

ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ ЗІ ЗБЕРЕЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ТА ОЖИРІННІ

Андреєва Я.О.¹, Мирний Д.П.¹, Різник О.І.²

¹ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», м. Запоріжжя, Україна

²Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

Серцева недостатність (СН) залишається основною причиною передчасної смерті та низької якості життя в пацієнтів з різними кардіоваскулярних захворювань [4]. Незважаючи на значні успіхи у вивченні патофізіології СН та істотний прогрес у галузі фармакотерапії, це захворювання все ще залишається найпоширенішою причиною розвитку ускладнень і смертності, величезним тягарем для національних систем охорони здоров'я [6]. Згідно з даними великих епідеміологічних досліджень СН може формуватися і при нормальній фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ). При цьому питома вага пацієнтів, які страждають СН зі збереженою ФВ ЛШ (СНзФВ), досягає половини від загальної чисельності хворих з СН. На відміну від прогнозу при СН зі зниженою ФВ ЛШ прогноз при СНзФВ за останні десятиліття не покращився. Досі переважна більшість патогенетичних механізмів та методів ефективного лікування при СНзФВ досліджено недостатньо [5].

Відповідно до сучасної моделі патогенезу хронічної СН (ХСН), цей стан, перш за все, розглядають як патологію нейрогуморальних механізмів регуляції кровообігу [2]. Автономна дисфункція є типовою ознакою хронічної серцевої недостатності та пов'язана з тяжкістю захворювання та прогнозом при хронічній серцевій недостатності. Кількісно охарактеризувати активність симпатичного і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи можливо при аналізі варіабельності серцевого ритму (ВСР) [1]. ВСР у хворих з ХСН досліджено досить добре, але диференційованої оцінки стану ВСР у хворих із СНзФВ не проводилось.

Мета дослідження: дослідити зміни варіабельності серцевого ритму у хворих з серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду та ожирінням.

Матеріали і методи: Обстежено 114 осіб з ХСН та ожирінням (63 чоловіки та 51 жінка) віком від 19 до 66 років, які знаходились на стаціонарному лікуванні у КУ «Міська лікарня №1 ЗМР». В усіх пацієнтів було діагностовано СНзФВ I-IIA стадії I-II функціональних класів згідно класифікації NYHA. Осіб з ендокринною, пульмонологічною та іншими клінічно значущими захворюваннями, пацієнтів, що приймали β – адреноблокатори, було виключено з дослідження.

До контрольної групи увійшли 25 практично здорових осіб (13 чоловіків та 12 жінок) (таблиця 1).

Таблиця 1.

Клінічна характеристика обстежених осіб

Показник	Основна група (n=114)	Контрольна група (n=25)	Достовірність
Вік, років	43,6 ± 8,7	41,2 ± 3,6	p > 0,05
Чоловіки/жінки, осіб	53/45	13/12	p > 0,05
ІМТ, кг/м ²	31,4 ± 2,2	22,8 ± 2,2	p < 0,05
Окружність талії, см	98,6 ± 7,1	80,3 ± 6,9	p < 0,05
Окружність стегон, см	124,2 ± 8,4	91,4 ± 6,3	p < 0,05
ОТ/ОС, у.о.	1,07 ± 0,3	0,96 ± 0,09	p > 0,05
ФВ, %	62,2 ± 4,3	69,4 ± 5,5	p > 0,05

Дослідження проведене відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень із поправками (2000, з поправками 2008). Протокол дослідження було затверджено етичним комітетом ДЗ "ЗМАПО МОЗ України". Письмова інформована згода була отримана у кожного учасника дослідження.

Усім учасникам дослідження проведено загально клінічне обстеження з обов'язковим вимірюванням окружності талії та стегон, ваги та зросту, ехокардіографія, добове моніторування ЕКГ.

Діагностику СНзбФВ проводили відповідно до рекомендацій Європейської асоціації кардіологів [4]. Трансторакальна ехокардіографія була проведена за допомогою апарату Siemens ACUSON X300 з датчиком 1,75 МГц в М-модальному і двомірному режимах в стандартних ехографічних позиціях з використанням імпульсної і постійно-хвильової доплерографії і кольорового доплерівського картування.

