



З. О. Білоус, О. О. Абрагамович

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Особливості ендотеліальної функції, ліпідного спектра крові та варіабельності серцевого ритму у хворих на стабільну стенокардію залежно від частоти серцевих скорочень

Вступ. Ішемічна хвороба серця (ІХС) за поширеністю, наслідками та летальністю вже понад півстоліття очолює список найзначніших соціальних проблем, ставши епідемією XX і XXI ст. ІХС – ураження міокарда, яке зумовлюється розладами вільного кровообігу і виникає внаслідок порушення рівноваги між доставкою та метаболічною потребою серцевого м'яза в кисні. Однією із форм ІХС, поширеність якої значно зростає з віком, є стабільна стенокардія (СС). У типових випадках СС рівень фіксованої вільної обструкції такий, що вільний кровоплин не забезпечує повної потреби міокарда в кисні, а за умов подальшого зростання цієї потреби стає неоптимальним [9, 22].

В адаптації вільного кровоплину до потреб міокарда в кисні важливу роль відіграє ендотелій, який секретує безліч таких вазоактивних речовин, як оксид азоту (NO), ендотелін-1 (Е-1), простагліцилін, серотонін, тромбоксан А2, фактор Вільбранда (фВ) [2, 3, 9, 17, 18, 22]. У нормі достатній синтез NO забезпечує процес вазодилатації судин. У разі ушкодження ендотелію виникає дисбаланс між рівнем синтезованих ендотелієм речовин, так звана ендотеліальна дисфункція (ЕД) – порушення балансу між вазодилататорами і вазоконстрикторами в бік підвищеного синтезу вазоконстрикторів, що відіграє значну роль у виникненні стенозу уражених атеросклерозом вільних артерій. Через втрату ендотелієм протизапальної, антиоксидантної та антитромботичної здатності порушується перфузія, виникає гіпоксія тканин, посилюється синтез Е-1 і, як наслідок, вазоконстрикція у відповідь на дію шкідливих чинників (фізичне перевантаження, гіпоксія, інтоксикація, запалення, гемодинамічні перевантаження та інші стимули). Порушення в утворенні Е-1 вважається однією із ранніх ознак вільного атеросклерозу [2–4, 6, 9, 12, 13, 15, 17, 21–23, 26, 27].

Ще одним маркером ЕД вважається фВ; зміна його концентрації у крові призводить до порушень у системі гемостазу. За результатами досліджень, що більше ушкоджених атеросклерозом судин, то вищий рівень фВ. У хворих на стенокардію рівень фВ корелює з функціональним класом стенокардії без циркадних коливань зміни концентрації [1, 7, 16, 19].

Біохімічні маркери відображають лише окремі ланки каскадного процесу, які характеризують дисфункцію ендотелію та є наслідком ушкодження ендотеліального моношару. Дисфункція ендотелію призводить до накопичення моноцитів у інтимі, порушує регуляцію росту клітин судинної стінки, змінює активність ендотеліальної ліпопротеїдліпази. Як наслідок, порушується розщеплення тригліцеридів, хіломікронів і ліпопротеїдів дуже низької щільності, змінюється співвідношення ліпідів у крові, підвищується проникність проатерогенних ліпопротеїдів, а отже, стимулюється атерогенез, зростає ймовірність дестабілізації атеросклерозної бляшки та її розриву [1, 5, 8, 14, 19, 20, 24].

Тісний зв'язок симпатичної і парасимпатичної ланок вегетативної нервової системи (ВНС) та гуморального впливу забезпечує координаційну функцію і досягнення оптимальних результатів адаптації до умов внутрішнього й зовнішнього середовища. Відхилення в регуляційних системах передують гемодинамічним, метаболічним і енергетичним порушенням, є ранніми прогностичними ознаками захворювання. Один із показників стану вегетативної нервової системи – частота серцевих скорочень (ЧСС) [10, 11, 25]. Підвищена ЧСС механічно ушкоджує судинну стінку, спричинюючи ЕД. Кровоплин у судинах хвилеподібний. Його характер залежить від ЧСС. Пласти крові, що рухаються вздовж стінки

судин з неоднаковою швидкістю, змінюють характер кровоплину з ламінарного, що спостерігається в нормі, на турбулентний. Зміна механічного впливу потоку крові на ендотеліоцити може призвести до зміни його функціонального стану, до ЕД. Інтенсивність атеросклерозних ушкоджень також асоціюється з величиною ЧСС. Висока ЧСС може впливати на гемостаз, призвести до ушкодження та розриву атеросклерозної бляшки. Результати, отримані як у експерименті, так і в популяційних дослідженнях, свідчать, що ЧСС є детермінантою атеросклерозу та його клінічних маніфестацій. Зниження ЧСС дає змогу забезпечити виражений антишемічний і антиангінальний ефект у хворих на стенокардію. На практиці нормалізація ЧСС знижує кількість нападів стенокардії, поліпшує якість життя [2, 3, 9, 12, 17, 21–23, 26, 27]. Отже, продовження досліджень та вивчення особливостей ендотеліальної функції, показників ліпідного спектра крові та варіабельності серцевого ритму (BCP) у хворих на СС з різною ЧСС матиме вагомий теоретичний та практичний цінність.

Мета дослідження. З'ясувати особливості ендотеліальної функції, показників ліпідного спектра крові та варіабельності серцевого ритму у хворих на стабільну стенокардію залежно від частоти серцевих скорочень.

