

were informed of the aims, methods of clinical examination and they agreed to be subjects of studying a gene polymorphism. Results and conclusions. Thus, no probable differences between structural and functional parameters of the heart and the type of diastolic function of the left ventricle myocardium were indentified in the patients with ischemic heart disease and concomitant obesity depending on the genotype of the gene interleukin-6 (C-174G).

УДК 616.12 – 005.4 – 008.331.1

Кудря І.П., Шевченко Т.І., Шапошник О.А.

АУТОКОЇДИ ЯК ТРИГЕРИ І ПОТЕНЦІАТОРИ ЦИРКАДНИХ ЗМІН СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ В ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Метою дослідження було визначення циркадних змін серцевого ритму залежно від рівня маркерів запалення у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою. Досліджено 35 хворих з вищезгаданою патологією. Обстеження хворих проводилось згідно стандартів України, зокрема цілодобове моніторування електрокардіограми та визначення прозапальних цитокінів. У хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою з підвищеним рівнем інтерлейкіну-8 встановлено зниження хронотропної активності серця. Відмічається збільшення рівня інтерлейкіну-6 у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою з підвищеним рівнем інтерлейкіну-8. Підвищення рівня інтерлейкіну-1 β та зниження рівня С-реактивного білка характеризується значним переважанням у хворих симпатичного відділу нервової системи вночі. Виявлено збільшення стандартного відхилення R-R-інтервалів у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою з підвищеним рівнем ІЛ-6.

Ключові слова: інтерлейкіни, маркери запалення, серцевий ритм.

Дослідження є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №1 ВДНЗУ «УМСА» на тему «Запальний, ішемічний, больовий синдром у хворих на ішемічну хворобу серця: тригери, роль супутньої патології, механізми, критерії діагностики, лікування», № державної реєстрації 0112U003122.

Вступ

Незважаючи на досягнуті в останні десятиріччя успіхи у напрямку профілактики та лікування ішемічної хвороби серця (ІХС) та гіпертонічної хвороби (ГХ), вони досі є однією з найбільш актуальних проблем сучасної кардіології, що пов'язано з їх значною поширеністю, високим рівнем інвалідизації та смертності населення [2,3,7]. Суттєва роль в їх розвитку належить аутокоїдам, зокрема цитокінам, які ініціюють і підтримують процес запалення, а також активують і керують ним [7,8,9].

Запальні процеси відіграють істотну роль як у формуванні атеросклеротичної бляшки, так і в пошкодженні стабільної бляшки з подальшою тромботичною оклюзією та розвитком серцево-судинних ускладнень [2,4,12]. Невід'ємною частиною в розвитку ІХС та ГХ належить симпатoadреналовій та ренін-ангіотензин-альдостероновій системам, які активуються поряд з маркерами запального процесу [4,6,7]. Виявлено взаємозв'язок між рівнем запалення в коронарних судинах та зміною автономної регуляції серця [5,10,13], що підкреслює важливість системно-запального компонента в патогенезі атеросклеротичного процесу в коронарних артеріях [1,13]. Зв'язок між маркерами запалення та змінами варіабельності ритму у осіб з асимптоматичними станами ІХС розглядається як можливе свідчення дисбалансу вегетативної нервової системи [10,13]. Їх зміни асоціюються з про-

гностично несприятливим перебігом захворювань [2,11].

Тому дуже важливим з наукової та практичної точок зору пошук можливих зв'язків між станом нейро-вегетативної регуляції хронотропної функції серця та показниками запальних процесів у хворих на ІХС з супутньою ГХ.

Мета дослідження

Визначення циркадних змін серцевого ритму залежно від рівня маркерів запалення у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ.

