського моніторування, ми виявили збільшення кількості екстрасистол в підгрупі ГАС-Ц, які додатково отримували до базисної терапії Ц. Збільшення кількості ШЕ та НШЕ під впливом лікування було статистично не значиме, та не виходило за межі, які могли б загрожувати життю людини: поодинокі ШЕ до 500/добу, НШЕ – до 1000/добу [30]. Змін частоти виникнення ШЕ та НШЕ в підгрупі ГАС-П не було виявлено.

Щодо когнітивних функцій, то за даними Монреальської шкали, було зафіксовано збільшення балів МоСа з $20,4 \pm 0,9$ до $21,3 \pm 0,8$; $p = 0,01$, що проявлялось у вигляді поліпшення пам'яті та уваги у пацієнтів підгрупи ГАС-Ц. У пацієнтів підгрупи ГАС-П, суттєвих змін в кількості балів МоСа не було зафіксовано.

Основні наукові публікації, в яких представлені результати розділу 7:

1. Моцак Т.М. «ОСОБЛИВОСТІ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ

У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ НА ФОНІ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗУ ПІД ВПЛИВОМ ЦИЛОСТАЗОЛУ», *Український науково-медичний молодіжний журнал*, вип. 119, вип. 4, Грудень 2020, с.56-65 (Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, сформульовані висновки, підготовлено статтю до друку).

2. Моцак Т., Лизогуб В., Купчинська О., і Бугайцев О. «РІВЕНЬ СЕРОТОНІНУ У ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ ТА ЙОГО ДИНАМІКА ПІД ВПЛИВОМ ЦИЛОСТАЗОЛУ». *Український науково-медичний молодіжний журнал*, вип. 116, вип. 2, Липень 2020, с. 44-57, doi:10.32345/USMYJ.2(116).2020.44-57. (Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено статтю до друку).

3. Lizogub V. G., Kupchynska O. G., Motsak T. M., Bugaytsev O. O. "THE EFFECTIVENESS OF CILOSTAZOL IN PATIENTS WITH GENERALIZED ATHEROSCLEROSIS". *World Science*, Vol. 2, no. 6(58), June 2020, pp. 20-26, doi:10.31435/rsglobal_ws/30062020/7108. (Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено статтю до друку).

4. Моцак Т.М. «Роль порушення обміну триптофану та серотоніну у хворих на генералізований атеросклероз» *Український кардіологічний журнал* Матеріали XXI Національного конгресу кардіологів України (Київ, 22—25 вересня 2020 р.)//Том 27 (2)2020 – с.32 (Автором зібрано матеріал, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, сформульовані висновки, підготовлено матеріал до друку).

5. Motsak, T., and V. Lizogub. "THE INFLUENCE OF CILOSTAZOL ON CLINICAL-HEMODYNAMIC AND RELATED HUMORAL FACTORS IN PATIENTS WITH COMPLICATED ARTERIAL HYPERTENSION." *Biological*

Markers in Fundamental and Clinical Medicine (scientific journal) 2.2 (2018): 42-43. DOI: 10.29256/v.02.02.2018.escbm33 (Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено матеріали до друку).

6. Моцак Т.М., Лизогуб В.Г., Бугайцев А.А.. «ВПЛИВ ЦИЛОСТАЗОЛУ НА КЛІНІКО-ГЕМОДИНАМІЧНІ ТА ПОВ'ЯЗАНІ З НИМИ ГУМОРАЛЬНІ ФАКТОРИ У ХВОРИХ З УСКЛАДНЕНИМ ПЕРЕБІГОМ АТЕРОСКЛЕРОЗУ» International scientific and practical conference PROSPECTS FOR THE DEVELOPMENT MEDICINE IN EU COUNTRIES AND UKRAINE, - December 21-22, Wloclawek, Republic of Poland, 2018 – p.55-56 *(Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено матеріали до друку).*

7. Motsak T., Lizogub V., and Bugaytsev O. «THE FEATURES OF HEMODYNAMIC AND HUMORAL CHANGES IN PATIENTS WITH GENERALIZED ATHEROSCLEROSIS UNDER THE INFLUENCE OF CILOSTAZOL», 88th EAS Virtual Congress, - Geneve, Switzerland -04-07 October 2020//Atherosclerosis. – 2020. – Т. 315. – С. e245. *(Автором зібрано матеріал, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, сформульовані висновки, підготовлено матеріал до друку).*

8. Motsak Tetiana, Bugaytsev Oleksandr «THE INFLUENCE OF CILOSTAZOL ON CEREBRAL AND PERIPHERAL HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH GENERALIZED ATHEROSCLEROSIS» 57th Polish and 15th International Conference Juvenes Pro Medicina 2019-Abstract book - Juvenes Pro Medicina 2019 - 24- 25th May 2019, Łódź, Poland – p.303 *(Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, сформульовані висновки підготовлено матеріал до друку).*

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Атеросклероз – хронічне запальне захворювання судин м'язево-еластичного та еластичного типу, викликане формуванням одиноких та множинних ліпідних вогнищ, що сприяють розростанню в бляшках сполучної тканини та формуванню кальцинозу стінки судин, що призводить до звуження артерії та повного її стенозу [52, 106, 128].

Згідно з даними ВООЗ, першою причиною смерті в світі є ССЗ. За даними статистики, 17,9 мільйонів людей померло від ССЗ за 2018 рік в світі, серед них, 85% припало на ГКС та ГПМК. Більша частина, 75% цих смертей зафіксована у країнах з низьким та середнім рівнем життя [58]. В Україні, за даними Держстату, за 2019 рік зафіксовано понад 580 тисяч смертей, 67% з них - смертність від ССЗ, що складає близько 400 тисяч смертей. Серед них основна причина – атеросклероз та атеротромбоз, що спричинює ІХС та цереброваскулярні захворювання, на які припадає 67,5 та 21,8% випадків, відповідно.

Атеросклероз це системне захворювання, тому в значній частині випадків ураження не обмежується одним судинним басейном. За даними реєстру REACH, у 57% пацієнтів із ЗАНК спостерігали ознаки ІХС, а у осіб з синдромом переміжної кульгавості – наявність ІХС склало 90%. У пацієнтів із ЗАНК близько 70% мали ураження коронарних артерій, а приблизно 20% - гемодинамічно значиме ураження сонних артерій. Незначний відсоток близько 10%, пацієнтів ЗАНК не мали ІХС або цереброваскулярної патології, згідно дослідження PARTNERS [146, 177].

Наявність ГАС негативно впливає на прогноз пацієнтів. За даними Фрамінгемського дослідження ураження судин декількох басейнів одночасно може бути пов'язане з 2-3 кратним збільшенням ризику смерті від ІХС. Нещодавнє дослідження, що включало близько 28 000 пацієнтів із ССЗ в анамнезі, продемонструвало, що у пацієнтів із симптоматичним захворюванням периферичних артерій, але без перенесених інфаркту міокарда чи інсульту, ризик ССЗ був вдвічі вищим, ніж у тих осіб, що перенесли інфаркт міокарда або інсульт, але не мали симптомних захворювань периферичних артерій [228].

Однією з маловивчених клінічних форм атеросклерозу є генералізований атеросклероз. Відповідно до міжнародних класифікацій захворювань МКХ-10 та АКМІ генералізований атеросклероз або системний атеросклероз це патологічний стан при якому спостерігається атеросклеротичне ураження декількох судинних басейнів. Вперше в 2011 році в клінічних рекомендаціях ЄАК було звернено увагу на хвороби з комбінованою патологією коронарних та периферичних артерій. У цих Рекомендаціях робоча група зробила перший крок вперед і запропонувала новий розділ, присвячений захворюванням серця у пацієнтів із ЗПА. В 2017 році відбувся європейський конгрес присвячений генералізованому атеросклерозу з залученням ЄАК і ЄТСХ. У документі розглядається питання атеросклеротичної хвороби екстракраніальних відділів сонних, хребтових, мезентеріальних, ниркових артерій та артерій верхніх та нижніх кінцівок. Матеріали – рекомендації по веденню хворих з генералізованою формою атеросклерозу схвалено ЄАІ [37].

Одним із важливих висновків робочої групи було те, що атеросклероз має схильність до генералізації. Пацієнти, які мають монофокальний атеросклероз, в цілому схильні до ризику фатальних і нефатальних ССП. Крім ризику цереброваскулярних уражень (ГПМК), пацієнти з ІХС також схильні до ризику ГКС і смерті від ССЗ [37, 57].

За даними систематичного огляду Giannopoulos та співавторів, 17 досліджень (11391 пацієнтів) з більше ніж 50% безсимптомним стенозом сонної артерії, було зафіксовано 63% смертей, які були пов'язані з ССЗ, середня смертність від ССЗ склала 2,9% на рік [98].

За даними багатьох досліджень, рівень смертності від ССЗ у пацієнтів з симптомним та безсимптомним ЗАНК залишаються високими, навіть після корекції факторів ризику [75].

Загальним висновком робочої групи ЄАК, ЄТСХ та ЄАІ стало тлумачення того, що кожний судинний басейн вражений атеросклерозом створює загрозу не тільки органам, яким забезпечується кровопостачання, але під загрозою

знаходиться органи всієї серцево-судинної системи. Кожна вражена атеросклерозом судинна територія вважається маркером ризику ССЗ [37].

Значно погіршується ситуація при враженні двох судинних басейнів. За даними Merkler та співавторів, обстеження 46 182 (2,6%) хворих з ІМ в анамнезі, середній вік склав $79,0 \pm 8,1$ років, виявили, що річна смертність у пацієнтів з ІМ, але без ГПМК, склала 37,1% (95% ДІ, 36,7-37,5%). Навпаки, серед пацієнтів з ІМ та ГПМК річна смертність склала 51,5% (95% ДІ, 49,5-53,5%) [168].

Незважаючи на те, що патогенетичні механізми атерогенезу однакові, ступінь їх активності в різних умовах може суттєво відрізнятись в різних судинних басейнах. Про це свідчить різна ступінь атероматозного стенозу артерій в різних судинних басейнах у одного і того ж хворого. Визначаючими є гемодинамічні фактори центральної та периферичної гемодинаміки. В зв'язку з чим принциповим є визначення інтегрального показника кровопостачання об'ємного кровотоку не тільки в ураженому басейні, а й в усіх доступних артеріях. ГАС суттєво відрізняється від локального ураження судин атеросклерозом, не тільки більш важкими клінічними проявами, але й змінами нейрогуморального балансу.

Відомо, що ішемія кожного з органів – головного мозку, серця, кишечника, периферичних судин – викликає зміни нейрогуморального статусу, зокрема, сприяє збільшення продукції серотоніну, гістаміну, дофаміну, та інших гуморальних факторів [37, 99, 231, 236]. При ішемічному ураженні одного з цих органів (серця чи мозку) збільшення вмісту в крові серотоніну, має компенсаторне значення – справляє позитивний вплив на відновлення уражених ішемією клітин/тканин, що асоціюється з поліпшенням перебігу захворювання, зокрема, корекції порушень коронарного і мозкового кровообігу [107, 149]. Так, при ішемічному інсульті рівень 5-НТ в 3-4 рази зростає як в цереброспінальній рідині, так і в плазмі крові; у хворих на ІМ рівень 5-НТ в плазмі крові в 3 рази перевищує аналогічний показник здорових осіб [56, 149].

Серотонін викликає скорочення гладких м'язів бронхів, кишечника, артеріальних судин, підвищує функціональну активність тромбоцитів [27].

Підвищуючи проникність судин, 5-НТ посилює дегрануляцію тучних клітин і, тим самим, викликає вивільнення гістаміну, який посідає головне місце у стимуляції утворення нових атеросклеротичних бляшок [236].

Менш вивченими та зрозумілими є зміни рівнів нейрогормонів при ішемічних ураженнях м'язів ніг та кишечника. Багаточисленні данні свідчать про парадоксальну дію нейрогормонів на ендотелій та артеріальні судини вражені атеросклеротичним процесом [107, 155, 162, 163, 215]. Відомо, що при занадто високих концентраціях 5-НТ здатен викликати неконтрольовану гіпотензію та брадикардію [231]. До цього часу залишаються майже не вивченими рівні основних нейрогормонів у хворих на ГАС, невідомо чому фактори, спрямовані на захист органу, за певних умов погіршують перебіг патологічного процесу, та як вплинути на рівень нейрогормонів, для забезпечення позитивного терапевтичного ефекту.

Важливу роль в покращенні кровопостачання при атеросклеротичному враженні артеріального русла відіграють антиагреганти. Досить широко освітленою в літературі є роль АСК, клопідогелю та цилостазолу (Ц), як антиагрегантів при лікуванні ішемічних ураженнях атеросклеротичного походження [96, 139, 145, 207, 225].

Цилостазол добре зарекомендував себе не тільки при синдромі переміжної кульгавості, але й при вторинній профілактиці порушень мозкового кровообігу [97]. Протизапальний ефект досягається за рахунок зниження в крові рівня інтерлейкіну-6, який активує вироблення оксиду азоту, таким чином стимулює вазодилатацію, знижує проліферацію гладком'язових клітин та покращує ангиогенез [69]. Незважаючи на досить чисельні дослідження стосовно позитивного впливу Ц як антиагреганта, ефекти препарату у пацієнтів з ГАС, його вплив на рівень серотоніну, залишаються недостатньо вивченими.

Таким чином, проблема генералізованого атеросклерозу актуальна і багатогранна, і поки далека від свого остаточного вирішення. Атеросклеротичне ураження різних судинних басейнів – мультифокальне ураження – поряд з єдиними патогенетичними механізмами має низку особливостей, що зумовлює

відмінність в підходах до лікування і профілактики, а також робить особливо складним вибір тактики лікування таких хворих. Удосконалення існуючих та розробка нових схем комбінованої антиагрегантної та вазоактивної терапії хворих на ГАС, заснованої на дослідженні стану локальної та центральної гемодинаміки, нейрогуморального статусу пацієнтів, їх динаміки під впливом лікування сприятиме поліпшенню якості життя пацієнтів.

Тому метою дослідження було підвищити ефективність лікування хворих на генералізований атеросклероз з синдромом переміжної кульгавості на підставі комплексного аналізу динаміки клініко-гемодинамічних показників та вмісту в крові серотоніну під впливом цилостазолу в складі стандартної терапії.