Матеріали й методи дослідження. Дослідження здійснено на базі кардіологічного відділення Львівської комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги та ДЗ «Клінічна лікарня ДТГО «Львівська залізниця».

Після отримання письмової згоди на проведення комплексного обстеження відповідно до принципів Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних законів України в рандомізований спосіб обстежено 125 хворих на СС [66 чоловіків (52,8 %), 59 жінок (47,2 %) віком від 51 до 72 років, середній вік $59,87 \pm 7,34$ року], серед обстежених були 63 хворі (50,4 %) на СС II функціонального класу (ФК) та 62 (49,6 %) – СС III ФК. До контрольної групи, порівнянної за віком і статтю, увійшли 34 практично здорові особи. Діагностику та лікування здійснювали згідно з наказом МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю “кардіологія”», рекомендацій Європейського товариства кардіологів із діагностики та лікування стабільної стенокардії (2006) і рекомендацій Американського коледжу кардіологів (2008).

З урахуванням ЧСС хворих стратифіковано на 3 групи: 1-ша група – 62 хворих на СС із ЧСС >80 уд./хв; 2-га група – 31 хворий на СС із ЧСС 60–80 уд./хв; 3-тя група – 32 хворих на СС із ЧСС <60 уд./хв; 4-та група – контрольна.

У хворих 1-ї, 2-ї і 3-ї груп ЧСС становила в середньому $89,9 \pm 6,57$ уд./хв, $70,26 \pm 4,37$ та $58,0 \pm 1,12$ уд./хв відповідно, у контрольній – $70,7 \pm 5,4$ уд./хв ($p_{1,4} < 0,05$, $p_{2,4} > 0,05$, $p_{3,4} < 0,05$).

У сироватці крові E-1 визначали з використанням діагностичних наборів (Biomedica) на імуноферментному аналізаторі. Метод визначення активності фВ ґрунтується на його здатності викликати агрегацію тромбоцитів за наявності індуктора агрегації ристоцитину (РЕНАМ). Показники ліпідного спектра крові досліджували на напівавтоматичному аналізаторі Photometer 5010V5+ із використанням реактивів EliTechClinicalSystems: загальний холестерин (ЗХС), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), тригліцериди (ТГ), коефіцієнт атерогенності (КА). Рівень ХС ЛПНЩ обчислювали за формулою W. Friedewald, коефіцієнт атерогенності – за формулою А. Н. Клімова.

BCP фіксували на апараті Поліспектр-12 (Нейрософт). Аналізували часові [стандартне відхилення NN-інтервалів (SDNN) – корінь квадратний із розкиду цих інтервалів, корінь квадратний із середніх квадратів різниці між суміжними NN-інтервалами (RMSSD), пропорція кількості інтервалів між суміжними NN, які перевищують 50 мс, до загальної кількості NN-інтервалів у записі BCP (pNN50)] і спектральні характеристики [загальна потужність спектра (TP), хвилі ультранизких частот (VLF), хвилі низьких частот (LF), хвилі високих частот (HF), LF/HF] BCP.

Результати досліджень опрацьовували методом варіаційної статистики за допомогою програм Statistica 6,0 і Microsoft Office Excel 2007 із використанням t-критерію Стюдента. Найменш вірогідним вважали значення $p < 0,05$. Аналіз зв'язку між вибірками оцінювали за допомогою коефіцієнта кореляції (r).

Результати дослідження та їх обговорення. Результати визначення рівня E-1 та фВ наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Концентрація ендотеліну-1 та фактора Віллебранда в плазмі крові хворих на стабільну стенокардію залежно від частоти серцевих скорочень (M \pm m, p, r)

Показники	ЧСС >80 уд./хв [1-ша група (n = 62), M \pm m]	ЧСС 60–80 уд./хв [2-га група (n = 31), M \pm m]	ЧСС <60 уд./хв [3-тя група (n = 32), M \pm m]	4-та (контрольна) група (n = 34), M \pm m	p	r, p
Ендотелін-1, фмоль/мл	5,85 \pm 0,31	3,90 \pm 0,25	2,76 \pm 0,27	1,56 \pm 0,21	$p_{1,2} < 0,01$ $p_{1,3} < 0,01$ $p_{2,3} < 0,01$	$r_1 = +0,722$ ($p_1 < 0,001$) $r_2 = +0,814$ ($p_2 < 0,001$) $r_3 = +0,366$ ($p_3 < 0,05$)
Фактор Віллебранда, %	186,3 \pm 11,0	153,3 \pm 9,1	141,6 \pm 9,9	98,7 \pm 9,4	$p_{1,2} < 0,05$ $p_{1,3} < 0,01$ $p_{2,3} > 0,05$	$r_1 = +0,724$ ($p_1 < 0,001$) $r_2 = +0,499$ ($p_2 < 0,01$) $r_3 = +0,330$ ($p_3 > 0,05$)

У хворих на СС виявлено підвищення рівня E-1у сироватці крові. У 1-й групі рівень E-1 становив $5,85 \pm 0,31$ фмоль/мл, у 2-й – $3,90 \pm 0,25$, у 3-й – $2,76 \pm 0,27$ фмоль/мл. У пацієнтів із СС і ЧСС >80 уд./хв

рівень Е-1 у 1,5 разу перевищував показник хворих із ЧСС 60–80 уд./хв ($p_{1,2} < 0,01$) і майже вдвічі – у пацієнтів із ЧСС <60 уд./хв ($p_{1,3} < 0,01$), рівень Е-1 у 2-й групі перевищував цей показник у 3-й групі в 1,4 разу ($p_{2,3} < 0,01$).

