

лочка зева и языка была чистой, в лакунах отсутствовало патологическое отделяемое.

Общеклинические результаты исследования показали незначительное ускорение СОЭ у больных с декомпенсированным тонзиллитом и у них же отмечались изменения на ЭКГ по типу нарушения проводимости, очевидно, вследствие интоксикации. Активность биохимических показателей значительно уменьшилась и после проведенного лечения практически пришла в норму.

### Выводы

1. В течение года после лечения у 100 % больных не наблюдалось обострений храни-

ческого тонзиллита, отмечались нормализация объективных нарушений и отсутствие патогенной флоры после лечения.

2. Полученные результаты, а также отсутствие каких-либо осложнений при использовании данной методики с раствором октенисепта позволяют рекомендовать препарат для внедрения в практику лечебных учреждений.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Заболотный Д. И. Тонзиллотрен как иммуномодулирующий препарат / Д. И. Заболотный, О. Ф. Мельников // Журнал ушных, носовых и горловых хвороб. — 2006. — № 2. — С. 36-38.

2. Золотарева М. А. Грибковое поражение глотки в детском возрасте / М. А. Золотарева, Л. В. Гуляева,

Н. В. Завадский // Журнал ушных, носовых и горловых хвороб. — 2003-с. — № 3. — С. 28-29.

3. Кузьменко Д. Е. Низкочастотный фонофорез в лечении патологии небных миндалин / Д. Е. Кузьменко, О. Р. Волков, Е. Я. Кузьменко // Журнал ушных, носовых и горловых хвороб. — 2003-с. — № 3. — С. 34-35.

4. Негипа Л. С. Изучение эффективности КВЧ-терапии больных хроническим тонзиллитом / Л. С. Негипа, И. П. Высеканцев // Журнал ушных, носовых и горловых хвороб. — 2003-с. — № 3. — С. 50-51.

5. К вопросу о консервативном лечении хронического тонзиллита / М. И. Никулин, В. И. Троян, И. М. Никулин [и др.] // Журнал ушных, носовых и горловых хвороб. — 2003-с. — № 3. — С. 54-55.

6. Цимар А. В. Мікробіологія хронічного тонзиліту / А. В. Цимар // Журнал ушных, носовых и горловых хвороб. — 2003-с. — № 3. — С. 80-81.

УДК 616.12-005.4-008.331.1-002

І. П. Кудря

## ЦИТОКІНОВИЙ СТАТУС, ХРОНОТРОПНО-ІНОТРОПНА АКТИВНІСТЬ, РЕМОДЕЛЮВАННЯ ПЕРЕДСЕРДЬ І ШЛУНОЧКІВ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ В ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

Вищий державний навчальний заклад України  
«Українська медична стоматологічна академія», Полтава

### Вступ

Поєднання ішемічної хвороби серця (ІХС) і гіпертонічної хвороби (ГХ) потенціуює їх негативні впливи на серцево-судинну систему [1], ускладнений перебіг, смертність, інвалідизацію [1]. Це пов'язано з дисбалансом прозапальних і проти-запальних цитокінів, прооксидантної й антиоксидантної систем [1; 2], особливо за кризового перебігу гіпертонічної хвороби [3]. Порушення цитокінового статусу сприяють ремоделюванню серця, змінам хроно-

тропно-інотропної активності [3; 4]. Визначення тригерних механізмів поєднаної патології ІХС і ГХ на їх перебіг є актуальною проблемою кардіології як передумови до корекції лікування, зокрема, застосування протизапальних процитокінових препаратів, оптимізаторів ремоделювання серця.

**Метою** дослідження було визначення зв'язку між дисбалансом цитокінового статусу, хронотропно-інотропними ритмами, ремоделюванням передсердь і шлуночків у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ.

### Матеріали та методи дослідження

Об'єктом аналізу впливу прозапальних і проремоделяційних факторів на потенціювання негативних наслідків ІХС і ГХ були 35 хворих (основна група). Клінічна характеристика цих хворих: 26 (74,3 %) хворих мали стабільну стенокардію напруження, у тому числі 12 (34,3 %) — II функціонального класу, 12 (34,3 %) — III функціонального класу, 2 (5,7 %) — III–IV функціонального класу, 10 (28,6 %) — з ІХС у вигляді кар-