Дослідження варіабельності серцевого ритму здійснили згідно з рекомендаціями, що були ухвалені робочою групою Європейського товариства кардіологів із вивчення даних статистичного та спектрального аналізу показників кардіоритмограми на апараті КардіоСенс (ХАІ-Медика, Україна). Програма автоматично розраховувала середню ($ЧСС_{cp}$), мінімальну і максимальну частоту серцевих скорочень ($ЧСС_{max}$, $ЧСС_{min}$) вдень і вночі, денну і нічну потужність спектрів дуже низьких (VLF), низьких (LF) і високих (HF) частот, виражені як в абсолютних, так і в нормалізованих одиницях (LFN, HFN), їх співвідношення (LF/ HF), а також повну потужність спектра (TP), стандартне відхилення сусідніх RR-інтервалів (SDNN), відсоток різниць між сусідніми RR-інтервалами, що відрізняються більш ніж на 50 мс (NN50) і корінь квадратний із середньої суми квадратів різниць між наступними RR-інтервалами (RMSSD), середню тривалість інтервалів RR (mRR).

Статистичний аналіз. Кількісні змінні представлено як середнє значення і стандартне відхилення середнього арифметичного ($M \pm SD$). Категоричні змінні були представлені у відсотках. Відмінності кожної змінної оцінювали за допомогою t-тесту Student для безперервних змінних та тесту χ^2 для

категоричних змінних. Співвідношення між параметрами оцінювалось за допомогою кореляційного аналізу Пірсона та однофакторного регресійного аналізу. Вважалося, що значення $P < 0,05$ вказують на статистично значущу різницю між групами. Розрахунки проводились за допомогою SPSS-програмного забезпечення (версія 22.0; SPSS, Чикаго, ІЛ).

Результати. У всіх пацієнтів з СНЗбФВ було зареєстровано зміни ВСР протягом доби і ригідний циркадний ритм ЧСС. Динаміка ЧСС характеризувалась відсутністю достовірного зниження ЧСС_{сер} в обстежених групах у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$) та більшими показниками ЧСС_{сер}, ЧСС_{max} і ЧСС_{min} у пацієнтів основної групи у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$) (таблиця 2).

Таблиця 2.

Показники варіабельності серцевого ритму протягом доби у обстежених осіб

	Основна група (n=114)		Контрольна група (n=25)	
	день	ніч	день	ніч
SDNN (мс)	33,4 ± 5,4 p _к =0,031	24,3 ± 6,2 p _к =0,011	49,6 ± 12,4	38,5 ± 11,3
RMSSD (мс)	27,3 ± 6,4 p _к =0,010	34,5 ± 8,8 p _к =0,012	43,7 ± 11,2	62,4 ± 12,3
pNN50 (%)	7,8 ± 4,9 p _к =0,008	17,6 ± 5,1 p _к =0,001	12,6 ± 6,1	28,4 ± 7,3
LF (мс ²)	522,7 ± 30,7 p _к =0,006	489,8 ± 32,8 p _к =0,007	410,1 ± 60,3	459,2 ± 31,4
LFN (%)	63,2 ± 8,4 p _к =0,002	55,1 ± 6,2 p _к =0,004	43,7 ± 9,9	46,7 ± 9,9
HF (мс ²)	161,7 ± 18,2 p _к =0,021	188,2 ± 11,6 p _к =0,008	221,1 ± 18,6	301,1 ± 29,6
HFN(%)	23,2 ± 5,1 p _к =0,031	29,1 ± 4,8 p _к =0,037	34,2 ± 7,3	37,6 ± 8,2
LF/HF, ум.од	3,6 ± 0,7 p _к =0,034	2,22 ± 1,1 p _к =0,021	1,0 ± 0,8	0,9 ± 0,2
TP (мс ²)	1721,6 ± 102,2 p _к =0,001	1361,3 ± 108,3 p _к =0,001	2089,7 ± 135,7	3148,4 ± 122,9

SDNN та RMSSD у пацієнтів основної групи були достовірно нижче від відповідних показників у контрольній як вдень, так і вночі ($p < 0,05$). Показник SDNN у пацієнтів з СНЗбФВ був нижчим від показників контрольної групи на 32,6 % у денний час і на 36,9 % у нічний час ($p < 0,05$). Значення pNN50 у основній групі достовірно також достовірно відрізнялось від показників контрольної групи у денний та нічний часи та було нижчим на 38,1 % і 38,3 % відповідно. Спостерігалось патологічне збільшення спектральних показників VLF, LF, LFN як у денний, так і у нічний час. Достатнього зниження спектральних показників VLF, LF, LFN у нічний час у основній групі не

відбувалось ($p < 0,05$). Потужність спектрів високих частот в пацієнтів з СНзбФВ була достовірно нижча у порівнянні з показниками контрольної групи. Також не фіксувалось достатнього підйому HF та HFN у нічний час на відміну від контрольної групи. Співвідношення LF/HF відповідно було достовірно збільшене у хворих з СНзбФВ.