Задачі дослідження:

1. Дослідити особливості центральної та периферичної гемодинаміки у хворих на генералізований атеросклероз.
2. Порівняти стан центральної та периферичної гемодинаміки у хворих на генералізований атеросклероз та у пацієнтів з клінічними ознаками ураження одного судинного басейну – коронарного.
3. Визначити вміст серотоніну в плазмі та сироватці крові пацієнтів обстежуваних груп та його зв'язок з показниками кровотоку в різних судинних басейнах у пацієнтів з генералізованим атеросклерозом.
4. Оцінити вплив цилостазолу у складі стандартної терапії на показники центральної та периферичної гемодинаміки, частоту розвитку епізодів ішемії міокарду, дистанцію ходьби, когнітивну функцію у пацієнтів з генералізованим атеросклерозом.
5. Визначити динаміку вмісту серотоніну в плазмі та сироватці крові та його зв'язок з дистанцією ходьби у хворих на генералізований атеросклероз під впливом цилостазолу в складі комплексної терапії.

Було проведено 12-тижневе відкрите рандомізоване дослідження з паралельними групами. В процесі роботи обстежили 108 осіб чоловічої статі середнім віком ($67,4 \pm 8,2$ роки). Першу групу склали 56 пацієнтів на ГАС,

середній вік ($66,2 \pm 7,8$) років. Головним критерієм включення в групу ГАС було наявність у кожного хворого клінічних проявів ураження чотирьох судинних басейнів: коронарного, каротидного, феморального та мезентеріального. У всіх хворих на ГАС був діагностований СПК, як результат атеросклеротичного ураження артерій нижніх кінцівок. Всі хворі групи ГАС мали прояви ІХС: у 44 (78,6%) з них був постінфарктний кардіосклероз, 12 (21,4%) мали в анамнезі ГКС, який закінчився КР. У всіх хворих на ГАС була діагностована атеросклеротична енцефалопатія – у 46 (82,1%) з них спостерігали постінсультний синдром, 10 (17,9%) хворих мали в анамнезі ТІА. Всі гострі порушення мозкового та коронарного кровообігу пацієнти перенесли більше, ніж за 12 місяців до включення в дослідження. Крім того, кожний хворий групи ГАС мав клінічні прояви черевної стенокардії. В другу групу увійшли 27 осіб чоловічої статі середнім віком - $65,2 \pm 5,4$ років, з перенесеним більше року до включення в дослідження ішемічним ураженням головного мозку: 19 (70,4%) пацієнтів мали ГПМК за ішемічним типом, 8 (29,6%) хворих – ТІА. Третю групу, склали 25 хворих з ІХС – стабільною стенокардією напруги I-II ФК за класифікацією Канадської асоціації кардіологів, що аналогічна ХКС, клінічному сценарію I – пацієнти з підозрою на ІХС і «стабільними» ангінальними симптомами та/або задишкою (згідно ESC 2019) [141], пацієнти з постінфарктним кардіосклерозом - віком ($65,8 \pm 6,8$) років, без ознак ГАС. Контрольну групу (КГр) склали 18 практично здорових осіб чоловічої статі, середній вік ($59,7 \pm 8,6$) років. У пацієнтів 2-ї та 3-ї групи не було клінічних ознак генералізованого атеросклерозу, так у хворих 2-ї групи КПІ складав $0,91 \pm 0,05$, 3-ї групи - $0,92 \pm 0,04$, проти - $1,04 \pm 0,05$ у пацієнтів КГр, а у хворих 1 групи (ГАС) - $0,69 \pm 0,07$, що вказує на значне ураження в останніх периферичних артерій.

Обстеження були виконані згідно рекомендацій МОЗ України та міжнародних рекомендацій. Пацієнти приймали участь в дослідженні добровільно, до початку дослідження всі вони, отримавши вичерпну інформацію щодо характеру дослідження та властивостей цилостазолу, підписали інформовану згоду.

Пацієнтів групи ГАС обстежували двічі - до призначення цилостазолу та через 12 тижнів прийому цилостазолу. Пацієнти групи ГАС були рандомізовані на дві підгрупи: прийому цилостазолу (ГАС-Ц, n=28) та порівняння (ГАС-П, n=28) – у співвідношенні 1:1 з урахуванням вихідного віку (<70 або \geq 70 років) як фактору стратифікації. Пацієнти підгрупи ГАС-Ц додатково до базисної терапії, яка відповідали чинним рекомендаціям щодо лікування пацієнтів з атеросклеротичним ураженням коронарних, церебральних і периферичних артерій і не змінювалися протягом усього дослідження, приймали цилостазол (Ц) («плестазол» виробництва Київського вітамінного заводу) 100 мг 2 рази на день, а пацієнти підгруп ГАС-П – лише базисну терапію. Відповідно міжнародним рекомендаціям по веденню хворих із захворюванням периферичних артерій та супутньою патологією, пацієнти отримували лікування: антиагрегантну терапію - ацетилсаліцилову кислоту (АСК) в низьких дозах (75 мг на добу); гіполіпідемічну терапію – статини (розувастатин 10 мг на добу), селективні β -адреноблокатори, інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (іАПФ) або блокатори рецепторів ангіотензин-II, антагоністи кальцію, низькі дози діуретиків (в якості антигіпертензивних препаратів). Хворі зі стенокардією напруги за необхідності приймали нітрати (іzosорбїду динїтрат, іzosорбїду мононїтрат або нїтрогліцерин).

При наявності достатніх компенсаторних можливостей ССС стан центральної гемодинаміки відіграє важливу роль в проведенні реабілітаційних заходів та лікування пацієнтів на ГАС [18], тому в першу чергу нами було проведено обстеження показників центральної та периферичної гемодинаміки у пацієнтів всіх груп хворих, що показало достовірно гірші результати, порівняно з КГр, особливо значимі відмінності були виявлені у пацієнтів 1 групи, групи ГАС. Так, показники центральної гемодинаміки у пацієнтів 1 групи були достовірно гірші, ніж в групі контролю: ХОК на 23,1% ($p < 0,01$) меншим, а ЗПСО – на 23,8% вищим ($p < 0,05$). Середньогрупова ЧСС у пацієнтів 1 групи була достовірно ($p < 0,05$) меншою на 7,6%, порівняно з КГр. ФВ у пацієнтів 1 групи була нижчою на 24,9% ($p < 0,05$), а у пацієнтів 3 групи – на 20,6% ($p < 0,05$),

порівняно з КГр. Показник V_{cf} у пацієнтів 1 групи, на 13,8% ($p < 0,05$) був нижче, ніж в КГр. У пацієнтів 3 групи, з перенесеним ІМ в анамнезі, показник V_{cf} був на 12,2% ($p < 0,05$) нижче, ніж в КГр. У хворих 2-ї групи об'ємні показники лівого шлуночка не відрізнялись від аналогічних показників осіб КГр.

При порівнянні показників центральної гемодинаміки пацієнтів 1-ї групи, пригнічення центральної гемодинаміки, яке проявляється достовірно меншими показниками функції лівого шлуночка, порівняно з хворими 3-ї групи з постінфарктним кардіосклерозом (клінічними проявами враженнями лише коронарного басейну), а саме: достовірно нижчими показниками ХОК 15,0% ($p < 0,05$), достовірно ($p < 0,05$) більшими об'ємами лівого шлуночка в діастолу та систолу (КДО та КСО), показник ЗПСО вище на 8,3% ($p < 0,05$), не можна пояснити лише враженням міокарда. Більш того, ЧСС у хворих на ГАС була достовірно ($p < 0,05$) меншою порівняно з хворими 3-ї групи, які також перенесли інфаркт міокарда. Достовірно гірші результати у хворих на ГАС, порівняно з пацієнтами КГр та хворими 3-ї групи, очевидно можна пояснити генералізованою ішемією багатьох органів, що в свою чергу веде до виснаження адаптивних нейрогуморальних механізмів [37, 149, 231]. Тому, на нашу думку, аналогічне атеросклеротичне враження тільки одного судинного басейну, в даному випадку - коронарного русла, супроводжується достовірно кращими показниками центральної гемодинаміки.

При обстеженні показників периферичної гемодинаміки у обстежених груп пацієнтів, було виявлено достовірно гірші показники у всіх чотирьох досліджуваних судинних басейнів хворих 1 групи. У хворих на ГАС стан серцево-судинної системи характеризувався гемодинамічно значимим стенозом артерій: звуження АСІ від 50% виявлено у 94,6% (53/56) хворих, АМС – у 89,3% (50/56) пацієнтів, АФС – у 80,4% (45/56), а гемодинамічно значиме звуження в АТР виявлено в 96,4% (54/56) пацієнтів.

У хворих 1 групи спостерігали достовірно нижчі показники об'ємного кровотоку в досліджуваних судинах, порівняно з контрольною групою. В АСІ на стороні більш значного ураження об'ємний кровоток був менше, ніж в

контрольній групі на 56,2% ($p < 0,001$), в AMS - на 56,5% ($p < 0,001$), в AFC – на 58,5% ($p < 0,001$), в АТР - на 71,1% ($p < 0,001$). Швидкісні показники кровотоку були достовірно ($p < 0,01$) вищими, порівняно з КГр, що вказує на наявність атеросклеротичного ураження артерій. Товщина комплексу інтима-медіа досліджуваних судин достовірно ($p < 0,01$) перевищувала контрольну групу.

У пацієнтів двох інших груп (2-ї та 3-ї) було виявлені гемодинамічні прояви ураження одного судинного басейну (церебрального або коронарного). У хворих 2 групи, з перенесеним ГПМК за ішемічним типом, значні зміни було виявлено тільки в АСІ: у 85,2% (23/27) хворих гемодинамічно значимий стеноз, значне потовщення КІМ 1,23(1,18; 1,26)мм, суттєве зменшення об'ємного кровотоку (на 28,5%; $p < 0,01$), порівняно з КГр. Стеноз інших досліджуваних артерій у більшості хворих цієї групи не перевищував 30-50%: в AMS – у 74,1% (20/27), в AFC – у 66,7% (18/27) хворих, тобто був гемодинамічно не значимий. У хворих 3 групи, з постінфарктним кардіосклерозом, за даними коронарографії (проведеної 11 з 25 пацієнтів) було виявлено гемодинамічно значимий стеноз однієї або більше коронарних артерій. Показники об'ємного кровотоку в досліджуваних артеріях були нижче, ніж в КГр, але були статистично не значимими ($p > 0,05$).

Показники нейромедіатора серотоніну достовірно відрізнялися у всіх досліджуваних групах, порівняно з КГр. Збільшення рівня серотоніну в крові асоціюється з тяжкістю захворювання. У пацієнтів 1 групи, пацієнтів на ГАС, було зафіксовано найвищі показники серотоніну як в плазмі (в 7,5 разів вище; $p < 0,001$), так і в сироватці крові (в 4,7 разів вище; $p < 0,001$), порівняно з КГр. Як відомо, надвисокі рівні серотоніну у хворих з атеросклеротичними ураженнями артерій призводять не тільки до підвищення вазоконстрикції та агрегації тромбоцитів, але також здатні викликати неконтрольовану гіпотензію та брадикардію [2, 27, 231]. Проте, в інших групах хворих, з ураженням одного судинного басейну, також було виявлено достовірно вищі, порівняно з КГр, показники серотоніну, що може вказувати на дисбаланс нейрогуморальної регуляції у пацієнтів даних груп [56, 149, 163, 205]. Так, у пацієнтів 2-ї групи

рівень серотоніну в плазмі крові був вище в 2,7 рази ($p < 0,01$), в сироватці – в 2,5 рази ($p < 0,01$), порівняно з КГр, а у пацієнтів 3-ї групи – на 37,5% ($p < 0,05$), та на – 34,1% ($p < 0,05$), відповідно.

При проведенні кореляційного аналізу між показниками об'ємного кровотоку досліджуваних артерій (АСІ, АМС, АФС, АТР) та рівнями серотоніну в плазмі та сироватці крові було виявлено сильні та середньої сили негативні кореляційні зв'язки. Середньої сили зворотній кореляційний зв'язок був виявлений між FV в АСІ та рівнем 5-НТ в плазмі ($r = -0,538$; $p < 0,05$) та в сироватці крові ($r = -0,418$; $p < 0,05$). Середньої сили зворотній кореляційний зв'язок був зафіксований між FV в АФС та рівнем 5-НТ в плазмі ($r = -0,363$; $p < 0,05$) та в сироватці крові ($r = -0,517$; $p < 0,05$). Сильній зворотній кореляційний зв'язок був зафіксований між FV в АТР та рівнем 5-НТ в плазмі ($r = -0,736$; $p < 0,05$) та середньої сили зворотній кореляційний зв'язок був зафіксований між FV в АТР та рівнем 5-НТ в сироватці крові ($r = -0,522$; $p < 0,05$). Найбільше привертає увагу, сильний кореляційний зв'язок, який був виявлений між показниками FV в АМС та рівнем 5-НТ в плазмі ($r = -0,793$; $p < 0,05$), та в сироватці крові ($r = -0,765$; $p < 0,05$), що підтверджує залежність рівня 5-НТ від ступеня вираженості ішемії, тобто від рівня об'ємного кровотоку в мезентеріальних артеріях [85].

Також у пацієнтів обстежуваних груп був проведений аналіз ліпідограми. Всі пацієнти мали достовірно гірші показники ліпідограми, порівняно з КГр. Проте, найбільш значимі зміни були зафіксовані у пацієнтів 1 групи, які мали атеросклеротичне ураження декількох судинних басейнів та відображається в змінах ліпідограми, переважно за рахунок більш високих рівнів ЛПНЩ (на 62,7%; $p < 0,001$), ТГ (на 38,5%; $p < 0,01$), ЗХ (на 27,2%; $p < 0,05$), ніж в КГр та достовірно нижчі рівні ЛПВЩ (на 61,9%; $p < 0,001$), порівняно з КГр.

Одним з критеріїв ураження периферичних артерій та генералізації атеросклеротичного процесу було визначення КПІ. За даними літератури, визначення КПІ відображає стан судинної стінки при системному атеросклерозі, а також він є маркером ЗПА [37, 177]. При проведенні комплексної оцінки стану пацієнтів, визначення КПІ підтвердило наявність генералізованого

атеросклеротичного процесу у пацієнтів 1 групи – $KPI=0,69\pm 0,07$, середній ступінь тяжкості ураження периферичних артерій, який ще піддається медикаментозній корекції. У пацієнтів інших груп KPI був в межах 0,9-1,1: в 2-й групі – $0,91\pm 0,05$, в 3-й групі - $0,92\pm 0,04$, а в КГр - $1,04\pm 0,05$. KPI нижче 0,4 виявлено не було. Отримані нами дані співпадають з результатами багатьох досліджень [35, 44, 150, 161, 193, 235]. Зниження показника KPI відображає генералізацію атеросклеротичного процесу та збільшує ризик розвитку серцево-судинних подій.