Матеріали та методи дослідження

У дослідження було включено 35 хворих на ІХС в поєднанні з ГХ II-III стадії. 26 (74,3 %) хворих мали стабільну стенокардію напруження, з них 12 (34,3 %) – II функціонального класу (ФК), 14 (40 %) – III ФК; 9 (25,7 %) - у вигляді дифузного кардіосклерозу з серцевою недостатністю, в тому числі 6 (17,1 %) - у поєднанні з порушенням серцевого ритму. ГХ II стадії була у 20 (57,1 %) хворих, ГХ III стадія, постінфарктний кардіосклероз – у 15 (42,9 %). Порушення ритму і провідності серця виявлено у 13 (37,1 %) хворих, в тому числі поодинокі монотопну надшлуночкову – у 2 (5,7 %) і шлуночкову екстрасистолії – у 1 (2,8 %), пароксизмальну фібриляцію передсердь - у 5 (14,3 %), шлуночкову бігемінію – у 3 (8,6 %), поєднання політопної надшлуночкової і шлуночкової екстрасистолії – у 2 (5,7 %). Хронічна серцева недостатність II ФК за класифікацією Нью-

Йоркської асоціації кардіологів (NYHA) була у 20 (57,1 %) хворих, 12 (34,3 %) – III ФК, 3 (8,6 %) – IV ФК. Вік хворих - 61,63±1,26 роки; 7,83; 59,06-64,19 (M±SEM; SD; 95% CI), максимум – 72, мінімум – 44 роки. Серед досліджуваних пацієнтів було 27 (77,1 %) чоловіків та 8 (22,9 %) жінок.

Верифікацію діагнозу ІХС та ГХ відповідно до Рекомендацій Європейського кардіологічного товариства з діагностики та лікування стабільної ІХС (2013 р.), Рекомендації Європейського товариства гіпертензії та Європейського кардіологічного товариства по веденню хворих з артеріальною гіпертензією (2013 р.), Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної, третинної (високоспеціалізованої) допомоги хворим на артеріальну гіпертензію (наказ МОЗ України 24.05.2012 за № 384) і стабільну ішемічну хворобу серця (Наказ МОЗ України 02.03.2016 за № 152).

Дослідженням проводили цілодобове монітування електрокардіограми за допомогою системи «Кардіотехніка 4000АТ», «Кардіотехніка 04-АД-3» («ИНКАРТ», Росія). За показниками варіабельності серцевого ритму оцінювали стан вегетативної нервової системи, які рекомендовані в міжнародних стандартах Робочою групою Європейського кардіологічного товариства і Північноамериканських товариств кардіостимуляції й електрофізіології (Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996).

Запальний процес визначали за рівнем інтерлейкінів (ІЛ)-1β, -6, -8; СРБ із використанням твердофазного імуноферментного методу за

допомогою набору реагентів для: ІЛ-1β – “ProCon IL-1β” (С.-Петербург), ІЛ-6 – “ProCon IL-6” (С.-Петербург), ІЛ-8 – «ІЛ-8 – ИФА – БЕСТ» (Новосибірськ), СРБ – “hsCRP ELISA” (США). Рівень ІЛ-1β вважали нормальним, якщо він не перевищує 50 пкг/мл, ІЛ-6 < 5 пкг/мл, ІЛ-8 < 30 пкг/мл, СРБ в нормі 0,068±8,2 мг/л.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою програми SPSS for Windows Release 13.00. Оцінка достовірності відмінностей проводилась за двохвибірковим t критерієм Ст'юдента з урахуванням гомогенності за тестом Levene та його непараметричним аналогом Mann-Whitney U (MW). За результатами однофакторного тесту W тесту Shapiro-Wilks (SW) перевіряли нормальність розподілу варіацій. Отримані результати були представлені у вигляді M±SEM; SD; 95 % CI; Med; Q, де M - середня, SEM – стандартна похибка; SD – стандартне відхилення, 95 % CI – 95 % довірчі інтервали для середньої, Med – медіана, Q – нижні та верхні квартилі. Відмінності вважали значимими при p<0,05.

Результати та їх обговорення

Аналіз отриманих результатів показав, що у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ з підвищеним рівнем ІЛ-8 спостерігається збільшення мінімальної та максимальної частоти серцевих скорочень (ЧСС) вдень; середньої, мінімальної та максимальної ЧСС вночі на противагу нормальному рівню ІЛ-8 (табл. 1).