діосклерозу атеросклеротичного із серцевою недостатністю, із них 6 (17,1 %) — у поєднанні з порушенням ритму. У 13 (37,1 %) хворих із 35 діагностовано постінфарктний кардіосклероз, а ГХ II ст. була супровідним захворюванням у 20 (57,1 %), ГХ III ст. — у 15 (42,9 %) осіб. У 13 (37,1 %) хворих із 35 визначили порушення ритму і провідності серця, у тому числі пароксизмальну фібриляцію передсердь — у 5 (14,3 %), надшлуночкову екстрасистолію — у 2 (5,7 %), шлуночкову екстрасистолію — у 1 (2,9 %), шлуночкову бігемінію — у 3 (8,5 %), поєднання політопної надшлуночкової та шлуночкової екстрасистолії — у 2 (5,7 %). Серцева недостатність I ст. за М. Д. Стражеском, В. Х. Василенком, II функціонального класу за класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів (NYHA, 1964) виявлена у 16 (45,7 %) хворих із 35; СН II А, ФК III — у 10 (28,6 %); СН II Б, ФК III — у 1 (2,9 %); СН III, ФК IV — у 2 (5,7 %). Контрольна група складалась із 19 практично здорових осіб. Вік досліджених основної групи 44–72 роки, контрольної 41–69 років. За статтю хворі на ІХС у поєднанні з ГХ розподілилися таким чином: 27 (77,1 %) — чоловіків, 8 (22,9 %) — жінок; у контрольній групі 12 (63,2 %) і 7 (36,8 %) відповідно.

Ехокардіоскопічним методом вивчали систолічну функцію лівого шлуночка (ЛШ), стан клапанів, співвідношення гіпертрофії та дилатації порожнин серця.

Комплексне ультразвукове обстеження серця проводили з використанням апарата "Sim-5000 plus" із механічним датчиком 3,5 МГц у положенні хворого на лівому боці за загальноприйнятою методикою [5].

Кінцево-діастолічний і кінцево-сistolічний об'єми ЛШ у мілілітрах вимірювали за формулою L. Teicholtz [5]. Фракцію викиду у процентах обчислювали як співвідношення різниці кінцево-діастолічного і кінцево-сistolічного об'ємів до кінцево-діастолічного об'єму ЛШ. Ударний об'єм ЛШ у мілілітрах вивчали як різницю між кінцево-діастолічним і кінцево-сistolічним об'ємами [5].

Масу міокарда ЛШ у грамах визначали за формулою L. Teicholtz у модифікації Ю. Н. Беленкова і Devereux [5]. Індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) обчислювали як співвідношення маси міокарда до площі поверхні тіла.

На підставі даних ІММЛШ та індексу відносної товщини (ІВТ) стінок вирізняли такі геометричні типи ЛШ:

1) нормальна геометрія (ІММЛШ  $\leq$  N, ІВТ  $<$  0,45);

2) концентричне ремоделювання (відносне потовщення стінок при нормальній ММЛШ: ІММЛШ  $\leq$  N, ІВТ  $\geq$  0,45);

3) концентрична гіпертрофія (збільшення ММЛШ і відносної товщини стінок: ІММЛШ  $>$  N, ІВТ  $\geq$  0,45);

4) ексцентрична гіпертрофія (збільшення ММЛШ при нормальній або зниженій відносній товщині стінок: ІММЛШ  $>$  N, ІВТ  $<$  0,45) [3]. Визначали ІВТ, для чого суму товщин міжшлуночкової перегородки та задньої стінки ділили на кінцево-діастолічний показник ЛШ.

Цілодобове моніторування електрокардіограми й артеріального тиску (АТ) проводилося за допомогою амбулаторного моніторування за системою «Кардіотехніка 4000АТ». Аналіз результатів моніторування полягав у такому: визначення циркадного індексу частоти серцевих скорочень (ЧСС) (відношення середньої денної до нічної ЧСС), середньої ЧСС вдень і вночі, денного та нічного хронотропного резерву, середнього денного та нічного діастолічного АТ, середнього денного та нічного систолічного АТ, «ішемічних» змін сегмента ST вдень і вночі (підйом або зниження сегмента ST на 1,5–2,5 мм і більше), барорефлекторної реакції (співвідношення ЧСС й АТ; зокрема, позитивним барореф-

лексом вважають одночасне збільшення ЧСС і систолічного АТ), денного та нічного інотропного резерву.