За даними холтерівського моніторингу ЕКГ було оцінено наявність епізодів ішемії міокарда у досліджуваних груп пацієнтів, та кількість і частоту виникнення екстрасистол. Підвищена кількість епізодів ішемії міокарда були зафіксовані в 1-й групі, пацієнти на ГАС, та в 3-й групі, пацієнти з постінфарктним кардіосклерозом. В пацієнтів 1 групи, хворих на ГАС, кількість БЕІМ в середньому по групі на одного хворого склала $5,6 \pm 0,5$, серед них 69,6% склали БЕІМ з депресією сегмента ST та 30,4% - з елевацією сегмента ST. В середньому по групі ГАС, зміщення сегменту ST склало $(1,82\pm 0,9)$ мм, у 46,4% (26/56) цих хворих епізоди депресії сегменту ST супроводжувались ангінозними болями, що потребували прийому нітрогліцерина. Аналіз динаміки епізодів ішемії міокарда впродовж доби показав, що більша частина (77,7%) як БЕІМ, так й ББЕІМ виникала в другій половині доби – з 14:00 до 24:00 годин, а в період з 00:00 до 05:00 годин їх кількість була найменшою. Крім того, було зафіксовано $8,1\pm 0,7$ ЕКГ епізодів ішемії міокарда, які не супроводжувались больовими відчуттями в області серця, або іншими проявами ішемії міокарда (ББЕІМ). В пацієнтів 3-ї групи, хворих з постінфарктним кардіосклерозом, кількість епізодів ішемії також була високою. Так, кількість БЕІМ в середньому по групі на одного хворого склала $6,2 \pm 0,7$, при цьому $4,3\pm 0,3$ із них проявились БЕІМ з депресією сегмента ST і склали 69,3% від всіх БЕІМ, а $1,9 \pm 0,3$ - з елевацією сегмента ST і склали 30,7% всіх БЕІМ. В середньому по групі, зміщення сегменту ST склало $1,84\pm 0,7$ мм. Кількість ББЕІМ в цій групі склала $9,3\pm 0,6$. А середня тривалість епізодів ішемії міокарда склала в середньому по групі $3,4 \pm 0,3$ хв.

Щодо кількості екстрасистол, то отримані нами дані демонструють найбільшу кількість ШЕ та НШЕ в 1-й та 3-й групах. У пацієнтів 1 групи, хворих на ГАС, кількість поодиноких ШЕ була найбільшою і складала $326,4 \pm 22,6$ на добу, проте ця кількість не спричиняла порушення ритму (до 30/год). Кількість поодиноких НШЕ в групі ГАС також перевищувала всі інші групи, і становила в середньому по групі - $548,6 \pm 23,7$ на добу, проте, ця кількість не була загрозовою для життя [30]. У пацієнтів 2-ї групи, з перенесеним ГПМК, спостерігалась найнижча кількість екстрасистол. Поодинокі ШЕ були зареєстровані у 80,0% (16/20) пацієнтів і склали в середньому $134,8 \pm 13,8$ на добу. Кількість НШЕ в цій підгрупі також була низькою, поодинокі НШЕ зафіксовані у 85,2% (23/27) хворих і склали в середньому по групі - $194,6 \pm 18,3$ на добу. В хворих 3-ї групи, пацієнтів з постінфарктним кардіосклерозом, також було зафіксовано значну кількість екстрасистол, порівняно з КГр. Поодинокі ШЕ були виявлені у 92,0% (23/25) пацієнтів і склали в середньому по групі $319,2 \pm 31,6$ на добу, проте, ця кількість була меншою за 30/годину. Поодинокі НШЕ в 3 групі хворих склали в середньому $569,7 \pm 21,4$ на добу, які були виявлені у 88,0% (22/25) пацієнтів. Таким чином, за даним 24-годинного холтерівського моніторингу ЕКГ, було зафіксовано більшу, порівняно з КГр, кількість ШЕ та НШЕ, у пацієнтів 1-ї групи – на ГАС та у пацієнтів 3-ї групи – з постінфарктним кардіосклерозом. Проте, виявлена кількість екстрасистол не були загрозовими для життя, відповідали 1 групі згідно класифікації Lown B. et Wolf M. [11, 14]. – для ШЕ та не входили за вікові допустимі межі: поодинокі ШЕ до 500/добу, НШЕ – до 1000/добу [30]. Порівняльний аналіз всіх груп хворих показав, що пацієнти 2-ї групи, з перенесеним ГПМК, мали незначні порушення серцевого ритму і їх дані ЕКГ відповідали віковим змінам.

За результатами оцінки когнітивних функцій, за даними Монреальської шкали, найнижчі бали отримали пацієнти 1-ї групи - $20,4 \pm 0,9$ бали, проти $28,3 \pm 1,5$ балів в КГр. Пацієнти 2-ї групи, які мали ГПМК за ішемічним типом в анамнезі, також мали достатньо низький бал – $23,7 \pm 1,3$, а пацієнти 3-ї групи, з постінфарктним кардіосклерозом – $26,2 \pm 1,1$ бали. Зниження балів у пацієнтів

1-ї та 2-ї груп було зафіксовано, переважно, за рахунок не досконалого виконання завдань з виконавчих функцій, пам'яті та уваги. Отримані нами дані співпадають з даними літератури [151, 152] та вказують на помірні когнітивні порушення (менше 26 балів MoCa) у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп хворих, що може бути викликано ішемічними ураженнями головного мозку в анамнезі та значними атеросклеротичним ураженнями каротидних артерій.

Через 12 тижнів лікування цилостазолом на тлі базисної терапії, були виявлені позитивні зміни кровотоку в досліджуваних судинах пацієнтів підгрупи ГАС-Ц. В підгрупі ГАС-П, які отримували лише базисну терапію, достовірних змін не було виявлено.

За результатами нашого дослідження, ми виявили, що при додаванні до комплексної терапії Ц в дозі 200 мг на добу у хворих на генералізований атеросклероз з ураженням чотирьох судинних басейнів, спостерігається покращення показників центральної та внутрішньосерцевої гемодинаміки, в першу чергу, за рахунок збільшення скоротливої та насосної функції лівого шлуночка. Отримані нами данні свідчать, що прийом Ц сприяє збільшенню ФВ на 4,9% ($p < 0,05$), V_{cf} – на 4,7% ($p < 0,05$). Позитивний фармакотерапевтичний ефект Ц проявився також у хронотропній дії - збільшення ЧСС на 7,4% ($p < 0,05$). Отримані нами дані співставні з даними літератури, згідно яких Ц проявляє прямий позитивний хронотропний та інотропний ефект, як у здорових людей, так і у хворих з судинною патологією [147, 224, 237]. Загалом позитивна дія Ц на центральну гемодинаміку проявилась відносно незначним приростом інотропної та хронотропної функції міокарда, а в результаті головний інтегральний показник центральної гемодинаміки – ХОК - збільшився на 14,9% ($p < 0,01$). Певною мірою цьому сприяв вазодилатаційний ефект Ц, про що свідчить зменшення ЗПСО на 6,5% ($p < 0,05$).

Динаміка КПП в результаті проведеного лікування, як в підгрупі ГАС-Ц, так і в підгрупі ГАС-П були не достовірними і мало значимими, що може вказувати на нетривалий прийом препарату.

При повторному обстеженні показників периферичної гемодинаміки у пацієнтів групи ГАС після проведеного лікування було виявлено достовірне ($p < 0,001$) збільшення показників об'ємного кровотоку у всіх досліджуваних артеріях пацієнтів підгрупи ГАС-Ц, а зміни в підгрупі ГАС-П були не достовірні. При повторному обстеженні каротидного басейну у підгрупі ГАС-Ц було виявлено покращення показників гемодинаміки: збільшення об'ємного кровотоку (на 18,7%; $p < 0,001$) та зменшення швидкісних показників (PSV - на 12,1%, MnV - на 21,9%, а EDV - на 7,6%; $p < 0,05$), що клінічно підтверджувалось зменшенням симптомів, зокрема, пацієнти зазначали зменшення головних болей, поліпшення пам'яті та настрою, проте суттєвих змін тону м'язів та патологічних рефлексів не спостерігалось. Отримані нами дані підтверджують покращення кровопостачання судин головного мозку, під впливом Ц, та підвищення колатерального кровообігу, що також відображено в багатьох клінічних дослідженнях [97, 140, 145]. У пацієнтів підгрупи ГАС-П зміни гемодинамічних показників в АСІ були статистично не значимі, порушення моторної, тактильної та больової чутливості залишались без змін, поліпшення пам'яті та настрою не спостерігали.

При обстеженні AMS після проведеного лікування в підгрупі ГАС-Ц, під впливом додавання до базисної терапії Ц, було зафіксовано достовірне покращення показників гемодинаміки: підвищення об'ємного кровотоку (на 16,1%; $p < 0,001$) та зниження швидкісних показників кровотоку (PSV зменшилось на 22,2%; $p < 0,01$, MnV – на 27,8%; $p < 0,01$, а EDV – на 11,2%; $p < 0,05$), пацієнти при цьому зазначали зменшення постпрандіальних болей та збереження апетиту. В підгрупі ГАС-П після проведеного лікування, достовірних змін гемодинаміки не було виявлено та постпрандіальні болі деколи турбували пацієнтів.

Після проведеного лікування, обстеження пацієнтів підгрупи ГАС-Ц показало достовірне покращення також показників гемодинаміки в AFC (збільшення FV на 15,2%; $p < 0,001$, зниження PSV на 6,0%, MnV - на 7,2%, EDV – на 5,4%; $p < 0,05$), клінічно це проявлялось у зменшенні больових відчуттів в

нижніх кінцівок, збільшенні дистанції безбольової ходьби. Щодо підгрупи ГАС-П, то ні достовірних змін гемодинаміки, ні значного зменшення симптомів у даної підгрупи не було виявлено.

Вплив Ц на АТР мало також позитивний ефект, що проявилось в клінічній симптоматиці: зменшення больових відчуттів в нижніх кінцінках, можливість проходити більшу дистанцію без відпочинку, відчуття оніміння та парестезій майже не турбували, що підтвердилось даними гемодинамічних показників: підвищенні об'ємного кровотоку (на 47,2%; $p < 0,001$), зменшенні швидкісних показників (PSV на 13,5%, MnV – на 16,9%, EDV – на 8,9%; $p < 0,05$). Отримані нами дані, підтверджуються даними багатьох клінічних досліджень, де зазначається роль Ц, як препарата першого вибору у зменшенні симптомів переміжної кульгавості та збільшення дистанції ходьби [87, 97, 192, 212]. А в підгрупі ГАС-П достовірних змін гемодинаміки не було виявлено, болі в нижніх кінцінках турбували пацієнтів, вони потребували більше часу на відпочинок при ходьбі.

За результатами порівняльного аналізу змін об'ємного кровотоку у пацієнтів групи ГАС, до та після лікування, порівняно з показниками FV у КГр. Наочно продемонстровано достовірно нижчі показники об'ємного кровотоку у всіх чотирьох судинних басейнах пацієнтів групи ГАС, порівняно з КГр. Найбільш значима відмінність була зафіксована в АТР – в зв'язку з тим, що у всіх пацієнтів був наявний синдром переміжної кульгавості. Після проведеного лікування показник FV не досяг рівня КГр, проте був достовірно вище, ніж до лікування. Але ці зміни стосувались лише підгрупи ГАС-Ц. Нетривалий прийом препаратів, протягом 12 тижнів, не зміг повністю відновити кровоток, але достовірне покращення гемодинаміки були зафіксовані у всіх судинних басейнах. Щодо використання лише базисної терапії, то в підгрупі ГАС-П, не було зафіксовано достовірних змін гемодинамічних показників після проведеного лікування.

Аналіз комплексної оцінки стану хворих на ГАС після проведеного лікування з додаванням Ц показав динаміку зниження рівня серотоніну та

наближення його до нормальних величин, що супроводжувалось збільшенням об'ємного кровотоку в атеросклеротично вражених артеріях, зменшенням проявів ішемії міокарда, збільшенням дистанції безбольової ходьби та покращенні когнітивних функцій.

При порівнянні рівнів серотоніну в крові в групі ГАС до лікування, ми спостерігали достовірно вищі показники: в плазмі – в 7,5 разів; $p < 0,001$, а в сироватці – в 4,7 рази; $p < 0,001$, порівняно з практично здоровими особами. Після проведеного 12-тижневого лікування з додаванням до базисної терапії Ц в дозі 200 мг на добу, ми виявили достовірне зниження рівня серотоніну як в плазмі (на 61,3%; $p < 0,001$), так і в сироватці крові (на 39,4%; $p < 0,01$), порівняно з даним до лікування. Проте, вони залишались достатньо високими, порівняно з КГр: після лікування рівень 5-НТ в плазмі крові був в 2,9 разів вище ($p < 0,01$), а в сироватці - в 2,8 разів вище ($p < 0,001$), ніж в КГр. Враховуючи те, що надвисокі рівні серотоніну, які спостерігаються у хворих з атеросклеротично враженими артеріями можуть негативно впливати на ССС, викликаючи неконтрольовану гіпотензію та брадикардію, можна вважати, що значне зниження рівня серотоніну як в плазмі, так і в сироватці крові є одним із важливих факторів збільшення об'ємного кровотоку в ішемізованих органах та поліпшення їх функціональної активності. В підгрупі ГАС-П достовірного зниження рівня серотоніну ми не спостерігали, як в плазмі, так і в сироватці крові.

Покращення самопочуття хворих підгрупи ГАС-Ц, яке проявлялось головним чином, у зменшенні больових відчуттів в нижніх кінцівках під час фізичного навантаження, зменшення парестезій та зменшення відчуття оніміння в нижніх кінцівках, проявлялось також у збільшенні дистанції ходьби, як ББДХ (на 47,4%; $p < 0,001$), так і МДХ (на 43,5%; $p < 0,001$). Отримані нами дані підтверджуються літературними джерелами [7, 65, 87, 97, 212], згідно яких Ц позитивно впливає на збільшення дистанції ходьби. У пацієнтів підгрупи ГАС-П, зміни дистанції ходьби після лікування були не достовірні.

При проведенні кореляційного аналізу між дистанцією ходьби та рівнями 5-НТ в плазмі та сироватці крові, виявлено сильні кореляційні зв'язки. Сильні

кореляційні зворотні зв'язки були виявлені між ББДХ та рівнями 5-НТ в плазмі ($r=-0,810$; $p<0,05$), та в сироватці крові ($r=-0,760$; $p<0,05$). Сильній кореляційні зворотні зв'язки були виявлені між МДХ та рівнем 5-НТ в плазмі крові ($r=-0,738$; $p<0,05$) та в сироватці крові ($r=-0,827$; $p<0,05$). Ці дані підтверджують покращення загального стану пацієнтів, зменшення симптомів переміжної кульгавості, тобто, чим краще об'ємний кровоток в магістральних артеріях – тим нижче вміст серотоніну в крові.