Таблиця 1

Хронотропна активність серця залежно від рівня ІЛ-8 у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ (M±SEM; SD; 95% CI; Med; Q)

Показники	Групи хворих на ІХС в поєднанні з ГХ із наступними рівнями ІЛ-8, пкг/мл	
	нормальним - не перевищує 30 пкг/мл (підгрупа 1, n=25)	підвищеним - перевищує 30 пкг/мл (підгрупа 2, n=10)
Мінімальна ЧСС удень, уд./хв.	58,82±2,15; 8,88; (54,26-63,38); 59; (54,5-63,5); параметричний за Psw=0,653; PLevene =0,265; Pst=0,016	50,44±1,72; 5,17; (46,47-54,42); 50; (46,5-53); параметричний за Psw=0,125
Максимальна ЧСС удень, уд./хв.	118,35±3,95; 16,28; (109,98-126,72); 115; (107,5-123,5); непараметричний за Psw=0,002; PMW=0,005	101,22±3,71; 11,13; (92,66-109,78); 105; (93,5-109,5); непараметричний за Psw=0,042
Середня ЧСС вночі, уд./хв.	66,18±2,89; 11,92; (60,05-72,3); 75; (60-74); непараметричний за Psw=0,006; PMW=0,997	55,56±1,92; 5,77; (51,12-59,99); 54; (51,5-59); параметричний за Psw=0,254; PLevene=0,143; Pst=0,034
Мінімальна ЧСС вночі, уд./хв.	57,88±2,44; 10,08; (52,69-63,07); 58; (51,5-65); параметричний за Psw=0,832; PLevene =0,08, Pst=0,025	49,56±1,57; 4,72; (45,93-53,18); 50; (45-51); непараметричний за Psw=0,049; Pmw=0,007
Максимальна ЧСС вночі, уд./хв.	96,29±6,01; 24,78; (83,55-109,04); 90; (76,5-107,5); непараметричний за Psw=0,025; PMW=0,039	78,11±2,26; 6,79; (72,89-83,33); 77; (72,5-83,5); параметричний за Psw=0,879; PLevene=0,018; Pst=0,08

Примітки: M – середня, SEM – стандартна похибка; SD – стандартне відхилення, 95% CI - 95% довірчі інтервали для середньої; Med – медіана; Q – нижні та верхні квартилі; Psw – визначення типу розподілу варіабельності за тестом за Shapiro-Wilk; Pst – різниця між групами за двовибірковим t - тестом Ст'юдента з урахуванням гомогенності за тестом Levene; PMW – різниця між групами за тестом Mann-Whitney (MW).

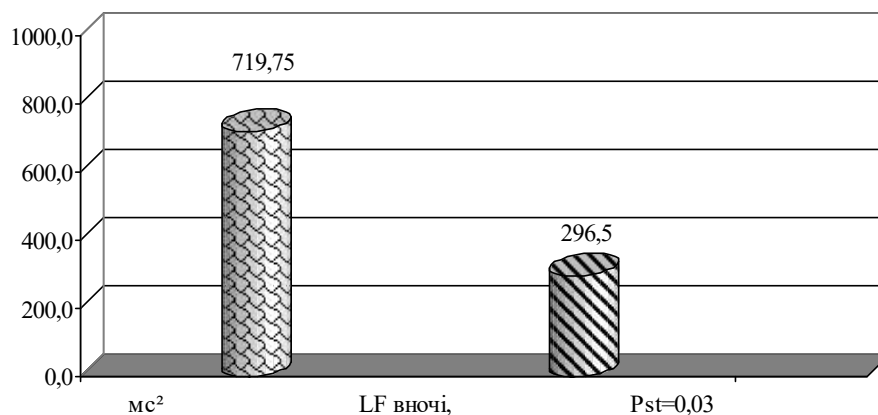
Встановлено збільшення рівня ІЛ-6 (M±SEM, SD; 95% CI; Med; Q: 11,11±3,48 пкг/мл; 10,43; (3,09-19,13); 10; (2-18); параметричний за Psw=0,343) у хворих на ІХС з супутньою ГХ з підвищеним рівнем ІЛ-8 на відмінну від тих, хто мав нормальний рівень ІЛ-8 (M±SEM, SD; 95% CI; Med; Q: 2,58±0,054 см; 0,22; (2,47-2,69); 2,5; (2,5-2,6); непараметричний за Psw=0,003;

PMW=0,048; M±SEM, SD; 95% CI; Med; Q: 7,18±3,11 пкг/мл; 12,8; (0,59-13,76); 0; (0-10); непараметричний за Psw=0,0001; PMW=0,021).