При кореляційному аналізі між показниками ВСР та іншими показниками у осіб з СНзбФВ було встановлено наступні зміни. Встановлено негативний кореляційний зв'язок віку з SDNN ($r = -0,336$, $p < 0,05$), RMSSD ($r = -0,312$, $p < 0,05$), pNN50 ($r = -0,377$, $p < 0,05$), HF ($r = -0,418$, $p < 0,05$) та позитивний кореляційний зв'язок зі співвідношенням LF/HF ($r = 0,384$, $p < 0,05$). Між ФВ та ВСР у групах хворих з СНзбФВ встановлено позитивний кореляційний зв'язок із SDNN ($r = 0,315$, $p < 0,05$). Цей показник також корелював із час уповільнення кровотоку раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка ($r = -0,418$, $p < 0,05$) та час ізоволюметричного розслаблення ($r = -0,436$, $p < 0,05$). При проведенні однофакторного регресійного аналізу встановлено зв'язки лише між показником SDNN і віком (ВШ 1,26 (0,99-1,37), $p < 0,05$), SDNN і час ізоволюметричного розслаблення (ВШ 1,16 (0,85-1,24), $p < 0,05$).

Таким чином, за результатами нашого дослідження у всіх осіб із СНзбФВ у порівнянні зі здоровими особами встановлено достовірні зміни як спектральних, так і частотних показників. У всіх пацієнтів було зареєстровано зменшення загальної потужності коливань серцевого ритму (T). Найбільш виразні зміни зареєстровано для частотних показників. Так, реєструвалось збільшення індекс LF та зниження значення індексу HF, що свідчить про відносне збільшення активності симпатичної нервової системи на фоні зниження парасимпатичної активності як у день, так і вночі. Показник SDNN мав тісний позитивний кореляційний зв'язок з часом ізоволюметричного розслаблення та часом уповільнення кровотоку раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка. Встановлений за даними одно факторного регресійного аналізу у нашому дослідженні взаємозв'язок між SDNN та показниками діастолічної дисфункції може бути пов'язане зі зниженням загального вегетативного тону вже на етапі змін діастолічної функції міокарду ЛШ без погіршення систолічної функції міокарду. Найбільш виразні зміни було зареєстровано у спектрі коливань HF. Достовірні зміни у спектрі дуже повільних коливань (VLF) у пацієнтів з СНзбФВ вказувало на однаковий вплив як нервово-рефлекторної, так і гуморальної регуляції.

Отримані результати можна пояснити первісним підвищенням активності симпатичної нервової системи при СН, що має компенсаторний характер, оскільки воно сприяє підвищенню серцевого викиду і перерозподілу регіонарного кровотоку у бік серця і скелетної мускулатури. При цьому ниркова вазоконстрикція призводить до затримки натрію і рідини, що покращує перфузію життєво важливих органів [4]. Достовірне зниження основних часових показників ВСР у при ХСН свідчить про тісний зв'язок стану екстракардіальної регуляції серцевого ритму і функціонального стану серця у патогенезі розвитку і прогресування СН.

Оцінка змін ВСР при серцевій недостатності проведено у ряді робіт. Так, Rydlewska A. et al. [3] провели порівняльний аналіз варіабельності серцевого ритму при компенсованій та некомпенсованій серцевій недостатності і встановили прогресуюче зниження ВСР у хворих з СН при збільшенні тяжкості захворювання і підвищення цього показника на фоні терапії. Результати Rydlewska A. et al. збігаються з результатами нашого дослідження, а саме встановленим зниженням варіабельності серцевого ритму у хворих з СН.

Атаходжаєва Г.А. і соавт. [7] провели оцінку стану ВСР у хворих на СН та метаболічний синдром і встановили зниження загальної ВСР, що збігаються з результатами нашого дослідження. Але на відміну від наших результатів, у дослідженні Атаходжаєвої Г.А. і соавт. у хворих з СН без проявів метаболічного синдрому встановлено підвищення симпатовагальне співвідношення (LF/HF), що поєднувалось зі зниженням LF. Автори дослідження обґрунтували такі результати наявністю так званого «парадоксу» LF при симптомній СН, який можна пояснити розвитком десенситації адренорецепторів та зниженням чутливості барорецепторів за рахунок структурно-метаболічних змін у міокарді, що може маскувати прогресуюче погіршення нейрогуморальної регуляції. Відмінність у результатах нашого дослідження та дослідження Атаходжаєвої Г.А. і соавт. можна пояснити включенням у дослідження хворих зі зниженою ФВ та більш тяжкими ступенями СН.