При аналізі показників ліпідограми після лікування, було виявлено достовірне зниження рівня ТГ (на 14,8%; $p<0,001$), та підвищення рівня ЛПВЩ (на 12,5%; $p<0,001$) у пацієнтів з ГАС, яким додатково було призначено Ц. Наші дані підтвержені багатьма клінічними дослідженнями [124, 180, 196]. У пацієнтів групи ГАС-П, групи порівняння, на фоні базисної терапії було виявлено незначне покращення показників ліпідограми, проте, ці зміни не були достовірні.

За даними 24-годинного холтерівського моніторування, після проведеного 12-тижневого лікування було зафіксовано достовірні зміни в підгрупі ГАС-Ц. Під впливом Ц спостерігали достовірне зниження кількості та тривалості епізодів ішемії міокарда (кількість БЕІМ знизилась на 23,2%, а ББЕІМ – на 22,2%; $p<0,01\%$), та зменшення частоти нападів стенокардії, що свідчить про покращення коронарного кровообігу у пацієнтів групи ГАС. Зменшення проявів ангінозних болей у хворих з вазоспастичною стенокардією, під впливом Ц, підтверджується літературними даними [206]. Щодо підгрупи ГАС-П, то достовірних змін під впливом лікування не було виявлено.

Згідно результатів проведення аналізу змін екстрасистол, за допомогою холтерівського моніторування, ми виявили тенденцію до збільшення кількості екстрасистол в підгрупі ГАС-Ц, які додатково отримували до базисної терапії Ц. Збільшення кількості ШЕ та НШЕ під впливом лікування було статистично не значиме, та не виходило за межі, які могли б загрожувати життю людини: поодинокі ШЕ до 500/добу, НШЕ – до 1000/добу [11, 14, 30]. Змін частоти виникнення ШЕ та НШЕ в підгрупі ГАС-П не було виявлено.

Щодо когнітивних функцій, то за даними Монреальської шкали, було зафіксовано збільшення балів MoCa з $20,4 \pm 0,9$ до $21,3 \pm 0,8$; $p=0,01$, що проявлялось у вигляді поліпшення пам'яті та уваги у пацієнтів підгрупи ГАС-Ц. У пацієнтів підгрупи ГАС-П, суттєвих змін в кількості балів MoCa не було зафіксовано.

Таким чином, у дисертаційній роботі на підставі результатів комплексного обстеження пацієнтів на ГАС було доведено зв'язок вмісту в крові серотоніну з клінічними проявами ішемії і об'ємним кровотоком в уражених судинах, запропоновано введення цилостазолу в схему лікування пацієнтів на ГАС.

ВИСНОВКИ

У роботі вирішена актуальна задача сучасної медицини - підвищення ефективності лікування хворих на ГАС з атеросклеротичним враженням чотирьох судинних басейнів (коронарного, церебрального, мезентеріального, феморального) на підставі вивчення впливу інгібітора фосфодіестерази-3 Цилостазолу на показники центральної та периферичної гемодинаміки, частоту розвитку епізодів ішемії міокарду, дистанцію ходьби, когнітивну функцію та вміст в крові серотоніну.

1. Обстежені пацієнти групи ГАС характеризувались наявністю гемодинамічно значимого стенозу (понад 50%) усіх чотирьох досліджуваних артерій – АСІ, АМС, АФС і АТР, суттєвим ($p < 0,001$) зменшенням об'ємного кровотоку в них та низькими значеннями КПІ ($0,69 \pm 0,07$), що вказує, на збільшення ризику серцево-судинної смертності більше, ніж вдвічі.

2. Пацієнти з ГАС відрізнялись від хворих з постінфарктним кардіосклерозом (з клінічними проявами ураження лише одного судинного басейну – коронарного) не тільки нижчими показниками об'ємного кровотоку в периферичних судинах – в АСІ на 35,4% ($p < 0,001$), в АМС на 50,3% ($p < 0,001$), в АФС на 52,6% ($p < 0,001$), в АТР на 66,0% ($p < 0,001$), але й гіршим станом центральної гемодинаміки – меншим хвилинним об'ємом крові (на 15,0%; $p < 0,05$) та більшим ЗПСО (на 8,3%; $p < 0,05$). КПІ у пацієнтів з постінфарктним кардіосклерозом суттєво не відрізнявся від його нормальних значень, склавши $0,92 \pm 0,04$.

3. У пацієнтів групи ГАС рівень серотоніну в плазмі та сироватці крові достовірно перевищував їх значення осіб контрольної групи – відповідно, в 7,5 та 4,7 рази ($p < 0,001$ в обох випадках); у хворих з клінічними проявами ураження лише одного з судинних басейнів збільшення вмісту серотоніну порівняно з КГр було менш значним: в 2-й групі відповідно в 2,7 та 2,5 рази ($p < 0,01$ в обох випадках), в 3-й групі – на 37,5% і 34,1% ($p < 0,05$ в обох випадках).

4. В групі ГАС виявлено сильний зворотній кореляційний зв'язок між FV у верхній черевній артерії (AMS) та рівнем серотоніну в плазмі ($r=-0,793$; $p<0,05$) і в сироватці крові ($r=-0,765$; $p<0,05$), що свідчить про важливу роль ішемії тонкого кишечника в перебігу генералізованого атеросклерозу.

5. Застосування в складі комплексної терапії інгібітора фосфодіестерази-3 цилостазолу в дозі 200 мг на добу протягом 12 тижнів у пацієнтів на ГАС сприяло покращенню показників як центральної гемодинаміки: достовірному підвищенню ФВ (на 4,9%; $p<0,05$), швидкості циркуляторного скорочення волокон міокарда (на 4,7%; $p<0,05$), збільшенню хвилинного об'єму крові (на 14,9%; $p<0,01$), так й периферичної гемодинаміки: достовірному ($p<0,001$) збільшенню об'ємного кровотоку: в АСІ на 18,7%, в AMS – на 16,1%, в AFC – на 15,2%, в АТР – на 47,2%, порівняно з даними до лікування.

6. Про покращення кровопостачання міокарда під впливом цилостазолу в складі комплексної терапії свідчить зменшення кількості епізодів ішемії міокарду – БЕІМ (на 23,2%; $p<0,01$) та ББЕІМ (на 22,2%; $p<0,01$); покращення когнітивної функції (збільшення середнього балу MoCa з $20,4\pm 0,9$ до $21,3\pm 0,8$; $p=0,01$) певною мірою може буди пов'язано зі збільшенням об'ємного кровотоку в АСІ; збільшення ($p<0,001$) дистанцій ходьби: ББДХ – з $172,4\pm 16,5$ до $254,2\pm 18,6$ метрів, МДХ – з $393,2\pm 43,7$ до $564,3\pm 32,6$ метрів асоціюється зі зростанням об'ємного кровотоку в AFC та АТР.

7. Позитивна динаміка об'ємного кровотоку в досліджуваних судинах, виявлена на тлі прийому цилостазолу, асоціювалась з достовірним ($p<0,001$) зниженням рівня серотоніну як в плазмі (на 61,3%), так і в сироватці крові (на 39,4%). Виявлено сильні кореляційні зворотні зв'язки між ББДХ та вмістом серотоніну в плазмі ($r=-0,810$; $p<0,05$) та сироватці крові ($r=-0,760$; $p<0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У хворих на генералізований атеросклероз з синдромом переміжної кульгавості та клінічними проявами ураження судинних басейнів: церебрального, коронарного, мезентеріального, феморального, рекомендовано додавати цилостазол в дозі 200 мг на добу з метою збільшення об'ємного кровопостачання в уражених атеросклерозом артеріях.

2. У хворих на генералізований атеросклероз при наявності високих рівнів периферичного серотоніну рекомендовано додатково до комплексної терапії призначати цилостазол в дозі 100 мг двічі на день, у зв'язку з його властивостями сприяти зниженню високих рівнів серотоніну, що асоціюється з поліпшенням кровотоку в уражених атеросклерозом артеріях.

3. У хворих з наявністю атеросклеротичного гемодинамічно значимого ураження мезентеріальних артерій рекомендовано визначати вміст серотоніну в плазмі крові. При підвищенні максимально допустимого рівня серотоніну рекомендовано призначати цилостазол в дозі 200 мг на добу з метою запобігання розвитку гіпотонії, брадикардії та сприяти підвищенню об'ємного кровотоку в мезентеріальних артеріях.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Авилова, Мария Владимировна, and Елена Дмитриевна Космачева. "Мультифокальный атеросклероз: проблема сочетанного атеросклеротического поражения коронарного и брахиоцефального бассейнов." Креативная кардиология 1 (2013): 5-13.
2. Ахадов, Ш. В., et al. "Оценка активности и клиническое значение симпатoadреналовой системы у больных артериальной гипертензией." Российский кардиологический журнал 2 (2009).
3. Билютин-Асланян, Роберт Владимирович, et al. "Комбинированные атеросклеротические повреждения сосудов головного мозга и сердца: факторы риска." Педиатр 6.1 (2015).
4. Бокерия Л. А., et al. "ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОДХОД И РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ И КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ." Бюллетень НЦССХ им. АН Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания 13.5 (2012): 51-59.
5. Бунова С.С., Усачева Е.В. & Иванов А.Ю. Влияние сосудистого события на приверженность к лечению у пациентов с коронарным атеросклерозом. Ангиология и сосудистая хирургия. — (2015) Т. 21, № 2. – С. 15-19.
6. Віничук, С. М., and О. Є. Фартушна. "Епідеміологія транзиторних ішемічних атак у структурі гострих порушень мозкового кровообігу в Україні та інших країнах." Міжнародний неврологічний журнал 5 (2017): 105-111.
7. Гавриленко, А. В., А. Э. Котов, and Я. Ю. Муравьева. "Влияние тактических ошибок на результаты хирургического лечения пациентов с критической ишемией нижних конечностей." Ангиология и сосудистая хирургия 16.1 (2010): 138-143.
8. Голимбет, В. Е., et al. "Функциональное состояние серотонинергической системы и полиморфизм 5-HTTLPR гена переносчика серотонина у больных шизофренией." Молекулярная биология 44.2 (2010): 251-256.

9. Гомыранова, Н. В., et al. "Исследование взаимосвязи показателей жесткости артерий с биохимическими факторами атеротромбоза у лиц разного возраста." Кардиоваскулярная терапия и профилактика 14.3 (2015).
10. Дюба, Д. Ш., et al. "Профилактика церебральных осложнений у больных с атеросклеротическим поражением сонных и коронарных артерий." Український вісник психоневрології 20, вип. 3 (2012): 92-92.
11. Жарінов О.Й., Куць В.О «Холтерівське та фрагментарне моніторування ЕКГ. Навчальний посібник» Київ, (2010): 127
12. Келина, Н. Ю., et al. "Определение естественных антител к эндогенным биорегуляторам в технологиях оценки риска у больных с кардиопатологией." Нейронаука для медицины и психологии (2012).
13. Келина, Нина Юрьевна, Татьяна Юрьевна Мамелина, and Инга Владимировна Полуянова. "Эндогенные биорегуляторы в системе оценки риска для здоровья у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями." Молодой ученый 4 (2014): 418-420.
14. Коваленко, Володимир Миколайович, et al. "Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування." (2018): с.96
15. Кужугет, Р. А., et al. "Пути улучшения ближайших и отдаленных результатов каротидной эндартерэктомии." Ангиология и сосудистая хирургия 22.1 (2016): 111-117.
16. Лизогуб, В. Г., Купчинская Е.Г., and Бугайцев А.А.. "Цилостазол–антиагрегант с большими перспективами." Ліки України 2 (2018): 218., с.10-15.
17. Максименко, Е. Г., and В. Н. Савченко. "Уровень триптофана и серотонина в условиях судорожной готовности головного мозга." Вестник Харьковского национального университета имени ВН Каразина. Серия «Медицина» 1 (494) (2000).
18. Моцак Т.М. «ОСОБЛИВОСТІ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ НА ФОНІ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗУ ПІД ВПЛИВОМ

- ЦИЛОСТАЗОЛУ», *Український науково-медичний молодіжний журнал*, вип. 119, вип. 4, Грудень 2020, с.56-65
19. Моцак Т.М. «Роль порушення обміну триптофану та серотоніну у хворих на генералізований атеросклероз» *Український кардіологічний журнал* Матеріали XXI Національного конгресу кардіологів України (Київ, 22—25 вересня 2020 р.)//Том 27 (2)2020 – с.32
 20. Моцак Т.М., Лизогуб В.Г., Бугайцев А.А.. «ВПЛИВ ЦИЛОСТАЗОЛУ НА КЛІНІКО-ГЕМОДИНАМІЧНІ ТА ПОВ'ЯЗАНІ З НИМИ ГУМОРАЛЬНІ ФАКТОРИ У ХВОРИХ З УСКЛАДНЕНИМ ПЕРЕБІГОМ АТЕРОСКЛЕРОЗУ» International scientific and practical conference PROSPECTS FOR THE DEVELOPMENT MEDICINE IN EU COUNTRIES AND UKRAINE, - December 21-22, Wloclawek, Republic of Poland, 2018 – p.55-56
 21. Моцак Т., Лизогуб В., Купчинська О., і Бугайцев О. «РІВЕНЬ СЕРОТОНІНУ У ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ ТА ЙОГО ДИНАМІКА ПІД ВПЛИВОМ ЦИЛОСТАЗОЛУ». *Український науково-медичний молодіжний журнал*, вип. 116, вип. 2, Липень 2020, с. 44-57, doi:10.32345/USMJ.2(116).2020.44-57.
 22. Павлюк, В. І. "Практична ехокардіографія." *Львів: Медицина Світу* 49 (2014):119-123
 23. Пасохіна О.В., Смірнова А.Ю. «Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (MoCA)» *Здоров'я України* (2011): 44-45
 24. Полянцев, А. А., П. В. Мозговой, and Д. В. Фролов. "ОБЛИТЕРИРУЮЩИЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ (клиника, диагностика, методы хирургического лечения)." *Вестник волгоградского государственного медицинского университета* 1 (29) (2009).
 25. Поскотинова, Л. В., et al. "Роль серотонина в изменении нейро-вегетативных показателей при биоуправлении параметрами вариабельности сердечного ритма у лиц с различным уровнем артериального давления." *Фундаментальные исследования* 9-4 (2012): 827-830.