У 45,7 % хворих на ІХС в поєднанні з ГХ з нормальним рівнем СРБ встановлено зниження середнього значення потужності низькочастотного компонента спектра (LF) вночі (M±SEM, SD; 95% CI; Med; Q: 296,5±108,64 мс²; 266,12; (17,23-

575,78); 289; (27-516,75); параметричний за $P_{sw}=0,642$), на відмінну від тих, хто мав знижений рівень СРБ ($M \pm SEM, SD; 95\% CI; Med; Q: 52,16 \pm 2,2$ мс²; 9,59 %; (47,53-56,78); 52; (46-59); параметричний за $P_{sw}=0,988; P_{Levene}=0,054$;

$P_{st}=0,037$ та $M \pm SEM, SD; 95\% CI; Med; Q: 719,75 \pm 107,98$ мс²; 215,96; (376,11-1063,39); 641,5; (576,25-941,5); параметричний за $P_{sw}=0,092; P_{Levene}=0,749, P_{st}=0,03$) (рис. 1).



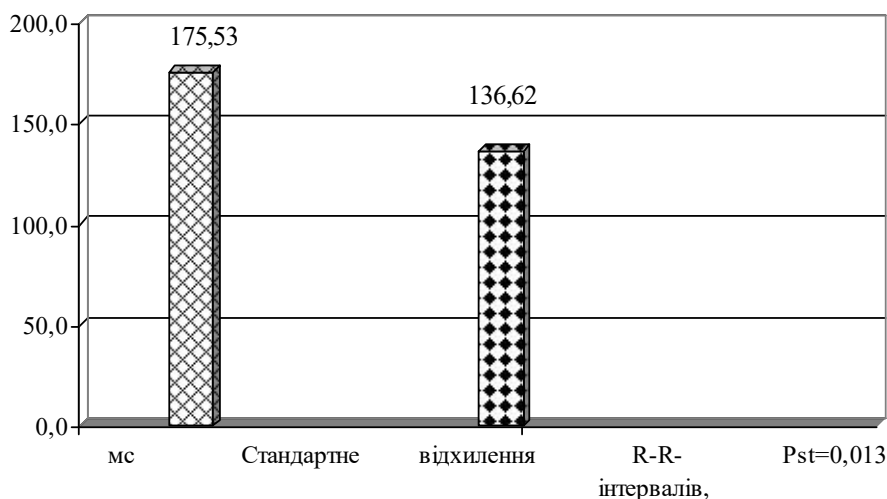
- Хворі на ІХС в поєднанні з ГХ зі зниженим рівнем СРБ (n=19)
- ▣ Хворі на ІХС в поєднанні з ГХ з нормальним рівнем СРБ (n=16)

Рис. 1. Середнє значення потужності низькочастотного компонента спектра варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ залежно від рівня СРБ.

Таблиця 2
Залежність середнього значення потужності LF вночі від рівня ІЛ-1β у хворих на ІХС з супутньою ГХ ($M \pm SEM; SD; 95\% CI; Med; Q$)

Показники	Хворі на ІХС в поєднанні з ГХ із наступними рівнями ІЛ-1β, пкг/мл			
	нормальним - не перевищує 50 пкг/мл (підгрупа 1, n=24)	підвищеним - перевищує 50 пкг/мл (підгрупа 2, n=11)		
Середнє значення потужності LF вночі, мс²	204,67±84,36; 146,12; (-158,33-567,66); 285; (36-00000); параметричний за $P_{sw}=0,052; P_{Levene}=0,756; P_{st}=0,018$	565,33±139,35; 341,34; (207,12-923,54); 594,5; (338,25-795); параметричний за $P_{sw}=0,817$		

Примітки: *M* – середня, *SEM* – стандартна похибка; *SD* – стандартне відхилення, *95% CI* - 95% довірчі інтервали для середньої; *Med* – медіана; *Q* – нижні та верхні квартилі; *P_{sw}* – визначення типу розподілу варіабельності за тестом за *Shapiro-Wilk*; *P_{st}* – різниця між групами за двовибірковим *t*-тестом Ст'юдента з урахуванням гомогенності за тестом *Levene*.



- Хворі на ІХС в поєднанні з ГХ зі збільшеним рівнем ІЛ-6 (n=24)
- ▣ Хворі на ІХС в поєднанні з ГХ з нормальним рівнем ІЛ-6 (n=11)

Рис. 2. Стандартне відхилення R-R-інтервалів у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ залежно від рівня ІЛ-6.