Висновки. 1. Розвиток хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду при ожирінні супроводжується зниженням загальною варіабельності серцевого ритму.

2. У хворих з серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду у порівнянні зі здоровими особами спостерігається зниження тонузу парасимпатичної ланки вегетативної нервової системи і збільшення тонузу симпатичної вегетативної ланки.

3. За результатами однофакторного регресійного аналізу встановлено взаємозв'язок спектрального показника SDNN та часу ізоволюметричного розслаблення.

Перспективи подальших розробок. Враховуючи отримані у нашому дослідженні результати необхідним є подальше дослідження значення частотних та спектральних показників ВСР у прогнозуванні прогресування СН, у тому числі СНзбФВ.

Література.

1. A New Approach to Detect Congestive Heart Failure Using Short-Term Heart Rate Variability Measures / [G. Liu, L. Wang, Q. Wang та ін.]. // PLoS ONE. – 2014. – №9. – С. 93–99.
2. Cardiac diastolic and autonomic dysfunction are aggravated by central chemoreflex activation in heart failure with preserved ejection fraction rats / [C. Toledo, D. Andrade, C. Lucero та ін.]. // The Journal of Physiology. – 2017. – №595. – С. 2479–2495.
3. Changes in autonomic balance in patients with decompensated chronic heart failure / [A. Rydlewska, E. Jankowska, B. Ponikowska та ін.]. // Clinical Autonomic Research. – 2011. – №21. – С. 47–54.

4. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / [P. Ponikowski, A. Voors, S. Anker та ін.]. // European Heart Journal. – 2016. – №37. – С. 2129–2200.
5. Gladden J. Heart failure with preserved ejection fraction / J. Gladden, W. Linke, M. Redfield. // European Journal of Physiology. – 2014. – №466. – С. 1037–1053.
6. Maggioni A. Epidemiology of Heart Failure in Europe / Maggioni. // Heart Failure Clinics. – 2015. – №11. – С. 625–635.
7. Атаходжаева Г. А. Вариабельность ритма сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом / Г. А. Атаходжаева, Ш. М. Рахимов, Н. З. Азимов. // Врачебное дело. – 2017. – №3. – С. 31–37.

ПРОТИМІКРОБНА ДІЯ КОМПОЗИЦІЙНОЇ СУМІШІ НА ОСНОВІ РОСЛИННОГО ЕКСТРАКТУ ТА МОДИФІКОВАНОЇ АМІНОКИСЛОТИ В УМОВАХ *IN VIVO*

Андреева І. Д., Осолодченко Т. П., Завада Н.П.

ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова

Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна

Гнійно-запальні захворювання складають значну питому вагу у загальній структурі захворюваності людини [1, 2, 10, 16]. Ранова інфекція в різних формах проявляється у 35-45% пацієнтів стаціонарів хірургічного профілю. Насьогодні стафілокок є одним з головних нозокоміальних патогенів [10]. Стафілококи викликають 80 – 100 % післяінфекційних абсцесів, 19 % - інфікування післяопераційних ран. Найбільш важливу роль у патології людини відіграє *Staphylococcus aureus* [1, 2]. Зростання актуальності грампозитивної мікрофлори у структурі інфекційних ускладнень супроводжується диспропорційним зростанням резистентної флори, що значно ускладнює вибір адекватної протимікробної терапії [3, 15]. Більшість досліджень вказує на наявність резистентності у 25 % *Staphylococcus aureus* та у 50 % коагулазонегативних стафілококів [3, 10]. У теперішній час майже 70 % позалікарняних та більше 95 % внутрішньолікарняних штамів *Staphylococcus aureus* виробляють специфічні β-лактамази, які руйнують природні та більшість напівсинтетичних пеніцилінів [3]. Широке розповсюдження стафілокової інфекції у структурі хірургічних захворювань та поширення полірезистентних штамів стафілококів вимагає розробки заходів, які обмежують їх циркуляцію. Висока *in vitro* активність окремих речовин природного походження за результатами наших попередніх досліджень [4, 5] стали передумовою для даного дослідження. Метою роботи стало дослідження *in vivo* протимікробної взаємодії рослинного екстракту з модифікованою амінокислотою при їх комбінованому застосуванні на моделі стафілокової ранової інфекції.

Матеріали і методи. Дослідження проведені на 12-ти щурах вагою 250-270 г віком 10-12 тижнів, які знаходились у стандартних санітарних умовах віварію ДУ «ІМІ ім. І. І. Мечникова НАМН України» [8]. До початку експериментів усі тварини були здоровими, без будь-яких фізіологічних відхилень, утримувались на карантині, знаходились на стандартному раціоні та