Рівень фВ підвищений також в усіх групах хворих на СС: у пацієнтів із ЧСС >80 уд./хв становив $186,3 \pm 11,0$ %, у 2-й і 3-й групах – $153,3 \pm 9,1$ і $141,6 \pm 9,9$ %. ФВ у 1-й групі перевищував показники 2-ї групи на 21,5 % ($p_{1,2} < 0,05$), 3-ї – на 31,6 % ($p_{1,3} < 0,01$), між 2-ю і 3-ю групами різниця становила 8,3 % ($p_{2,3} > 0,05$).

Між ЧСС та показниками функції ендотелію (фВ і Е-1) виявлено достовірний прямий кореляційний зв'язок [для 1-ї групи $r_{E-1} = +0,722$ ($p < 0,001$), $r_{фВ} = +0,724$ ($p < 0,001$); для 2-ї – $r_{E-1} = +0,814$ ($p < 0,001$), $r_{фВ} = +0,499$ ($p < 0,01$); для 3-ї – $r_{E-1} = +0,366$ ($p < 0,05$), $r_{фВ} = +0,330$ ($p > 0,05$)] – більш виражена ЕД супроводжується збільшенням ЧСС.

Наведені показники свідчать про підвищення у хворих усіх трьох груп рівнів Е-1 і фВ (найбільш виражені – у хворих 1-ї групи із ЧСС > 80 уд./хв), що підтверджує наявність у хворих на СС ендотеліальної дисфункції.

Результати дослідження ліпідного спектра крові представлені в табл. 2.

Таблиця 2

Показники ліпідного спектра крові у хворих на стабільну стенокардію залежно від частоти серцевих скорочень ($M \pm m, p, r$)

Показники	ЧСС >80 уд./хв [1-ша група ($n = 62$), $M \pm m$]	ЧСС 60–80 уд./хв [2-га група ($n = 31$), $M \pm m$]	ЧСС <60 уд./хв [3-тя група ($n = 32$), $M \pm m$]	4-га (контрольна) група ($n = 34$), $M \pm m$	p	r, p
ЗХС	$5,80 \pm 0,32$	$5,80 \pm 0,40$	$5,70 \pm 0,37$	$4,62 \pm 0,17$	$p_{1,2} > 0,05$ $p_{1,3} > 0,05$ $p_{2,3} > 0,05$	$r_1 = +0,164$ ($p_1 > 0,05$) $r_2 = +0,076$ ($p_2 > 0,05$) $r_3 = +0,112$ ($p_3 > 0,05$)
ХС ЛПВЩ	$0,98 \pm 0,09$	$1,00 \pm 0,11$	$1,12 \pm 0,08$	$1,35 \pm 0,07$	$p_{1,2} > 0,05$ $p_{1,3} > 0,05$ $p_{2,3} > 0,05$	$r_1 = +0,072$ ($p_1 > 0,05$) $r_2 = +0,098$ ($p_2 > 0,05$) $r_3 = +0,207$ ($p_3 > 0,05$)
ХС ЛПНЩ	$4,27 \pm 0,34$	$4,12 \pm 0,18$	$3,04 \pm 0,23$	$2,46 \pm 0,12$	$p_{1,2} > 0,05$ $p_{1,3} < 0,01$ $p_{2,3} < 0,01$	$r_1 = +0,637$ ($p_1 < 0,01$) $r_2 = +0,479$ ($p_2 < 0,01$) $r_3 = +0,602$ ($p_3 < 0,01$)
ТГ	$2,19 \pm 0,08$	$1,98 \pm 0,06$	$1,90 \pm 0,04$	$1,45 \pm 0,22$	$p_{1,2} < 0,05$ $p_{1,3} < 0,01$ $p_{2,3} > 0,05$	$r_1 = +0,521$ ($p_1 < 0,01$) $r_2 = +0,506$ ($p_2 < 0,01$) $r_3 = +0,460$ ($p_3 < 0,01$)
КА	$4,91 \pm 0,08$	$4,80 \pm 0,09$	$4,09 \pm 0,12$	$2,42 \pm 0,07$	$p_{1,2} > 0,05$ $p_{1,3} < 0,01$ $p_{2,3} < 0,01$	$r_1 = +0,138$ ($p_1 > 0,05$) $r_2 = +0,053$ ($p_2 > 0,05$) $r_3 = +0,188$ ($p_3 > 0,05$)