26. Радченко О.М.«Атеросклероз» Велика українська енциклопедія. URL: <https://vue.gov.ua/Атеросклероз> (дата звернення: 1.05.2020).
27. Садыкова, Динара Ильгизаровна, Разина Рамазановна Нигматуллина, and Гульфия Нагимовна Афлятумова. "Роль серотонинергической системы в развитии заболеваний сердца и сосудов у детей." Казанский медицинский журнал 96.4 (2015).665-669
28. Стаднік, С. М. "Сучасний погляд на проблему мультифокального атеросклерозу." Острые и неотлож. состояния в практике врача (2015) (1)25-30.
29. Федченко, Николай Петрович, and Николай Николаевич Федченко. "Теоретические и морфологические закономерности патогенеза атеросклероза и основных его осложнений. Новые подходы к их профилактике и лечению." Морфологія 3,№ 1 (2009): 14-21.
30. Целуйко, В. И., and О. В. Радченко. "Холтеровское мониторирование в диагностике нарушений ритма и проводимости сердца." *Ліки України* 5-6 (2016): 201-202.
31. Центр медичної статистики України. Довідник демографічних даних по Україні за 2019 рік . URL: <http://medstat.gov.ua/ukr/statdov.html>. [цитовано 2020 Трав];
32. Яковлева, Л. М., and В. Й. Целуйко. "Факторы, які асоціюються з підвищеним ризиком несприятливих серцевосудинних подій у хворих на ішемічну хворобу серця з верифікованим атеросклерозом коронарних артерій за тривалого спостереження." *Серце і судини* 1 (2014): 47-56.
33. "A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control." *The New England journal of medicine* vol. 377,25 (2017): 2506. doi:10.1056/NEJMx170008
34. Aboyans, V. "Polyvascular disease: definition, epidemiology, relevance." *PanVascular Medicine*. 2nd ed. Berlin: Springer (2015): 4779-810.
35. Aboyans, Victor et al. "Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart

- Association." *Circulation* vol. 126,24 (2012): 2890-909.
doi:10.1161/CIR.0b013e318276fbc
36. Aboyans, Victor et al. "Subclinical peripheral arterial disease and incompressible ankle arteries are both long-term prognostic factors in patients undergoing coronary artery bypass grafting." *Journal of the American College of Cardiology* vol. 46,5 (2005): 815-20. doi:10.1016/j.jacc.2005.05.066
 37. Aboyans, Victor, et al. "2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular ..." *European heart journal* 39.9 (2018): 763-816.
 38. Aboyans, Victor, et al. "Épidémiologie de l'artériopathie des membres inférieurs." [Epidemiology of lower extremity artery disease]. *La Presse Médicale* 47.1 (2018): 38-46.
 39. Agrawal, Neeraj K et al. "Cilostazol reduces inflammatory burden and oxidative stress in hypertensive type 2 diabetes mellitus patients." *Pharmacological research* vol. 56,2 (2007): 118-23. doi:10.1016/j.phrs.2007.04.007
 40. Ahmed, B, and H Al-Khaffaf. "Prevalence of significant asymptomatic carotid artery disease in patients with peripheral vascular disease: a meta-analysis." *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery* vol. 37,3 (2009): 262-71. doi:10.1016/j.ejvs.2008.10.017
 41. Alexander, Karen P., et al. "Acute coronary care in the elderly, part II: ST-segment-elevation myocardial infarction: A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: In collaboration with the Society of Geriatric Cardiology." *Circulation* 115.19 (2007): 2570-2589.

42. Ali, Farzana Nawaz, and Teresa L. Carman. "Medical management for chronic atherosclerotic peripheral arterial disease." *Drugs* 72.16 (2012): 2073-2085.
43. Amudha, K et al. "Prevalence of peripheral artery disease in urban high-risk Malaysian patients." *International journal of clinical practice* vol. 57,5 (2003): 369-72.
44. Ankle Brachial Index Collaboration et al. "Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis." *JAMA* vol. 300,2 (2008): 197-208. doi:10.1001/jama.300.2.197
45. Antoniou, George A et al. "Statin therapy in lower limb peripheral arterial disease: Systematic review and meta-analysis." *Vascular pharmacology* vol. 63,2 (2014): 79-87. doi:10.1016/j.vph.2014.09.001
46. Arenillas, Juan F. "Intracranial atherosclerosis: current concepts." *Stroke* 42.1_suppl_1 (2011): S20-S23.
47. Armstrong, Ehrin J et al. "Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use is associated with reduced major adverse cardiovascular events among patients with critical limb ischemia." *Vascular medicine (London, England)* vol. 20,3 (2015): 237-44. doi:10.1177/1358863X15574321
48. Aronow, W S, and C Ahn. "Effect of beta blockers on incidence of new coronary events in older persons with prior myocardial infarction and symptomatic peripheral arterial disease." *The American journal of cardiology* vol. 87,11 (2001): 1284-6. doi:10.1016/s0002-9149(01)01521-1
49. Aung, P P et al. "Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb." *The Cochrane database of systematic reviews* vol. 2007,4 CD000123. 17 Oct. 2007, doi:10.1002/14651858.CD000123.pub2
50. Ayme-Dietrich, Estelle, et al. "Cardiovascular remodeling and the peripheral serotonergic system." *Archives of cardiovascular diseases* 110.1 (2017): 51-59.
51. Ayme-Dietrich, Estelle, et al. "Contribution of serotonin to cardiac remodeling associated with hypertensive diastolic ventricular dysfunction in rats." *Journal of hypertension* 33.11 (2015): 2310-2321.

52. Bäck, Magnus, et al. "Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities." *Nature Reviews Cardiology* 16.7 (2019): 389-406ha
53. Bageacu, S et al. "Incidental visceral and renal artery stenosis in patients undergoing coronary angiography." *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery* vol. 41,3 (2011): 385-90. doi:10.1016/j.ejvs.2010.11.014
54. Ban, Yoshiyuki, et al. "Impact of increased plasma serotonin levels and carotid atherosclerosis on vascular dementia." *Atherosclerosis* 195.1 (2007): 153-159.
55. Bavry, Anthony A et al. "Outcomes Among hypertensive patients with concomitant peripheral and coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/Trandolapril Study." *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)* vol. 55,1 (2010): 48-53. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.142240
56. Belagaje, Samir R. "Stroke Rehabilitation." *Continuum (Minneapolis, Minn.)* vol. 23,1, Cerebrovascular Disease (2017): 238-253. doi:10.1212/CON.0000000000000423
57. Belcaro, Gianni, et al. "Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: a 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study)." *Atherosclerosis* 156.2 (2001): 379-387.
58. Benjamin, Emelia J., et al. "Heart disease and stroke Statistics-2019 update a report from the American Heart Association." *Circulation* (2019).
59. Bentzon, Jacob Fog, et al. "Mechanisms of plaque formation and rupture." *Circulation research* 114.12 (2014): 1852-1866.
60. Boote, Evan J. "AAPM/RSNA physics tutorial for residents: topics in US: Doppler US techniques: concepts of blood flow detection and flow dynamics." *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* vol. 23,5 (2003): 1315-27. doi:10.1148/rg.235035080
61. Boulanger, Marion, et al. "Long-term risk of myocardial infarction compared to recurrent stroke after transient ischemic attack and ischemic stroke: systematic

- review and meta-analysis." *Journal of the American Heart Association* 7.2 (2018): e007267.
62. Brammås, Anna et al. "Mortality after ischemic stroke in patients with acute myocardial infarction: predictors and trends over time in Sweden." *Stroke* vol. 44,11 (2013): 3050-5. doi:10.1161/STROKEAHA.113.001434
63. Brattelid, Trond, et al. "Serotonin responsiveness through 5-HT_{2A} and 5-HT₄ receptors is differentially regulated in hypertrophic and failing rat cardiac ventricle." *Journal of molecular and cellular cardiology* 43.6 (2007): 767-779.
64. Brinjikji, Waleed, et al. "Ultrasound characteristics of symptomatic carotid plaques: a systematic review and meta-analysis." *Cerebrovascular Diseases* 40.3-4 (2015): 165-174.
65. Brossa, M., et al. "Cost-effectiveness analysis of cilostazol vs naftidrofuryl and pentoxifilline for the treatment of intermittent claudication in Spain." *Angiologia*. 63 (2011): 103-107
66. Budaj, Andrzej et al. "Magnitude of and risk factors for in-hospital and postdischarge stroke in patients with acute coronary syndromes: findings from a Global Registry of Acute Coronary Events." *Circulation* vol. 111,24 (2005): 3242-7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.512806
67. Calvet, David et al. "Prevalence of asymptomatic coronary artery disease in ischemic stroke patients: the PRECORIS study." *Circulation* vol. 121,14 (2010): 1623-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.906958
68. Cerqueira, Nereide Freire et al. "Pathophysiology of mesenteric ischemia/reperfusion: a review." *Acta cirurgica brasileira* vol. 20,4 (2005): 336-43. doi:10.1590/s0102-86502005000400013
69. Chao, Ting-Hsing et al. "Cilostazol Enhances Mobilization of Circulating Endothelial Progenitor Cells and Improves Endothelium-Dependent Function in Patients at High Risk of Cardiovascular Disease." *Angiology* vol. 67,7 (2016): 638-46. doi:10.1177/0003319715606249

70. Char, D, and G Hines. "Chronic mesenteric ischemia: diagnosis and treatment." *Heart disease (Hagerstown, Md.)* vol. 3,4 (2001): 231-5. doi:10.1097/00132580-200107000-00005
71. Chi, Yung-Wei, and Michael R Jaff. "Optimal risk factor modification and medical management of the patient with peripheral arterial disease." *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* vol. 71,4 (2008): 475-89. doi:10.1002/ccd.21401
72. Cho, Iksung et al. "Coronary computed tomographic angiography and risk of all-cause mortality and nonfatal myocardial infarction in subjects without chest pain syndrome from the CONFIRM Registry (coronary CT angiography evaluation for clinical outcomes: an international multicenter registry)." *Circulation* vol. 126,3 (2012): 304-13. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.081380
73. Clark, Christopher E et al. "Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis." *Lancet (London, England)* vol. 379,9819 (2012): 905-914. doi:10.1016/S0140-6736(11)61710-8
74. Cournot, Maxime et al. "Additional prognostic value of physical examination, exercise testing, and arterial ultrasonography for coronary risk assessment in primary prevention." *American heart journal* vol. 158,5 (2009): 845-51. doi:10.1016/j.ahj.2009.08.017
75. Criqui, Michael H, and Victor Aboyans. "Epidemiology of peripheral artery disease." *Circulation research* vol. 116,9 (2015): 1509-26. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.303849
76. Cronin, L et al. "Stroke in relation to cardiac procedures in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: a study involving >18 000 patients." *Circulation* vol. 104,3 (2001): 269-74. doi:10.1161/01.cir.104.3.269
77. Cushman, William C et al. "SPRINT Trial Results: Latest News in Hypertension Management." *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)* vol. 67,2 (2016): 263-5. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06722

78. D'agostino, Ralph B., et al. "General cardiovascular risk profile for use in primary care." *Circulation* 117.6 (2008): 743-753.
79. de Weerd, Marjolein et al. "Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis according to age and sex: systematic review and metaregression analysis." *Stroke* vol. 40,4 (2009): 1105-13. doi:10.1161/STROKEAHA.108.532218
80. Dellborg, Mikael et al. "Efficacy and safety with ticagrelor in patients with prior myocardial infarction in the approved European label: insights from PEGASUS-TIMI 54." *European heart journal. Cardiovascular pharmacotherapy* vol. 5,4 (2019): 200-206. doi:10.1093/ehjcvp/pvz020
81. Diehm, Curt et al. "High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study." *Atherosclerosis* vol. 172,1 (2004): 95-105. doi:10.1016/s0021-9150(03)00204-1
82. Diener, Hans-Christoph et al. "Design of Randomized, double-blind, Evaluation in secondary Stroke Prevention comparing the Efficacy and safety of the oral Thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs. acetylsalicylic acid in patients with Embolic Stroke of Undetermined Source (RE-SPECT ESUS)." *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society* vol. 10,8 (2015): 1309-12. doi:10.1111/ijss.12630
83. Dodson, John A., et al. "Cognitive impairment in older adults with heart failure: prevalence, documentation, and impact on outcomes." *The American journal of medicine* 126.2 (2013): 120-126.
84. Dutta, Monisha et al. "Incidence and prevention of ischemic stroke following myocardial infarction: review of current literature." *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)* vol. 22,5-6 (2006): 331-9. doi:10.1159/000094847
85. El-Merahbi, Rabih et al. "The roles of peripheral serotonin in metabolic homeostasis." *FEBS letters* vol. 589,15 (2015): 1728-34. doi:10.1016/j.febslet.2015.05.054

86. .Enbaek, F., and Ib Magnussen. "Determination of 5-hydroxytryptophan in plasma by high-performance liquid chromatography and fluorometric detection after phthaldialdehyde reaction." *Clinical chemistry* 24.2 (1978): 376-378.
87. Endorsed by: the European Stroke Organisation (ESO), et al. "ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC)." *European heart journal* 32.22 (2011): 2851-2906.
88. Fernández-Friera, Leticia et al. "Prevalence, Vascular Distribution, and Multiterritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort: The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study." *Circulation* vol. 131,24 (2015): 2104-13. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014310
89. Fernández-Friera, Leticia, Borja Ibáñez, and Valentín Fuster. "Imaging subclinical atherosclerosis: is it ready for prime time? A review." *Journal of cardiovascular translational research* 7.7 (2014): 623-634.
90. Fisicaro, Maurizio. "Perché il cardiologo deve occuparsi dell'arteriopatia obliterante degli arti inferiori?" [Why are cardiologists to be concerned about obliterating arterial disease of the lower leg?]. *Italian heart journal. Supplement: official journal of the Italian Federation of Cardiology* vol. 4,4 (2003): 306-18.
91. Fowkes, F Gerald R et al. "Ankle-brachial index and extent of atherothrombosis in 8891 patients with or at risk of vascular disease: results of the international AGATHA study." *European heart journal* vol. 27,15 (2006): 1861-7. doi:10.1093/eurheartj/ehl114
92. Fowkes, F Gerald R et al. "Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis." *Lancet (London, England)* vol. 382,9901 (2013): 1329-40. doi:10.1016/S0140-6736(13)61249-0