Спостерігається підвищення середнього значення потужності LF вночі у хворих на ІХС з супутньою ГХ з підвищеним рівнем ІЛ-1 β в порівнянні з тими, хто мав нормальний рівень ІЛ-1 β (табл. 2).

Підвищений рівень ІЛ-6 мали 34,1 % хворих на ІХС в поєднанні з ГХ, в яких було збільшення стандартного відхилення R-R-інтервалів (M \pm SEM, SD; 95% CI; Med; Q: 175,53 \pm 12,55 мс; 21,73; (121,55-229,51); 170,02; (157,09-174,2); параметричний за Psw=0,577) в порівнянні з нормальним рівнем ІЛ-6 (M \pm SEM, SD; 95% CI; Med; Q: 136,62 \pm 6,01 мс; 20,83; (123,39-149,86); 139,06; (115,28-154,48); параметричний за Psw=0,515; PLevene=0,834; Pst=0,013) (рис. 2).

Збільшення ЧСС за добу у хворих на ІХС з супутньою ГХ з підвищеним рівнем ІЛ-8 є предикторами прогресування проксимального коронаросклерозу та раптової смерті.

У хворих на ІХС в поєднанні з ГХ з підвищеним рівнем ІЛ-1 β та зниженим рівнем СРБ спостерігається підвищення середнього значення потужності LF вночі в порівнянні з тими, хто мав нормальний рівень ІЛ-1 β , що вказує на посилення активності симпатичної нервової системи вночі за допомогою залучення лімфоретикулярної системи, яка в свою чергу іннервується автономною нервовою системою. Підвищення тону симпатичної нервової системи зі збільшенням концентрації катехоламінів прямо опосередковано стимулює розвиток атеросклерозу.

Підвищений рівень ІЛ-6 у хворих на ІХС з супутньою ГХ зі збільшеним стандартним відхиленням R-R-інтервалів має сумарний ефект впливу на синусовий вузол симпатичного і парасимпатичного відділів автономної нервової системи та більш за все відображають несприятливий прогноз захворювань.

Отже, визначення залежності циркадних змін серцевого ритму від рівня маркерів запалення у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ мають діагностичну значимість та є передумовою до оптимізації лікування.

Висновки

1. У хворих на ІХС в поєднанні з ГХ з підвищеним рівнем інтерлейкіну-8 встановлено зниження хронотропної активності серця.

2. Відмічається збільшення рівня інтерлейкіну-6 у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ з підвищеним рівнем інтерлейкіну-8.

Реферат

АУТОКОИДЫ КАК ТРИГГЕРЫ И ПОТЕНЦИАТОРЫ ЦИРКАДНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ
Кудря И.П., Шевченко Т.И., Шапошник О.А.

Ключевые слова: интерлейкины, маркеры воспаления, сердечный ритм.

Целью исследования было определение циркадных изменений сердечного ритма в зависимости от уровня маркеров воспаления у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с гипертонической болезнью. Исследовано 35 больных с вышеупомянутой патологией. Обследование больных про-

3. Підвищення рівня інтерлейкіну-1 β та зниження рівня С-реактивного білка у хворих на ІХС з супутньою ГХ характеризується значним переважанням симпатичного відділу нервової системи вночі.

4. Виявлено збільшення стандартного відхилення R-R-інтервалів у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ з підвищеним рівнем ІЛ-6.

Перспективи подальших досліджень

Отримані нами результати досліджень дозволять виявити у хворих на ІХС та ГХ додаткові значущі маркери несприятливого прогнозу, їх зв'язок з особливостями перебігу та розвитком ускладнень, визначити адекватні профілактичні заходи та проводити корекцію медикаментозної терапії.