Зміни показників ліпідного обміну зафіксовано в усіх групах хворих на СС. Показник ЗХС становив у 1-й і 2-й групах $5,80 \pm 0,32$ ммоль/л, у 3-й – $5,70 \pm 0,37$ ммоль/л. У 1-й і 2-й групах рівень ЗХС перевищував показник 3-ї групи на 1,8 % ($p_{1,2} > 0,05$, $p_{1,3} > 0,05$, $p_{2,3} > 0,05$). Рівень ХС ЛПВЩ у 1-й і 2-й групах становив $0,98 \pm 0,09$ і $1,00 \pm 0,11$ ммоль/л відповідно, у 3-й – $1,12 \pm 0,08$ ммоль/л. Різниця між показниками у 1-й і 2-й групах становила 2,0 % ($p_{1,2} > 0,05$), у 1-й і 3-й – 14,2 % ($p_{1,3} > 0,05$), у 2-й і 3-й – 12,0 % ($p_{2,3} > 0,05$). Показник ХС ЛПНЩ у 1-й групі становив $4,27 \pm 0,34$ ммоль/л і $4,12 \pm 0,18$ та $3,04 \pm 0,25$ ммоль/л у 2-й і 3-й групах відповідно. Рівень ХС ЛПНЩ 1-ї групи перевищував показник 2-ї групи на 3,6 % ($p_{1,2} > 0,05$), 3-ї – на 40,5 % ($p_{1,3} < 0,01$), у 2-й групі показник більший, ніж у 3-й на 35,5 % ($p_{2,3} < 0,01$). ТГ становили в 1-й групі $2,19 \pm 0,08$ ммоль/л, у 2-й – $1,98 \pm 0,06$, у 3-й – $1,90 \pm 0,04$ ммоль/л. У пацієнтів із СС та ЧСС >80 уд./хв рівень ТГ був більший, ніж у хворих із ЧСС 60–80 уд./хв, на 10,6 % ($p_{1,2} < 0,05$) та на 15,3 % порівняно з хворими з ЧСС < 60 уд./хв ($p_{1,3} < 0,01$), у 2-й групі – більший на 4,2 %, ніж у 3-й ($p_{2,3} > 0,05$). КА у хворих 1-ї і 2-ї груп становив $4,91 \pm 0,08$ і $4,80 \pm 0,09$ ммоль/л відповідно, у 3-й групі – $4,09 \pm 0,12$ ммоль/л. КА у 1-й групі перевищував показник 2-ї групи на 2,3 % ($p_{1,2} > 0,05$), 3-ї – на 20,0 % ($p_{1,3} < 0,01$), а у 2-й порівняно з 3-ю – на 17,4 % ($p_{2,3} < 0,01$).

Коефіцієнт кореляції між ЧСС і ЗХС становив: $r_1 = +0,164$ ($p_1 > 0,05$), $r_2 = +0,076$ ($p_2 > 0,05$), $r_3 = +0,112$ ($p_3 > 0,05$); для ХС ЛПВЩ $r_1 = +0,072$ ($p_1 > 0,05$), $r_2 = +0,098$ ($p_2 > 0,05$), $r_3 = +0,207$ ($p_3 > 0,05$); для ХС ЛПНЩ у 1-й групі $r = +0,637$ ($p < 0,01$), для 2-ї і 3-ї груп $r = +0,479$ ($p < 0,01$), $r = +0,602$ ($p < 0,01$) відповідно; для ТГ у 1-й групі $r = +0,521$ ($p < 0,01$), для 2-ї і 3-ї груп $r = +0,506$ ($p < 0,01$), $r = +0,460$ ($p < 0,01$) відповідно; для КА у 1-й групі $r = +0,138$ ($p_1 > 0,05$), у 2-й $r = +0,053$ ($p_2 > 0,05$), у 3-й $r = +0,188$ ($p_3 > 0,05$). Між ЧСС, ЗХС, ХС ЛПВЩ та КА виявлено пряму кореляційну залежність, проте вона не достовірна. Між ЧСС і ХС ЛПНЩ, а також ТГ виявлено достовірну пряму кореляційну залежність.

Отже, проатерогенні зміни показників ліпідного спектра крові зафіксовано в усіх групах хворих на СС, але найбільш виражені вони у пацієнтів із ЧСС >80 уд./хв. Констатовано достовірну пряму кореляційну залежність між ЧСС, ХС ЛПНЩ і ТГ, що свідчить про залежність між атерогенними показниками ліпідного обміну та ЧСС.

Часові характеристики ВСР подані в табл. 3.

Зміни часових характеристик ВСР характерні для усіх груп хворих на СС. Рівень SDNN становив у 1-й групі $74,0 \pm 7,2$ мс, у 2-й – $91,0 \pm 6,4$ мс, у 3-й – $96,0 \pm 5,5$ мс. Цей показник у хворих із ЧСС <60 уд./хв перевищував рівень у 1-й групі на 29,7 % ($p_{1,3} < 0,05$), у 2-й – на 5,5 % ($p_{2,3} > 0,05$), а в 2-й групі перевищував показник 1-ї на 23,0 % ($p_{1,2} > 0,05$), і це свідчить про більш виражене зниження цього показника у хворих із ЧСС >80 уд./хв.

Таблиця 3

Часові характеристики варіабельності серцевого ритму у хворих на стабільну стенокардію залежно від частоти серцевих скорочень ($M \pm m, p, r$)

Показники	ЧСС >80 уд./хв [1-ша група ($n = 62$), $M \pm m$]	ЧСС 60–80 уд./хв [2-га група ($n = 31$), $M \pm m$]	ЧСС <60 уд./хв [3-тя група ($n = 32$), $M \pm m$]	4-та (контрольна) група ($n = 34$), $M \pm m$	p	r, p
SDNN, мс	74,0 ± 7,2	91,0 ± 6,4	96,0 ± 5,5	128,0 ± 10,4	$p_{1,2} > 0,05$ $p_{1,3} < 0,05$ $p_{2,3} > 0,05$	$r_1 = -0,361$ ($p_1 < 0,01$) $r_2 = -0,332$ ($p_2 < 0,05$) $r_3 = -0,344$ ($p_3 < 0,01$)
RMSSD, мс	10,60 ± 0,92	15,70 ± 1,30	18,20 ± 3,20	27,30 ± 2,90	$p_{1,2} < 0,01$ $p_{1,3} < 0,05$ $p_{2,3} > 0,05$	$r_1 = -0,438$ ($p_1 < 0,01$) $r_2 = -0,327$ ($p_2 < 0,05$) $r_3 = -0,305$ ($p_3 < 0,05$)
pNN50, %	12,70 ± 0,68	13,40 ± 0,75	14,30 ± 0,07	17,40 ± 0,70	$p_{1,2} > 0,05$ $p_{1,3} < 0,05$ $p_{2,3} > 0,05$	$r_1 = -0,441$ ($p_1 < 0,01$) $r_2 = -0,194$ ($p_2 > 0,05$) $r_3 = -0,257$ ($p_3 > 0,05$)