93. Fowkes, F Gerry R et al. "Peripheral artery disease: epidemiology and global perspectives." *Nature reviews. Cardiology* vol. 14,3 (2017): 156-170. doi:10.1038/nrcardio.2016.179
94. Friedland, Sayuri N et al. "Meta-analysis of randomized controlled trials on effect of cilostazol on restenosis rates and outcomes after percutaneous coronary intervention." *The American journal of cardiology* vol. 109,10 (2012): 1397-404. doi:10.1016/j.amjcard.2012.01.349
95. Frishman, William H., and Pam Grewall. "Serotonin and the heart." *Annals of medicine* 32.3 (2000): 195-209
96. Geng, Deng-Feng et al. "Effect of cilostazol on the progression of carotid intima-media thickness: a meta-analysis of randomized controlled trials." *Atherosclerosis* vol. 220,1 (2012): 177-83. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.09.048
97. Gerhard-Herman, Marie D et al. "2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines." *Circulation* vol. 135,12 (2017): e686-e725. doi:10.1161/CIR.0000000000000470
98. Giannopoulos, A et al. "Long-term Mortality in Patients with Asymptomatic Carotid Stenosis: Implications for Statin Therapy." *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery* vol. 50,5 (2015): 573-82. doi:10.1016/j.ejvs.2015.06.115
99. Gildea, John J., et al. "Dopamine and angiotensin type 2 receptors cooperatively inhibit sodium transport in human renal proximal tubule cells." *Hypertension* 60.2 (2012): 396-403..].
100. Grant, Edward G., et al. "Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis—Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference." *Radiology* 229.2 (2003): 340-346.
101. Grenon, S Marlene et al. "Peripheral artery disease and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease: insights from the Heart and Soul

- Study." *Vascular medicine* (London, England) vol. 18,4 (2013): 176-84. doi:10.1177/1358863X13493825
102. Grøndal, N et al. "Baseline prevalence of abdominal aortic aneurysm, peripheral arterial disease and hypertension in men aged 65-74 years from a population screening study (VIVA trial)." *The British journal of surgery* vol. 102,8 (2015): 902-6. doi:10.1002/bjs.9825
103. Gu, Hui, et al. "Sex differences in coronary atherosclerosis progression and major adverse cardiac events in patients with suspected coronary artery disease." *Journal of cardiovascular computed tomography* 11.5 (2017): 367-372.
104. Hamburg, Naomi M., and Mark A. Creager. "Pathophysiology of intermittent claudication in peripheral artery disease." *Circulation Journal* 81.3 (2017): 281-289.
105. Hansen, Kimberley J et al. "Mesenteric artery disease in the elderly." *Journal of vascular surgery* vol. 40,1 (2004): 45-52. doi:10.1016/j.jvs.2004.03.022
106. Hansson, Göran K., Peter Libby, and Ira Tabas. "Inflammation and plaque vulnerability." *Journal of internal medicine* 278.5 (2015): 483-493
107. Hara, Katsuko, et al. "The ratio of plasma to whole-blood serotonin may be a novel marker of atherosclerotic cardiovascular disease." *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 144.1 (2004): 31-37.
108. Hart, Robert G et al. "Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct." *The Lancet. Neurology* vol. 13,4 (2014): 429-38. doi:10.1016/S1474-4422(13)70310-7
109. Hashimoto, Ayako et al. "Activation of endothelial nitric oxide synthase by cilostazol via a cAMP/protein kinase A- and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent mechanism." *Atherosclerosis* vol. 189,2 (2006): 350-7. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2006.01.022
110. Hawkins, Lee Ann, et al. "Cognitive impairment and medication adherence in outpatients with heart failure." *Heart & Lung* 41.6 (2012): 572-582.
111. Heart Protection Study Collaborative Group. "Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major

- vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions.” *Journal of vascular surgery* vol. 45,4 (2007): 645-654; discussion 653-4. doi:10.1016/j.jvs.2006.12.054
112. Heiss, Christian. “Chronische mesenteriale Ischämie” [Chronic Mesenteric Ischemia]. *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946) vol. 143,20 (2018): 1426-1429. doi:10.1055/a-0585-8049
113. Heo, Sung Hyuk et al. “Effects of cilostazol against the progression of carotid IMT in symptomatic ischemic stroke patients.” *Journal of neurology* vol. 260,1 (2013): 122-30. doi:10.1007/s00415-012-6599-y
114. Hiatt, William R. “The US experience with cilostazol in treating intermittent claudication.” *Atherosclerosis. Supplements* vol. 6,4 (2005): 21-31. doi:10.1016/j.atherosclerosissup.2005.09.004
115. Hirsch, Alan T., et al. "Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care." *Jama* 286.11 (2001): 1317-1324.
116. Ho, Chin Yee, and Catherine M Shanahan. “Medial Arterial Calcification: An Overlooked Player in Peripheral Arterial Disease.” *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* vol. 36,8 (2016): 1475-82. doi:10.1161/ATVBAHA.116.306717
117. Hofmann, R et al. “Coronary angiography in patients undergoing carotid artery stenting shows a high incidence of significant coronary artery disease.” *Heart (British Cardiac Society)* vol. 91,11 (2005): 1438-41. doi:10.1136/hrt.2004.050906
118. Hong, Ja Bin, et al. "Ankle-brachial index and recurrent stroke risk: meta-analysis." *Stroke* 47.2 (2016): 317-322.
119. Hooi, J D et al. “Incidence of and risk factors for asymptomatic peripheral arterial occlusive disease: a longitudinal study.” *American journal of epidemiology* vol. 153,7 (2001): 666-72. doi:10.1093/aje/153.7.666
120. Hori, A et al. “Cilostazol stimulates revascularisation in response to ischaemia via an eNOS-dependent mechanism.” *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery* vol. 43,1 (2012): 62-5. doi:10.1016/j.ejvs.2011.07.015

121. Hussein, Ayman A et al. "Peripheral arterial disease and progression of coronary atherosclerosis." *Journal of the American College of Cardiology* vol. 57,10 (2011): 1220-5. doi:10.1016/j.jacc.2010.10.034
122. Iadecola, Costantino. "The pathobiology of vascular dementia." *Neuron* 80.4 (2013): 844-866.
123. Iida, Osamu, et al. "Cilostazol reduces angiographic restenosis after endovascular therapy for femoropopliteal lesions in the Sufficient Treatment of Peripheral Intervention by Cilostazol study." *Circulation* 127.23 (2013): 2307-2315.
124. Ikewaki, Katsunori et al. "Cilostazol, a potent phosphodiesterase type III inhibitor, selectively increases antiatherogenic high-density lipoprotein subclass LpA-I and improves postprandial lipemia in patients with type 2 diabetes mellitus." *Metabolism: clinical and experimental* vol. 51,10 (2002): 1348-54. doi:10.1053/meta.2002.35191
125. Il'icheva, R F, and S S Dolgosh. "Izmenenie aktivnosti sistem gistamina i serotoninina pri ostroï neprokhodimosti bryzhechnykh sosudov" [Change in the activity of the histamine and serotonin systems in acute obstruction of the mesenteric vessels]. *Biulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny* vol. 89,2 (1980): 153-5.
126. Imori, Yoichi et al. "Co-existence of carotid artery disease, renal artery stenosis, and lower extremity peripheral arterial disease in patients with coronary artery disease." *The American journal of cardiology* vol. 113,1 (2014): 30-5. doi:10.1016/j.amjcard.2013.09.015
127. Inouye, Sharon K., Rudi GJ Westendorp, and Jane S. Saczynski. "Delirium in elderly people." *The Lancet* 383.9920 (2014): 911-922.
128. Insull Jr, William. "The pathology of atherosclerosis: plaque development and plaque responses to medical treatment." *The American journal of medicine* 122.1 (2009): S3-S14.

129. Ishiguro, Mitsunori et al. "Phosphodiesterase-III inhibitor prevents hemorrhagic transformation induced by focal cerebral ischemia in mice treated with tPA." *PLoS one* vol. 5,12 e15178. 6 Dec. 2010, doi:10.1371/journal.pone.0015178
130. Jaff, Michael R et al. "An update on methods for revascularization and expansion of the TASC lesion classification to include below-the-knee arteries: A supplement to the inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II): The TASC steering committee." *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* vol. 86,4 (2015): 611-25. doi:10.1002/ccd.26122
131. Jaffré, Fabrice, et al. "Serotonin and angiotensin receptors in cardiac fibroblasts coregulate adrenergic-dependent cardiac hypertrophy." *Circulation research* 104.1 (2009): 113-123.
132. Järvinen, O et al. "Atherosclerosis of the visceral arteries." *VASA. Zeitschrift für Gefasskrankheiten* vol. 24,1 (1995): 9-14.
133. Kagatani, Tomoaki, et al. "Suppression of Neointimal Hyperplasia by External Application of Cilostazol-Eluting Film at Anastomotic Sites in a Canine Model." *Japanese Journal of Cardiovascular Surgery* 39.4 (2010): 162-171.
134. Kassem-Moussa, Hassan et al. "Incidence and characteristics of stroke during 90-day follow-up in patients stabilized after an acute coronary syndrome." *American heart journal* vol. 148,3 (2004): 439-46. doi:10.1016/j.ahj.2004.01.028
135. Kearney, Kathleen, et al. "Update on the management of chronic total occlusions in coronary artery disease." *Current atherosclerosis reports* 19.4 (2017): 19.
136. Khan, S., et al. "Characteristics and treatments of patients with peripheral arterial disease referred to UK vascular clinics: results of a prospective registry." *European journal of vascular and endovascular surgery* 33.4 (2007): 442-450
137. Kim, Eun Kyoung et al. "Peripheral artery disease in Korean patients undergoing percutaneous coronary intervention: prevalence and association with coronary artery disease severity." *Journal of Korean medical science* vol. 28,1 (2013): 87-92. doi:10.3346/jkms.2013.28.1.87

138. Kim, Hyung Jun, et al. "The hypolipidemic effect of cilostazol can be mediated by regulation of hepatic low-density lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP1) expression." *Metabolism* 63.1 (2014): 112-119
139. Kim, Jong S, and Oh Young Bang. "Medical Treatment of Intracranial Atherosclerosis: An Update." *Journal of stroke* vol. 19,3 (2017): 261-270. doi:10.5853/jos.2017.01830
140. Kim, Jong S., and David Bonovich. "Research on intracranial atherosclerosis from the East and West: why are the results different?." *Journal of stroke* 16.3 (2014): 105.
141. Knuuti, Juhani, et al. "2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: the Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC)." *European heart journal* 41.3 (2020): 407-477.
142. Komotar, Ricardo J., et al. "Update on the natural history of intracranial atherosclerotic disease: A critical review." *World journal of radiology* 2.5 (2010): 166.
143. Kuller, Lewis H., et al. "10-year follow-up of subclinical cardiovascular disease and risk of coronary heart disease in the Cardiovascular Health Study." *Archives of Internal Medicine* 166.1 (2006): 71-78.
144. Kumbhani, Dharam J et al. "Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry." *European heart journal* vol. 35,41 (2014): 2864-72. doi:10.1093/eurheartj/ehu080
145. Kwon, Sun U et al. "Cilostazol prevents the progression of the symptomatic intracranial arterial stenosis: the multicenter double-blind placebo-controlled trial of cilostazol in symptomatic intracranial arterial stenosis." *Stroke* vol. 36,4 (2005): 782-6. doi:10.1161/01.STR.0000157667.06542.b7
146. Lambert, M. A., and J. J. F. Belch. "Medical management of critical limb ischaemia: where do we stand today?." *Journal of internal medicine* 274.4 (2013): 295-307.

147. Lee, Moon Young, Nam Ho Kim, and Jum Suk Ko. "Protective Effect of Cilostazol Against Restraint Stress Induced Heart Failure in Post-Myocardial Infarction Rat Model." *Chonnam Medical Journal* 56.3 (2020): 180.
148. Leeper, Nicholas J et al. "Practice-based evidence: profiling the safety of cilostazol by text-mining of clinical notes." *PloS one* vol. 8,5 e63499. 23 May. 2013, doi:10.1371/journal.pone.0063499
149. Legg, Lynn A et al. "Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for stroke recovery." *The Cochrane database of systematic reviews* vol. 2019,11 CD009286. 26 Nov. 2019, doi:10.1002/14651858.CD009286.pub3
150. Li, Chun-Yi, et al. "High risk for future events in acute stroke patients with an ankle-brachial index less than 0.9." *Acta Cardiologica Sinica* 28.1 (2012): 17-24.
151. Li, Xiaoxuan, et al. "Arterial stiffness and cognitive impairment." *Journal of the neurological sciences* 380 (2017): 1-10.
152. Lin, Hsiu-Fen et al. "Carotid atherosclerosis among middle-aged individuals predicts cognition: A 10-year follow-up study." *Atherosclerosis* vol. 314 (2020): 27-32. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.015
153. Lizogub V. G., Kupchynska O. G., Motsak T. M., Bugaytsev O. O "THE EFFECTIVENESS OF CILOSTAZOL IN PATIENTS WITH GENERALIZED ATHEROSCLEROSIS". *World Science*, Vol. 2, no. 6(58), June 2020, pp. 20-26, doi:10.31435/rsglobal_ws/30062020/7108.
154. Lopez, J A et al. "Response of the mesenteric circulation to serotonin in normal and atherosclerotic monkeys: implications for the pathogenesis of non-occlusive intestinal ischaemia." *Cardiovascular research* vol. 23,2 (1989): 117-24. doi:10.1093/cvr/23.2.117
155. Lopez-Vilchez, Irene, et al. "Serotonin enhances platelet procoagulant properties and their activation induced during platelet tissue factor uptake." *Cardiovascular research* 84.2 (2009): 309-316.
156. Lorenz, Matthias W et al. "Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-

- analysis." *Circulation* vol. 115,4 (2007): 459-67.
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628875
157. Mancia, Giuseppe et al. "2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)." *Journal of hypertension* vol. 31,7 (2013): 1281-357.
doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
158. Manickavasagam, Saraswathy et al. "The cardioprotective effect of a statin and cilostazol combination: relationship to Akt and endothelial nitric oxide synthase activation." *Cardiovascular drugs and therapy* vol. 21,5 (2007): 321-30.
doi:10.1007/s10557-007-6036-0
159. Mann, Johannes F E et al. "Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial." *Lancet (London, England)* vol. 372,9638 (2008): 547-53. doi:10.1016/S0140-6736(08)61236-2
160. Manojlovic, Vladimir et al. "COMPLETENESS OF CIRCLE OF WILLIS IN ASYMPTOMATIC AND SYMPTOMATIC EXTRACRANIAL CAROTID DISEASE." *Medicinski pregled* vol. 69,11-12 (2016): 351-355.
doi:10.2298/mpns1612351m
161. Marius, RAC-ALBU, et al. "The role of ankle-brachial index for predicting peripheral arterial disease." *Maedica* 9.3 (2014): 295.
162. Martin, Alyce M et al. "The Diverse Metabolic Roles of Peripheral Serotonin." *Endocrinology* vol. 158,5 (2017): 1049-1063. doi:10.1210/en.2016-1839
163. Mauler, M et al. "Platelet serotonin modulates immune functions." *Hamostaseologie* vol. 36,1 (2016): 11-6. doi:10.5482/HAMO-14-11-0073
164. McDermott, Mary M., et al. "Treadmill exercise and resistance training in patients with peripheral arterial disease with and without intermittent claudication: a randomized controlled trial." *Jama* 301.2 (2009): 165-174.