Література

1. Алекперов Э.З. Современные концепции о роли воспаления при атеросклерозе / Э.З. Алекперов, Р.Н. Наджафов // Кардиология. – 2010. – № 6. – С. 88–91.
2. Василец Л.М. Прогностическая значимость факторов системного воспаления у больных с ишемической болезнью сердца / Л.М. Василец, Н.Е. Григориади, Р.Н. Гордийчук [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – Т. 16, № 1. – С.50 – 52.
3. Коваленко В.М. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема / В.М. Коваленко, В.М. Корнацький. – К., 2014. – 279 с.
4. Палеев Ф.Н. Роль цитокинов в патогенезе ишемической болезни сердца / Ф.Н. Палеев, И.С. Белокопытова, Б.И. Минченко, О.В. Москалец // Креативная кардиология. – 2011. – № 1. – С.75 – 80.
5. Парнес Е.Я. Клиническое значение вариабельности сердечного ритма у больных ишемической болезнью сердца: автореф. дис. на соискание учёной степени доктора мед. наук: спец. 14.00.06 «Кардиология» / Е.Я. Парнес. – М., 2007. – С.44.
6. Перуцкий Д.Н. Оценка вариабельности сердечного ритма в практической кардиологии: современное состояние проблемы / Д.Н. Перуцкий, Ю.И. Афанасьев // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2008. – Т. 5, № 6 (46). – С.5 – 10.
7. Туев А.В. Маркеры воспаления при артериальной гипертензии и некоторых формах ишемической болезни сердца: клиническая и прогностическая значимость / А.В. Туев, Н.С. Карпунина // Артериальная гипертензия. – 2011. – Т. 17, № 6. – С.550 – 555.
8. Mahmoudi M. Atherogenesis: the role of inflammation and infection / M. Mahmoudi, N. Curzen, P. Gallagher [et al.] // Rev. Esp. Cardiol. – 2007. – № 60 (3). – P. 268 – 275.
9. Granger J.P. An emerging role for inflammatory cytokines in hypertension / J.P. Granger // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2006. – Vol. 290. – P. 923 – 924.
10. Hamaad A. Short-term statin therapy improves power spectral heart rate variability indices in unselected chronic heart failure patients / A. Hamaad, R.J. MacFadyen // Europace Supplements. – 2005. – Vol. 7. – P.135.
11. Koffler S. Role of cytokines in cardiovascular diseases: a focus on endothelial responses to inflammation / S. Koffler, T. Nickel, M. Weis // Clin. Sci. (Lond). – 2005. – Vol. 108, № 3. – P. 205 – 213.
12. Packard R. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction / R. Packard, P. Libby // Clin. Chem. – 2008. – Vol. 54, № 1. – P. 24 – 38.
13. Sajadieh Ahmad. Increased heart rate and reduced heart-rate variability are associated with subclinical inflammation in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease / Ahmad Sajadieh, Olav Wendelboe Nielsen, Verner Rasmussen [et al.] // European Heart Journal – 2003. – Vol. 25 (5). – P.363 – 370.

водилось согласно стандартам Украины, в частности круглосуточное мониторирование электрокардиограммы и определение провоспалительных цитокинов. У больных ишемической болезнью сердца в сочетании с гипертонической болезнью с повышенным уровнем интерлейкина-8 установлено снижение хронотропной активности сердца. Отмечается увеличение уровня интерлейкина-6 у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с гипертонической болезнью с повышенным уровнем интерлейкина-8. Повышение уровня интерлейкина-1 β и снижение уровня С-реактивного белка характеризуется значительным преобладанием у больных симпатического отдела нервной системы ночью. Выявлено увеличение стандартного отклонения R-R-интервалов у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с гипертонической болезнью с повышенным уровнем ИЛ-6.

Summary

AUTOCYDIDS AS TRIGGERS AND POTENTIATORS OF Circadian CHANGES OF HEART RHYTHM IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE and comorbid essential HYPERTENSION

Kudria I.P., Shevchenko T.I., Shaposhnyk O.A.

Key words: interleukins, inflammatory markers, heart rhythm.

The aim of the study was to evaluate circadian changes in the heart rhythm depending on the level of inflammatory markers in patients with ischemic heart disease and concomitant essential hypertension. The study involved 35 patients with above mentioned diseases. They were examined according to the standards accepted in Ukraine, in particular 24-hour monitoring of the electrocardiogram and identifying pro-inflammatory cytokines. The patients with ischemic heart disease and comorbid essential hypertension had an increased level of interleukin-8, a decrease in chronotropic activity of the heart. An increase in the level of interleukin-6 was registered in the patients with an increased level of interleukin-8. Elevation of interleukin-1 β and a decrease in C-reactive protein was characterized by a significant predominance of the sympathetic activity at night time. We also revealed the increase in the standard deviation of R-R-intervals in the patients with elevated IL-6 level.