У 1-й групі зафіксовано рівень RMSSD $10,60 \pm 0,92$ мс, у 2-й і 3-й групах ці показники становили $15,70 \pm 1,30$ і $18,20 \pm 3,20$ мс відповідно. У 3-й групі хворих RMSSD перевищував показник 1-ї групи на 71,7 % ($p_{1,3} < 0,05$), 2-ї – на 15,9 % ($p_{2,3} > 0,05$), а у 2-й групі перевищував показник 1-ї на 48,1 % ($p_{1,2} < 0,01$).

У хворих 1-ї групи рівень pNN50 становив $12,70 \pm 0,60$ %. Найвищий показник зафіксовано в 3-й групі ($14,30 \pm 0,07$ %), що на 12,6 % ($p_{1,3} < 0,05$) більше від показника в 1-й групі та на 6,7 % ($p_{2,3} > 0,05$) більше, ніж у 2-й ($13,40 \pm 0,70$ %), а у 2-й групі перевищував показник 1-ї на 5,5 % ($p_{1,2} > 0,05$).

Коефіцієнт кореляції між ЧСС та часовими характеристиками ВСР становив: для SDNN $r_1 = -0,361$ ($p_1 < 0,01$), $r_2 = -0,332$ ($p_2 < 0,05$), $r_3 = -0,344$ ($p_3 < 0,01$), для RMSSD $r_1 = -0,438$ ($p_1 < 0,01$), $r_2 = -0,327$ ($p_2 < 0,05$), $r_3 = -0,305$ ($p_3 < 0,05$), для pNN50 $r_1 = -0,441$ ($p_1 < 0,01$), $r_2 = -0,194$ ($p_2 > 0,05$), $r_3 = -0,257$ ($p_3 > 0,05$), що свідчить про залежність між ЧСС та часовими показниками ВСР.

Характеристика спектральних показників ВСР наведена в табл. 4.

Зміни спектральних показників ВСР характерні для усіх груп хворих.

Рівень TP у 1-й групі хворих становив $1983,0 \pm 52,5$ мс², у 2-й і 3-й – $2100,0 \pm 81,7$ і $2157,0 \pm 67,1$ мс² відповідно. Рівень TP підвищений на 5,9 % у 2-й групі та на 8,8 % – у 3-й, порівняно з 1-ю групою ($p_{1,2} > 0,05$, $p_{1,3} < 0,05$), TP у 3-й групі перевищував показник 2-ї на 2,7 % ($p_{2,3} > 0,05$). У хворих 3-ї групи VLF становили $797,2 \pm 18,1$ мс², 1-ї – $616,9 \pm 19,4$ мс², 2-ї – $783,3$ мс². У 3-й групі хворих VLF перевищували показники 1-ї групи на 29,2 % ($p_{1,3} < 0,01$), 2-ї – на 1,8 % ($p_{2,3} > 0,05$), а у 2-й групі перевищували показники 1-ї на 27,0 % ($p_{1,2} < 0,01$). LF у 1-й групі становили

$952,2 \pm 19,5$ мс², у 2-й – $877,8 \pm 13,7$ мс², у 3-й – $873,9 \pm 17,4$ мс². У 1-й групі хворих LF перевищували показники 3-ї на 9,0 % ($p_{1,3} < 0,01$), 2-ї – на 8,5 % ($p_{1,2} < 0,01$), а у 2-й групі перевищували показники 3-ї на 0,4 % ($p_{2,3} > 0,05$). HF становили у 1-й групі $413,9 \pm 16,5$ мс², у 2-й – $438,9 \pm 12,2$ мс², у 3-й – $485,9 \pm 14,2$ мс². У 3-й групі хворих HF перевищували показники 1-ї на 17,4 % ($p_{1,3} < 0,01$), 2-ї – на 10,7 % ($p_{2,3} < 0,05$), а у 2-й групі перевищували показники 1-ї на 6,0 % ($p_{1,2} > 0,05$). Найвище значення співвідношення LF/HF виявлено в 1-й групі ($2,30 \pm 0,08$). LF/HF у хворих на СС із нормальною та зниженою ЧСС становило відповідно $2,00 \pm 0,22$ і $1,80 \pm 0,24$. У 1-й групі хворих зафіксовано перевищення цього показника на 15,0 % порівняно з 2-ю та на 27,8 % порівняно з 3-ю ($p_{1,2} < 0,05$, $p_{1,3} < 0,01$), у 2-й групі LF/HF вище на 11,1 %, ніж у 3-й ($p_{2,3} < 0,05$).