165. Members, Writing Group, et al. "Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the american heart association." *circulation* 133.4 (2016): e38-e360.
166. Mensink, P B F et al. "Clinical significance of splanchnic artery stenosis." *The British journal of surgery* vol. 93,11 (2006): 1377-82. doi:10.1002/bjs.5481
167. Mensink, Peter B F et al. "Chronic gastrointestinal ischaemia: shifting paradigms." *Gut* vol. 60,5 (2011): 722-37. doi:10.1136/gut.2009.199695
168. Merkler Alexander E et al. "Duration of Heightened Ischemic Stroke Risk After Acute Myocardial Infarction." *Journal of the American Heart Association* vol. 7,22 (2018): e010782. doi:10.1161/JAHA.118.010782
169. Meves, Saskia H et al. "Peripheral arterial disease as an independent predictor for excess stroke morbidity and mortality in primary-care patients: 5-year results of the getABI study." *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)* vol. 29,6 (2010): 546-54. doi:10.1159/000306640
170. Milevska-Vovchuk, L. S. "Comparative Characteristic of Screening Scales for Cognitive Impairment Assessment." *INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL* 8.78 (2015): 41-44.
171. Mortensen, Janne Kaergaard et al. "The Serotonin Transporter Gene Polymorphisms and Risk of Ischemic Stroke." *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)* vol. 45,3-4 (2018): 187-192. doi:10.1159/000488364
172. Motsak T. «THE FEATURES OF HEMODYNAMIC AND HUMORAL CHANGES IN PATIENTS WITH GENERALIZED ATHEROSCLEROSIS UNDER THE INFLUENCE OF CILOSTAZOL», 88th EAS Virtual Congress, - Geneve, Switzerland -04-07 October 2020
173. Motsak Tetiana, Bugaytsev Oleksandr «THE INFLUENCE OF CILOSTAZOL ON CEREBRAL AND PERIPHERAL HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH GENERALIZED ATHEROSCLEROSIS» 57th Polish and 15th International Conference Juvenes Pro Medicina 2019-Abstract book - Juvenes Pro Medicina 2019 - 24- 25th May 2019, Łódź, Poland – p.303
174. Motsak, T., and V. Lizogub. "THE INFLUENCE OF CILOSTAZOL ON CLINICAL-HEMODYNAMIC AND RELATED HUMORAL FACTORS IN

- PATIENTS WITH COMPLICATED ARTERIAL HYPERTENSION." *Biological Markers in Fundamental and Clinical Medicine (scientific journal)* 2.2 (2018): 42-43. DOI: 10.29256/v.02.02.2018.escbm33
175. Mozaffarian, D., et al. "Stroke Statistics Subcommittee." Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 133.4 (2016): 447-454..
 176. Mukherjee, Debabrata et al. "Impact of prior peripheral arterial disease and stroke on outcomes of acute coronary syndromes and effect of evidence-based therapies (from the Global Registry of Acute Coronary Events)." *The American journal of cardiology* vol. 100,1 (2007): 1-6. doi:10.1016/j.amjcard.2007.02.046
 177. Mukherjee, Debabrata, and Kim Eagle. "The importance of early diagnosis and treatment in peripheral arterial disease: insights from the PARTNERS and REACH registries." *Current vascular pharmacology* vol. 8,3 (2010): 293-300. doi:10.2174/157016110791112304
 178. Nebigil, Canan G., et al. "Serotonin is a novel survival factor of cardiomyocytes: mitochondria as a target of 5-HT_{2B}-receptor signaling." *The FASEB journal* 17.10 (2003): 1373-1375
 179. Niu, Peng-Peng, et al. "Antiplatelet regimens in the long-term secondary prevention of transient ischaemic attack and ischaemic stroke: an updated network meta-analysis." *BMJ open* 6.3 (2016).
 180. O'Donnell, Mark E et al. "The vascular and biochemical effects of cilostazol in patients with peripheral arterial disease." *Journal of vascular surgery* vol. 49,5 (2009): 1226-34. doi:10.1016/j.jvs.2008.11.098]
 181. Oglat, Ammar A., et al. "A review of medical doppler ultrasonography of blood flow in general and especially in common carotid artery." *Journal of medical ultrasound* 26.1 (2018): 3-13
 182. Oh, Chang-Myung et al. "Regulation of systemic energy homeostasis by serotonin in adipose tissues." *Nature communications* vol. 6 6794. 13 Apr. 2015, doi:10.1038/ncomms7794

183. Oida, Koji et al. "Effect of cilostazol on impaired vasodilatory response of the brachial artery to ischemia in smokers." *Journal of atherosclerosis and thrombosis* vol. 10,2 (2003): 93-8. doi:10.5551/jat.10.93
184. Olin, Jeffrey W, and Brett A Sealove. "Peripheral artery disease: current insight into the disease and its diagnosis and management." *Mayo Clinic proceedings* vol. 85,7 (2010): 678-92. doi:10.4065/mcp.2010.0133
185. Ouweneel, Amber B., and Miranda Van Eck. "Lipoproteins as modulators of atherothrombosis: from endothelial function to primary and secondary coagulation." *Vascular Pharmacology* 82 (2016): 1-10
186. Padia, Shetal H., et al. "Mechanisms of dopamine D1 and angiotensin type 2 receptor interaction in natriuresis." *Hypertension* 59.2 (2012): 437-445.
187. Paravastu, Sharath Chandra Vikram et al. "Beta blockers for peripheral arterial disease." *The Cochrane database of systematic reviews* vol. 2013,9 CD005508. 11 Sep. 2013, doi:10.1002/14651858.CD005508.pub3
188. Pickett, Christopher A et al. "Carotid bruits as a prognostic indicator of cardiovascular death and myocardial infarction: a meta-analysis." *Lancet (London, England)* vol. 371,9624 (2008): 1587-94. doi:10.1016/S0140-6736(08)60691-1
189. Piepoli, Massimo F et al. "2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)." *European heart journal* vol. 37,29 (2016): 2315-2381. doi:10.1093/eurheartj/ehw106
190. Putaala, Jukka, and Tuomo Nieminen. "Stroke Risk Period After Acute Myocardial Infarction Revised." *Journal of the American Heart Association* vol. 7,22 (2018): e011200. doi:10.1161/JAHA.118.011200
191. Razzouk, Louai et al. "Co-existence of vascular disease in different arterial beds: Peripheral artery disease and carotid artery stenosis--Data from Life Line

- Screening(®).” *Atherosclerosis* vol. 241,2 (2015): 687-91.
doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.029
192. Regensteiner, Judith G et al. “Effect of cilostazol on treadmill walking, community-based walking ability, and health-related quality of life in patients with intermittent claudication due to peripheral arterial disease: meta-analysis of six randomized controlled trials.” *Journal of the American Geriatrics Society* vol. 50,12 (2002): 1939-46. doi:10.1046/j.1532-5415.2002.50604x
193. Resnick, Helaine E., et al. "Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study." *Circulation* 109.6 (2004): 733-739
194. Resnick, Karen A., and Ian L. Gordon. "Effects of cilostazol on arterial wound healing: a retrospective analysis." *Annals of vascular surgery* 28.6 (2014): 1513-1521.
195. Ridker, P. M. "Paynter NR Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men." *Circulation* 118.22 (2008): 2243-51.
196. Rizzo, Manfredi et al. “Cilostazol and atherogenic dyslipidemia: a clinically relevant effect?.” *Expert opinion on pharmacotherapy* vol. 12,4 (2011): 647-55. doi:10.1517/14656566.2011.557359
197. Rosner, Bernard, et al. "Blood pressure differences by ethnic group among United States children and adolescents." *Hypertension* 54.3 (2009): 502-508
198. Ross, David L. "Vascular medicine: a companion to Braunwald's heart disease, MA Creager, VJ Dzau, J. Loscalzo (Eds.), Saunders Elsevier, Philadelphia (2006)." (2008): 437.
199. Saczynski, Jane S et al. “Twenty-year trends in the incidence of stroke complicating acute myocardial infarction: Worcester Heart Attack Study.” *Archives of internal medicine* vol. 168,19 (2008): 2104-10. doi:10.1001/archinte.168.19.2104

200. Sampson, Uchechukwu K A et al. "Global and regional burden of death and disability from peripheral artery disease: 21 world regions, 1990 to 2010." *Global heart* vol. 9,1 (2014): 145-158.e21. doi:10.1016/j.gheart.2013.12.008
201. Sana, Aria et al. "Patients with chronic gastrointestinal ischemia have a higher cardiovascular disease risk and mortality." *Atherosclerosis* vol. 224,1 (2012): 235-41. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.07.007
202. Saw, Jacqueline et al. "The influence of peripheral arterial disease on outcomes: a pooled analysis of mortality in eight large randomized percutaneous coronary intervention trials." *Journal of the American College of Cardiology* vol. 48,8 (2006): 1567-72. doi:10.1016/j.jacc.2006.03.067
203. Schädlich, Peter K et al. "Cost effectiveness of ramipril in patients at high risk for cardiovascular events : economic evaluation of the HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) study for Germany from the Statutory Health Insurance perspective." *Pharmacoeconomics* vol. 22,15 (2004): 955-73. doi:10.2165/00019053-200422150-00001
204. Sen, Souvik, et al. "Association of asymptomatic peripheral arterial disease with vascular events in patients with stroke or transient ischemic attack." *Stroke* 40.11 (2009): 3472-3477.]
205. Shimizu, Yasuko, et al. "The role of serotonin in ischemic cellular damage and the infarct size-reducing effect of sarpogrelate, a 5-hydroxytryptamine-2 receptor blocker, in rabbit hearts." *Journal of the American College of Cardiology* 40.7 (2002): 1347-1355.
206. Shin, Eun-Seok et al. "A randomised, multicentre, double blind, placebo controlled trial to evaluate the efficacy and safety of cilostazol in patients with vasospastic angina." *Heart (British Cardiac Society)* vol. 100,19 (2014): 1531-6. doi:10.1136/heartjnl-2014-305986
207. Shinohara, Yukito et al. "Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial." *The Lancet. Neurology* vol. 9,10 (2010): 959-68. doi:10.1016/S1474-4422(10)70198-8

208. Sigvant, Birgitta et al. "A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences." *Journal of vascular surgery* vol. 45,6 (2007): 1185-91. doi:10.1016/j.jvs.2007.02.004
209. Silva, Jose A et al. "Endovascular therapy for chronic mesenteric ischemia." *Journal of the American College of Cardiology* vol. 47,5 (2006): 944-50. doi:10.1016/j.jacc.2005.10.056
210. Silvestrini, Mauro et al. "Carotid atherosclerosis and cognitive decline in patients with Alzheimer's disease." *Neurobiology of aging* vol. 30,8 (2009): 1177-83. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2007.11.008
211. Simanjuntak, Galvani Volta, Janno Sinaga, and Marthalena Simamora. "ANKLE BRACHIAL INDEX DAN SENSITIFITAS KAKI PADA PASIEN DM TIPE II." *Jurnal Mutiara Ners* 3.2 (2020): 89-94.
212. Squires, H et al. "A systematic review and economic evaluation of cilostazol, naftidrofuryl oxalate, pentoxifylline and inositol nicotinate for the treatment of intermittent claudication in people with peripheral arterial disease." *Health technology assessment (Winchester, England)* vol. 15,40 (2011): 1-210. doi:10.3310/hta15400
213. Steinhubl, Steven R., and David J. Moliterno. "The role of the platelet in the pathogenesis of atherothrombosis." *American Journal of Cardiovascular Drugs* 5.6 (2005): 399-408.
214. Subherwal, Sumeet et al. "Polyvascular disease and long-term cardiovascular outcomes in older patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction." *Circulation. Cardiovascular quality and outcomes* vol. 5,4 (2012): 541-9. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.111.964379
215. Sugiura, Tomonori, et al. "Serotonin in peripheral blood reflects oxidative stress and plays a crucial role in atherosclerosis: Novel insights toward holistic anti-atherothrombotic strategy." *Atherosclerosis* 246 (2016): 157-160.
216. Suh, Beomseok et al. "Incidentally detected atherosclerosis in the abdominal aorta or its major branches on computed tomography is highly associated with

- coronary heart disease in asymptomatic adults.” *Journal of cardiovascular computed tomography* vol. 12,4 (2018): 305-311. doi:10.1016/j.jcct.2018.03.001
217. Ten Cate, Hugo, and H. Coenraad Hemker. "Thrombin generation and atherothrombosis: what does the evidence indicate?." *Journal of the American Heart Association* 5.8 (2016): e003553.
218. Teramoto, Y et al. "Plasma levels of 5-HT and 5-HIAA increased after intestinal ischemia/reperfusion in rats." *The Japanese journal of physiology* vol. 48,5 (1998): 333-9. doi:10.2170/jjphysiol.48.333
219. Torii, Sho et al. "Histopathologic Characterization of Peripheral Arteries in Subjects With Abundant Risk Factors: Correlating Imaging With Pathology." *JACC. Cardiovascular imaging* vol. 12,8 Pt 1 (2019): 1501-1513. doi:10.1016/j.jcmg.2018.08.039
220. Tóth, Stefan et al. "Mesenteric ischemia-reperfusion injury: specific impact on different cell populations within the jejunal wall in rats." *Acta histochemica* vol. 114,3 (2012): 276-84. doi:10.1016/j.acthis.2011.06.004
221. Townsend, Nick, et al. "Cardiovascular disease in Europe—epidemiological update 2015." *European heart journal* 36.40 (2015): 2696-2705.
222. Tsivgoulis, Georgios, et al. "Low ankle-brachial index predicts early risk of recurrent stroke in patients with acute cerebral ischemia." *Atherosclerosis* 220.2 (2012): 407-412
223. Twine, Christopher P et al. "Angioplasty versus stenting for superficial femoral artery lesions." *The Cochrane database of systematic reviews*, 2 CD006767. 15 Apr. 2009, doi:10.1002/14651858.CD006767.pub2
224. Uchikawa, Tomoki, et al. "Cilostazol is useful for the treatment of sinus bradycardia and associated hemodynamic deterioration following heart transplantation." *International heart journal* (2019): 19-116.].
225. Uchiyama, Shinichiro et al. "Benefit of cilostazol in patients with high risk of bleeding: subanalysis of cilostazol stroke prevention study 2." *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)* vol. 37,4 (2014): 296-303. doi:10.1159/000360811