Таблиця 4

Спектральні характеристики варіабельності серцевого ритму у хворих на стабільну стенокардію залежно від частоти серцевих скорочень ($M \pm m, p, r$)

Показники	ЧСС >80 уд./хв [1-ша група ($n = 62$), $M \pm m$]	ЧСС 60–80 уд./хв [2-га група ($n = 31$), $M \pm m$]	ЧСС <60 уд./хв [3-тя група ($n = 32$), $M \pm m$]	4-та (контрольна) група ($n = 34$), $M \pm m$	p	r, p
TP, мс ²	1983,0 ± 52,5	2100,0 ± 81,7	2157,0 ± 67,1	3264,0 ± 56,4	$p_{1,2} > 0,05$ $p_{1,3} < 0,05$ $p_{2,3} > 0,05$	$r_1 = -0,438$ ($p_1 < 0,01$) $r_2 = -0,433$ ($p_2 < 0,01$) $r_3 = -0,459$ ($p_3 < 0,01$)
VLF, мс ²	616,9 ± 19,4	783,3 ± 16,4	797,2 ± 18,1	878 ± 13,8	$p_{1,2} < 0,01$ $p_{1,3} < 0,01$ $p_{2,3} > 0,05$	$r_1 = 0,589$ ($p_1 < 0,01$) $r_2 = 0,328$ ($p_2 < 0,05$) $r_3 = 0,394$ ($p_3 < 0,05$)
LF, мс ²	952,2 ± 19,5	877,8 ± 13,7	873,9 ± 17,4	1217,5 ± 18,3	$p_{1,2} < 0,01$ $p_{1,3} < 0,01$ $p_{2,3} > 0,05$	$r_1 = 0,698$ ($p_1 < 0,01$) $r_2 = 0,607$ ($p_2 < 0,01$) $r_3 = 0,377$ ($p_3 < 0,01$)
HF, мс ²	413,9 ± 16,5	438,9 ± 12,2	485,9 ± 14,2	1168,7 ± 16,7	$p_{1,2} > 0,05$ $p_{1,3} < 0,01$ $p_{2,3} < 0,05$	$r_1 = 0,361$ ($p_1 < 0,05$) $r_2 = 0,385$ ($p_2 < 0,05$) $r_3 = 0,579$ ($p_3 < 0,01$)
LF/HF	2,30 ± 0,08	2,00 ± 0,22	1,80 ± 0,24	1,04 ± 0,04	$p_{1,2} < 0,05$ $p_{1,3} < 0,01$ $p_{2,3} < 0,05$	$r_1 = 0,455$ ($p_1 < 0,01$) $r_2 = -0,341$ ($p_2 < 0,05$) $r_3 = 0,307$ ($p_3 < 0,05$)

Визначено коефіцієнт кореляції між ЧСС та спектральними показниками ВСР та виявлено наявність достовірного зв'язку між ними [для TP $r_1 = -0,438$ ($p_1 < 0,01$), $r_2 = -0,433$ ($p_2 < 0,01$), $r_3 = -0,459$ ($p_3 < 0,01$); для VLF $r_1 = 0,589$ ($p_1 < 0,01$), $r_2 = 0,328$ ($p_2 < 0,05$), $r_3 = 0,394$ ($p_3 < 0,05$); для LF $r_1 = 0,698$ ($p_1 < 0,01$), $r_2 =$

0,607 ($p_2 < 0,01$), $r_3 = 0,377$ ($p_3 < 0,01$); для HF $r_1 = 0,361$ ($p_1 < 0,05$), $r_2 = 0,385$ ($p_2 < 0,05$), $r_3 = 0,579$ ($p_3 < 0,01$); для LF/HF $r_1 = 0,455$ ($p_1 < 0,01$), $r_2 = -0,341$ ($p_2 < 0,05$), $r_3 = 0,307$ ($p_3 < 0,05$) – більш виражена вегетативна дисфункція супроводжується збільшенням ЧСС.

Отже, перевага активності симпатичної ланки ВНС в серцевій діяльності й зменшення середнього рівня хвилі низької, ультранизької та високої частоти характерні для усіх груп хворих. У пацієнтів із ЧСС >80 уд./хв зміни ВСР свідчать про значні порушення вегетативного гомеостазу у вигляді зниження загальної ВСР, що підтверджується як часовими, так і спектральними характеристиками.

Висновки. У хворих на стабільну стенокардію наявні особливості ендотеліальної функції, показників ліпідного спектра крові та варіабельності серцевого ритму залежно від частоти серцевих скорочень, які полягають у найвиразніших ознаках ендотеліальної дисфункції, порушенні ліпідного спектра крові та дисбалансу вегетативної нервової системи з переважанням симпатичної ланки у хворих із частотою серцевих скорочень більше 80 уд./хв, і це може бути критерієм оцінки важкості патогенетичних механізмів стабільної стенокардії.

Список літератури

1. Aird W. C. Endothelium in health and disease / W. C. Aird // *Pharmacol. Rep.* – 2008. – Vol. 60. – P. 139–143.
2. DiFrancesco D. Heart rate lowering by specific and selective if current inhibition with ivabradin / D. DiFrancesco, A. Camm // *Drugs.* – 2004. – Vol. 64. – P. 1757–1765.
3. DiFrancesco D. If-current inhibitors : properties of drug channel interaction. In : Selective and Specific If channel Inhibition in Cardiology / D. DiFrancesco // Science Press Ltd. – 2004. – Vol. 1. – P. 1–13.
4. Durand E. In vivo induction of endothelial apoptosis leads to vessel thrombosis and endothelial denudation / E. Durand, A. Scoazec, A. Lafont // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – C. 2503–2506.
5. Effects of endothelins on cardiac and vascular cells : new therapeutic target for the future? / A. Mohácsi, J. Magyar, B. Tamás, P. P. Nánási // *Curr. Vascular. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 2, N 1. – P. 53–63.
6. Elevated heart rate and cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease: clinical evidence and pathophysiological mechanisms / C. C. Lang, S. Gupta, P. Kaira [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2010. – Vol. 212. – P. 1–8.
7. Endemann D. H. Endothelial dysfunction / D. H. Endemann, E. L. Schiffrin // *J. Amer. Soc. Nephrol.* – 2004. – Vol. 15, N 8. – P. 1983–1992.
8. Esper R. J. Endotelial dysfunction: a comprehensive appraisal / R. J. Esper, R. A. Nordabi, A. Paragano // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2006. – Vol. 2. – P. 1–18.
9. For the Heart Rate Working Group. Resting heart rate in cardiovascular disease / K. Fox, R. Ferrari, M. Tendera [et al.] // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50. – P. 823–830.
10. Heart rate management / ed. A. Benetos. – Wolters Kluwer Health, 2007. – 88 p.
11. Heart rate variability : Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Tase for ceof the European society of cardiology and the North American society of pacing and electrophysiology / M. Molik, J. T. Bigger, J. Camm [et al.] // *Europ. Heart J.* – 1996. – Vol. 17. – P. 354–381.
12. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death / X. Jouven, J. P. Empana, P. J. Schwatz [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352, N 19. – P. 1951–1958.
13. Ker J. A. Resting heart rate and cardiovascular events: risk factor or risk marker? / J. A. Ker // *SA Fam. Pract.* – 2010. – Vol. 52. – P. 128–129.
14. Landmesser U. Endothelial function : a critical determinant in atherosclerosis ? / U. Landmesser, B. Hornic, H. Drexler // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 27–33.
15. Lanza G. A. Heart rate: a risk factor cardiac disease and outcomes? Pathophysiology of cardiac disease and the potential role of heart rate slowing / G. A. Lanza, K. A. Fox, F. Crea ; eds. J. Camm // *Heart rate slowing by If- current ingibition.* – 2006. – Vol. 43. – P. 1–16.
16. Lopez J. A. Shear stress and role of high molecular weight von Willebrand factor multimers in thrombus formation / J. A. Lopez, J. F. Dong // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* – 2005. – Vol. 16. – P. 11–16.
17. Lopez-Bescos L. Long-term safety and antianginal efficacy of he If-current inhibitor ivabradin in patients with chronic stable angina / L. Lopez-Bescos // *Europ. Heart J.* – 2004. – Vol. 25. – P. 876.
18. Molecular basis of the effects of shear stress on vascular endothelial cells / Y. S. Li, J. H. Haga, S. Chien [et al.] // *J. Biomech.* – 2005. – Vol. 38. – P. 1949–1971.
19. Pathophysiology, diagnosis and prognostic implication of endothelial dysfunction / T. Munzel, C. Sinning, F. Post [et al.] // *Ann. Med.* – 2008. – Vol. 40. – P. 180–196.
20. Preda I. Endothelial function and ischemic heart disease / I. Preda, J. Bencze, K. Vargova // *Orv. Hetil.* – 2005. – Vol. 146. – P. 1047–1053.
21. Prognostic value of home heart rate for cardiovascular mortality in the general population : the Ohasama study / A. Hoza-wa, T. Ohkubo, M. Kikuya [et al.] // *Amer. J. Hypertension.* – 2004. – Vol. 17. – P. 1005–1010.
22. Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ivabradine in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction : the morbidity-mortality EvAIUaTion of the I (f) inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction (BEAUTIFUL) study / K. Fox, I. Ford, P. G. Steg [et al.] // *Amer. Heart J.* – 2006. – Vol. 152. – P. 860–866.
23. Resting heart rate and its changes over years as a risk factor for mortality in the general population : the Paris Prospective Study 1 / X. Jouven, O. S. Escolan, J. Buyck [et al.] // *Europ. Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 303.
24. Role of endothelin 1 in the pathogenesis of chronic chagasic heart disease / H. B. Tanowitz, H. Huang, L. A. Jelicks [et al.] // *Infect. Immun.* – 2005. – Vol. 73. – P. 2496–2503.
25. Sztajzel J. Heart rate variability : a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system / J. Sztajzel // *Swiss. Med. Wkly.* – 2004. – Vol. 35. – P. 514–522.

26. Tardiff J. Efficacy of ivabradine, a new selective If inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina / J. Tardiff, I. Ford, M. Tendera // *Europ. Heart J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 2529–2536.
27. Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) Guidelines on the management of stable angina pectoris : executive summary : the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology / K. Fox, M. A. Garcia, D. Ardissino [et al.] // *Europ. Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 1341–1381.

Стаття надійшла до редакції журналу 11 січня 2016 р.

Особливості ендотеліальної функції, ліпідного спектра крові та варіабельності серцевого ритму у хворих на стабільну стенокардію залежно від частоти серцевих скорочень

З. О. Білоус, О. О. Абрагамович

Вивчено залежність ендотеліальної дисфункції, показників ліпідного спектра крові та порушення варіабельності серцевого ритму від частоти серцевих скорочень у хворих на стабільну стенокардію. Здійснено оцінку особливостей ендотеліальної функції, показників ліпідного спектра крові та варіабельності серцевого ритму у хворих на стабільну стенокардію залежно від частоти серцевих скорочень (ЧСС). У рандомізований спосіб обстежено 125 хворих на стабільну стенокардію, яких розподілено на групи залежно від ЧСС. До контрольної групи увійшли 34 практично здорові особи, порівнянні за віком і статтю.