226. Urbano, Lorena et al. "Prevalence and risk factors associated with peripheral arterial disease in an adult population from Colombia." *Archivos de cardiologia de Mexico* vol. 88,2 (2018): 107-115. doi:10.1016/j.acmx.2017.02.002
227. van Dijk, Louisa J D et al. "Persistent symptom relief after revascularization in patients with single-artery chronic mesenteric ischemia." *Journal of vascular surgery* vol. 68,3 (2018): 779-785. doi:10.1016/j.jvs.2017.12.03
228. Virani, Salim S et al. "Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association." *Circulation* vol. 141,9 (2020): e139-e596. doi:10.1161/CIR.0000000000000757
229. Wassel, Christina L et al. "Family history of peripheral artery disease is associated with prevalence and severity of peripheral artery disease: the San Diego population study." *Journal of the American College of Cardiology* vol. 58,13 (2011): 1386-92. doi:10.1016/j.jacc.2011.06.023
230. Watanabe, Hitoshi et al. "Peripheral serotonin enhances lipid metabolism by accelerating bile acid turnover." *Endocrinology* vol. 151,10 (2010): 4776-86. doi:10.1210/en.2009-1349
231. Watts, Stephanie W., et al. "Serotonin and blood pressure regulation." *Pharmacological reviews* 64.2 (2012): 359-388
232. Weitz, J I et al. "Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review." *Circulation* vol. 94,11 (1996): 3026-49. doi:10.1161/01.cir.94.11.3026
233. Westin, Gregory G et al. "Association between statin medications and mortality, major adverse cardiovascular event, and amputation-free survival in patients with critical limb ischemia." *Journal of the American College of Cardiology* vol. 63,7 (2014): 682-690. doi:10.1016/j.jacc.2013.09.073
234. Wu, C., et al. "In vivo assessment of the impact of regional intracranial atherosclerotic lesions on brain arterial 3D hemodynamics." *American Journal of Neuroradiology* 38.3 (2017): 515-522.

235. Xu, Dachun et al. "Diagnostic value of ankle-brachial index in peripheral arterial disease: a meta-analysis." *The Canadian journal of cardiology* vol. 29,4 (2013): 492-8. doi:10.1016/j.cjca.2012.06.014
236. Xu, Lili et al. "Histamine promotes the differentiation of macrophages from CD11b⁺ myeloid cells and formation of foam cells through a Stat6-dependent pathway." *Atherosclerosis* vol. 263 (2017): 42-52. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.024
237. Yoshikawa, Hisao, et al. "Impact of Cilostazol on Left Ventricular Geometry and Function: Assessment by Tissue Doppler Imaging and Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography." *Echocardiography* 28.4 (2011): 431-437
238. Zuccalà, Giuseppe, et al. "The effects of cognitive impairment on mortality among hospitalized patients with heart failure." *The American journal of medicine* 115.2 (2003): 97-103.

ДОДАТКИ

Додаток 1

Монреальська шкала оцінки когнітивної функції

| Монреальская шкала оценки когнитивных функций | | ИМЯ: | Образование: | Дата рождения: | БАЛЛЫ | | |
|---|--|--|---------------|--|-------------|-------------------|-------------------------------------|
| | | Пол: | | ДАТА: | | | |
| Зрительно-конструктивные/исполнительные навыки | | Скопируйте куб | | Нарисуйте ЧАСЫ (Десять минут двенадцатого) | | | |
| | | | | | | | |
| [] | | [] | | [] | [] | [] | |
| | | Контур | | Цифры | Стрелки | /5 | |
| НАЗЫВАНИЕ | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| [] | | [] | | [] | | /3 | |
| ПАМЯТЬ | | | | | | | |
| Прочтите список слов, испытуемый должен повторить их. Делайте 2 попытки. Попросите повторить слова через 5 минут. | | ЛИЦО | БАРХАТ | ЦЕРКОВЬ | ФИАЛКА | КРАСНЫЙ | нет баллов |
| Попытка 1 | | | | | | | |
| Попытка 2 | | | | | | | |
| ВНИМАНИЕ | | | | | | | |
| Прочтите список цифр (1 цифра/сек). | | Испытуемый должен повторить их в прямом порядке. | | [] 2 1 8 5 4 | | | |
| | | Испытуемый должен повторить их в обратном порядке. | | [] 7 4 2 | | /2 | |
| Прочтите ряд букв. Испытуемый должен хлопнуть рукой на каждую букву А. Нет баллов при > 2 ошибок. | | [] Ф Б А В М Н А А Ж К Л Б А Ф А К Д Е А А А Ж А М О Ф А А Б | | | | | /1 |
| Серийное вычитание по 7 из 100. | | [] 93 | [] 86 | [] 79 | [] 72 | [] 65 | /3 |
| | | 4-5 правильных отв.: 3 балла, 2-3 правильных отв.: 2 балла, 1 правильный отв.: 1 балл, 0 правильных отв.: 0 баллов | | | | | |
| РЕЧЬ | | | | | | | |
| Повторите: Я знаю только одно, что Иван – это тот, кто может сегодня помочь. | | [] | | | | | /2 |
| Беглость речи/ за одну минуту назовите максимальное количество слов, начинающихся на букву Л | | [] _____ (N ≥ 11 слов) | | | | | /1 |
| Котика всегда пряталась под диваном, когда собаки были в комнате. | | [] | | | | | /2 |
| АБСТРАКЦИЯ | | | | | | | |
| Что общего между словами, например, банан – яблоко – фрукты | | [] поезд | [] велосипед | [] часы | [] линейка | /2 | |
| ОТРОЧЕННОЕ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ | | | | | | | |
| Необходимо назвать слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ | | ЛИЦО | БАРХАТ | ЦЕРКОВЬ | ФИАЛКА | КРАСНЫЙ | Баллы только за слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ |
| Подсказка категории | | [] | [] | [] | [] | [] | |
| Множественный выбор | | [] | [] | [] | [] | [] | |
| ДОПОЛНИТЕЛЬНО ПО ЖЕЛАНИЮ | | | | | | | |
| ОРИЕНТАЦИЯ | | | | | | | |
| [] Дата | | [] Месяц | [] Год | [] День недели | [] Место | [] Город | /6 |
| © Z.Nasreddine MD Version 7.1 | | www.mocatest.org | | Норма 26 / 30 | | КОЛИЧЕСТВО БАЛЛОВ | |
| Проведено: _____ | | | | | | /30 | |
| | | | | Добавить 1 балл, если образование ≤ 12 | | | |

(Montreal Cognitive Assessment – MoCA).

Тестування пацієнтів всіх груп проводили за стандартною методикою [19, 163], час виконання тесту складав в середньому 10 хвилин.

1) Зорово-конструктивні/ виконавчі навички:

- альтернативний взаємозв'язок – необхідно з'єднати лінією по черзі «1-А-2-Б і т.д. до 5-Д», при відсутності помилок і додаткових ліній, зараховується 1 бал;

- зорово-конструктивна функція («куб») – необхідно скопіювати намальований куб з врахуванням всіх ліній та кутів, при виконанні завдання – 1 бал;

- зорово-конструктивна навичка («годинник») – обстежуваному необхідно намалювати годинник з рівним контуром (1 бал), циферблатом (1 бал), стрілками (1 бал), які вказують час «10 хвилин на дванадцяті».

2) Назви: необхідно назвати тварин, які обстежуваний бачить на малюнку («лев, носоріг, верблюду»), по 1 балу за правильно названу тварину.

3) Пам'ять і увага: пацієнту зачитуються слова («обличчя, оксамит, церква, фіалка, червоний») та просять повторити і запам'ятати їх, в кінці тесту – ще раз запитуються ці ж слова.

4) Увага:

- обстежуваний повторює цифри в прямому порядку «2-1-8-5-4», а потім в зворотному – «7-4-2», за кожний ряд – по 1 балу;

- пацієнту необхідно вдарити кулаком по столу, коли він почує літеру «А» в наступному контексті букв: «ФБАВМНААЖКЛБАФАКДЕАААЖАМОФААБ», можна допустити не більше 2 помилок, тоді зараховується 1 бал;

- Увага і рахунок – серійне віднімання – від 100 віднімати по 7, так потрібно повторити 5 разів. За 1 правильну відповідь – зараховується 1 бал, за 2-3 привильні – 2 бали, за 4-5 правильних відповідей – 3 бали.

5) Мова:

- Повторення - пацієнту необхідно повторити дві фрази по черзі: «Я знаю тільки одне, що Іван – це той хто може сьогодні допомогти» та «Кішка завжди ховалась під диваном, коли собаки були у кімнаті». При точном повторюванні зараховується по 1 балу за кожне речення.

- швидкість вимови – обстежуваному необхідно назвати за 1 хвилину максимальну кількість слів, які починаються на літеру «Л». При кількості слів більше 11 – зараховується 1 бал.

б) Абстракція: обстежуваному необхідно зазначити, що є спільного між двома словами, наприклад, «банан - яблуко=фрукти». Пацієнту пропонується 2 пари слів: «поїзд – велосипед» та «годинник - лінійка». При правильній відповіді – по 1 балу за кожну аналогію.

7) Пам'ять:

- відстрочене згадування – без нагадування – пацієнт пригадує названі на початку тесту слова «обличчя, оксамит, церква, фіалка, червоний», за кожне правильне слово – 1 бал, максимально – 5 балів;

- відстрочене згадування з підказкою – ті ж самі слова, але з підказками;

- множинний вибір – якщо слова не згадуються з підказками, надається множинний вибір зі слів, де присутні необхідні слова.

8) Орієнтація: пацієнта просять назвати точну дату (1 бал), місяць (1 бал), рік (1 бал), день тижня (1 бал), місце (1 бал), місто (1 бал).

Максимальний результат – 30 балів, результат від 26 до 30 балів – варіант норми.

*Додаток 2***СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:**

1. Motsak, T., and V. Lizogub. "THE INFLUENCE OF CILOSTAZOL ON CLINICAL-HEMODYNAMIC AND RELATED HUMORAL FACTORS IN PATIENTS WITH COMPLICATED ARTERIAL HYPERTENSION." *Biological Markers in Fundamental and Clinical Medicine (scientific journal)* 2.2 (2018): 42-43. DOI: 10.29256/v.02.02.2018.escbm33 (Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено матеріали до друку).
2. Моцак Т.М., Лизогуб В.Г., Бугайцев А.А.. «ВПЛИВ ЦИЛОСТАЗОЛУ НА КЛІНІКО-ГЕМОДИНАМІЧНІ ТА ПОВ'ЯЗАНІ З НИМИ ГУМОРАЛЬНІ ФАКТОРИ У ХВОРИХ З УСКЛАДНЕНИМ ПЕРЕБІГОМ АТЕРОСКЛЕРОЗУ» International scientific and practical conference PROSPECTS FOR THE DEVELOPMENT MEDICINE IN EU COUNTRIES AND UKRAINE, - December 21-22, Wloclawek, Republic of Poland, 2018 – p.55-56 (Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено матеріали до друку).
3. Motsak Tetiana, Bugaytsev Oleksandr «THE INFLUENCE OF CILOSTAZOL ON CEREBRAL AND PERIPHERAL HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH GENERALIZED ATHEROSCLEROSIS» 57th Polish and 15th International Conference Juvenes Pro Medicina 2019-Abstract book - Juvenes Pro Medicina 2019 - 24- 25th May 2019, Łódź, Poland – p.303 (Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, сформульовані висновки підготовлено матеріал до друку).
4. Lizogub V. G., Kupchynska O. G., Motsak T. M., Bugaytsev O. O “THE EFFECTIVENESS OF CILOSTAZOL IN PATIENTS WITH GENERALIZED

- ATHEROSCLEROSIS”. *World Science*, Vol. 2, no. 6(58), June 2020, pp. 20-26, doi:10.31435/rsglobal_ws/30062020/7108. (Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено статтю до друку).
5. Моцак Т., Лизогуб В., Купчинська О., і Бугайцев О. «РІВЕНЬ СЕРОТОНІНУ У ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ ТА ЙОГО ДИНАМІКА ПІД ВПЛИВОМ ЦИЛОСТАЗОЛУ». *Український науково-медичний молодіжний журнал*, вип. 116, вип. 2, Липень 2020, с. 44-57, doi:10.32345/USMYJ.2(116).2020.44-57. (Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено статтю до друку).
 6. Моцак Т.М. «Роль порушення обміну триптофану та серотоніну у хворих на генералізований атеросклероз» *Український кардіологічний журнал* Матеріали XXI Національного конгресу кардіологів України (Київ, 22—25 вересня 2020 р.)//Том 27 (2)2020 – с.32 (Автором зібрано матеріал, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, сформульовані висновки, підготовлено матеріал до друку).
 7. Motsak T., Lizogub V., and Bugaytsev O. «THE FEATURES OF HEMODYNAMIC AND HUMORAL CHANGES IN PATIENTS WITH GENERALIZED ATHEROSCLEROSIS UNDER THE INFLUENCE OF CILOSTAZOL», 88th EAS Virtual Congress, - Geneve, Switzerland -04-07 October 2020//*Atherosclerosis*. – 2020. – Т. 315. – С. e245. (Автором зібрано матеріал, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, сформульовані висновки, підготовлено матеріал до друку).
 8. Моцак Т.М. «ОСОБЛИВОСТІ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ НА ФОНІ

ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗУ ПІД ВПЛИВОМ ЦИЛОСТАЗОЛУ», *Український науково-медичний молодіжний журнал*, вип. 119, вип. 4, Грудень 2020, с.56-65 (Автором зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, сформульовані висновки, підготовлено статтю до друку).

Апробація матеріалів дисертації.

Основні теоретичні та практичні положення, результати дисертаційного дослідження доповідались та обговорювались на Всеукраїнських та Міжнародних науково-практичних конференціях:

- Міжнародна науково-практична конференція «Prospects for the development medicine in eu countries and ukraine» (Польща, 2018);
- Міжнародна конференція «57th Polish and 15th International Conference Juvenes Pro Medicina 2019» (Польща, 2019);
- секція молодих вчених в рамках «XXI Національного конгресу кардіологів України» (Київ, 2020);
- Міжнародний Конгрес від Європейського товариства Атеросклерозу «88th EAS 2020 Virtual Congress» (Швейцарія, 2020).