Ендотеліальну дисфункцію, проатерогенні зміни ліпідного спектра крові, вегетативний дисбаланс виявлено в усіх групах хворих на стенокардію, проте у хворих на стабільну стенокардію з ЧСС >80 уд./хв спостерігали чіткіші порушення функції ендотелію (підвищений вміст ендотеліну-1 та фактора Віллебранда) й значніші проатерогенні зміни ліпідного спектра крові. На основі дослідження варіабельності серцевого ритму констатовано значний вегетативний дисбаланс у цих хворих. У пацієнтів із ЧСС 60–80 уд./хв і менше 60 уд./хв ендотеліальна дисфункція та зміни ліпідного обміну менш виражені, у них також спостерігається зниження функції парасимпатичної ланки ВНС у регуляції серцевої діяльності. Отже, ЧСС >80 уд./хв може бути використана як критерій оцінки важкості патогенетичних механізмів стабільної стенокардії.

Ключові слова: стабільна стенокардія, частота серцевих скорочень, ендотеліальна дисфункція, варіабельність серцевого ритму, ліпідний спектр крові.

The Peculiarities of the Endothelial Function, Blood Lipid Spectrum and Heart Rate Variability in Patients with Stable Angina, Depending on the Heart Rate Frequency

Z. Bilous, O. Abrahamovych

The survey studies the impact of heart rate on the development of endothelial dysfunction and disorders of heart rate variability in patients with stable angina.

Introduction. Endothelium plays an important role in the adaptation of coronary blood flow to myocardial oxygen demand in case of angina pectoris. In case of damage there is an imbalance between the level of endothelium synthesized substances – imbalance between vasodilators and vasoconstrictors towards increased synthesis of vasoconstrictors, which plays a significant role in causing stenosis of coronary arteries, affected by atherosclerosis. The loss of endothelial anti-inflammatory, antioxidant and antithrombotic capacity causes disorders of perfusion, tissue hypoxia. Episodes of transient coronary artery vasoconstriction deepen inadequate coronary blood flow, further limiting it. Increased heart rate mechanically damages the vascular wall, causing endothelial dysfunction. High heart rate can affect hemostasis, promote destabilization and rupture of an atherosclerotic plaque.

Purpose of the study. To evaluate the peculiarities of the endothelial function, blood lipid spectrum and heart rate variability in patients with stable angina, depending on the heart rate frequency.

Materials and research methods. The study involved 125 patients with stable angina, which were divided into groups, depending on the magnitude of heart rate. The control group consisted of 34 practically healthy persons surveyed comparable according to age and sex.

The average heart rate in patients of groups 1, 2 and 3 was, on average, 89.9 ± 6.57 bpm, 70.26 ± 4.37 bpm and 58.0 ± 1.12 bpm respectively, in the control group - 70.7 ± 5.4 bpm ($p_{1,4} < 0.05$, $p_{2,4} > 0.05$, $p_{3,4} < 0.05$).

Serum ELISA determined endothelin-1; method for determining the activity of vWF is based on its ability to induce platelet aggregation in the presence of aggregation inducer ristozitine; the study of blood lipid spectrum was carried out by using spectrophotometric method; studying heart rate variability, we analysed the temporal and spectral characteristics. Statistical analysis of the results of research was carried out by the variation statistics method using Statistica 6.0 and Microsoft Office Excel 2007.

Results of the investigation and their discussion. In patients with stable angina endothelial dysfunction was pronounced. In patients with stable angina with a heart rate >80 bpm endothelial dysfunction was more pronounced (increased content of endothelin-1 - 5.85 ± 0.31 fmol/ml ($p_{1,2} < 0.01$, $p_{1,3} < 0.01$) and von Willebrand factor - 186.3 ± 11.0 % ($p_{1,2} < 0.01$, $p_{1,3} < 0.01$), and more significant pro-atherogenic changes of blood lipid spectrum (increased LDL-C, TG). Between HR and E-1, vW direct relationship.

LDL-C in 1 group 4.27 ± 0.34 mmol/l and 4.12 ± 0.18 and 3.04 ± 0.25 mmol/l in 2 and 3 ($p_{1,2} > 0.05$, $p_{1,3} < 0.01$). TG in 1 group 2.19 ± 0.08 mmol/l, in 2 group - 1.98 ± 0.06 , and in 3 group - 1.90 ± 0.04 ($p_{1,2} < 0.05$, $p_{1,3} < 0.01$). In patients with stable angina pro-atherogenic changes in lipid spectrum was pronounced. Between HR, LDL-C and TG established a direct relationship.

Based on the study of spectral and temporal characteristics of heart rate variability there was found an autonomic imbalance in these patients with a predominance of sympathetic nervous system activity. Between HR and heart rate variability the temporal and spectral characteristics direct relationship.

In patients with a heart rate of 60-80 and <60 beats per min. endothelial dysfunction was less pronounced, however, decrease of the level of parasympathetic ANS impact in the regulation of cardiac activity was found. Platelets and index of aggregation does not indicate the existence of substantial differences in surveyed groups.

Conclusions. Patients with stable angina have features of endothelial function, lipid spectrum of the blood and heart rate variability depending on heart rate, which are in the most significant signs of endothelial dysfunction, violation of lipid spectrum of the blood and the imbalance of autonomic nervous system dominated symptomatic level in patients with the frequency of heart rate over 80 beats / minute, and it can be used as a criterion for assessing the severity of the pathogenic mechanisms of stable angina.

Keywords: stable angina, heart rate, endothelial dysfunction, heart rate variability, blood lipid spectrum.