Дослідження статусу прозапальних і протизапальних цитокінів полягало у визначенні інтерлейкіну-1 $\beta$  (ІЛ-1 $\beta$ ), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), інтерлейкіну-8 (ІЛ-8), інтерлейкіну-10 (ІЛ-10), фактора некрозу пухлин  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), С-реактивного протеїну (СРП) людини у сироватці крові твердофазним імуоферментним методом.

Статистичний аналіз включав двовибірковий t-критерій Стьюдента і його непараметричний аналог Mann — Whitney для двох незалежних вибірок варіабельностей; встановлення зв'язку між дисбалансом цитокінового статусу, ремоделюванням передсердь, шлуночків і хронотропно-інотропними ритмами за даними параметричного (за Pearson) і непараметричного (за Spearman) кореляційного аналізу (за програмою SPSS for Windows Release 13.00, SPSS Inc., 1989–2004).

### Результати дослідження та їх обговорення

У хворих на ІХС у поєднанні з ГХ встановлено збільшення ІЛ-8 ((37,36 $\pm$ 10,71) пг/мл; 63,37; P=0,018 за критерієм Mann — Whitney — послідовність цифр: M — середня  $\pm$  SEM — стандартна похибка; SD — стандартне відхилення, — а в контрольній групі здорових осіб — (12,67 $\pm$ 3,00) пг/мл; 11,63). Тим же часом в основній групі хворих визначили також тенденцію до збільшення С-реактивного білка ((0,06 $\pm$ 0,01) мг/л; 0,05, а в контрольній групі — (0,04 $\pm$ 0,01) мг/л; 0,03), зниження рівня ІЛ-1 $\beta$  ((160,74 $\pm$ 62,36) пкг/мл; 368,92; а в контрольній групі — (178,73 $\pm$ 73,23) пкг/мл; 283,63), ІЛ-6 ((7,06 $\pm$ 1,85) пг/мл; 10,95, а в контрольній групі — (14,87 $\pm$ 4,17) пкг/мл; 16,14), ІЛ-10 ((300,15 $\pm$ 154,89) пг/мл; 916,35, а в контрольній групі — (576,13 $\pm$ 310,88) пкг/мл; 1204,04), ФНП- $\alpha$  ((79,46 $\pm$ 56,76) пкг/мл; 335,82,



**Параметрична і непараметрична кореляція показників  
ехокардіоскопічної морфометрії серця  
та його функціональних можливостей у хворих  
на ішемічну хворобу серця та гіпертонічну хворобу**

а в контрольній групі —  $(4,21 \pm 3,01)$  пкг/мл; 11,65).

У хворих досліджуваної групи відмічали такі геометричні типи за ступенем ремоделювання ЛШ: нормальна геометрія — у 2 (5,8 %), ексцентрична гіпертрофія — у 25 (71,4 %), концентрична гіпертрофія — у 5 (14,3 %), концентричне ремоделювання — у 3 (8,6 %) осіб. Визначили залежність між вираженістю ремоделювання ЛШ і вмістом ФНП- $\alpha$  (пряма середня сила зв'язку —  $r = 0,390$ ;  $P = 0,021$ ).

Параметричний і непараметричний кореляційний аналіз показників ехокардіоскопічних ознак ремоделювання серця та його функціональних можливостей дозволив визначити між ними певні зв'язки (табл. 1).

За даними параметричного і непараметричного кореляційного аналізу встановлено сильний прямий кореляційний зв'язок між кінцево-діастолічним розміром й об'ємом ЛШ; сильний прямий кореляційний зв'язок між індексом відносної товщини стінок і товщиною міжшлуночкової перегородки; сильний зворотний кореляційний зв'язок між кінцево-діастолічним розміром та індексом відносної товщини стінок ЛШ; зворотний кореляційний зв'язок (середня сила зв'язку) між кінцево-діастолічним об'ємом та індексом відносної товщини стінок ЛШ; прямий кореляційний зв'язок (середня сила зв'язку) між кінцево-діастолічним розміром й ударним об'ємом ЛШ; прямий кореляційний зв'язок (середня сила зв'язку) між кінцево-діастолічним розміром і масою міокарда ЛШ за Devereux; прямий кореляційний зв'язок (середня сила зв'язку) між ударним об'ємом і масою міокарда ЛШ за Teicholz ( $r = 0,641$ ;  $P = 0,001$ ;  $R = 0,729$ ;  $P = 0,0001$ ); прямий кореляційний зв'язок (середня сила зв'язку) між кінцево-систолічним розміром і кінцево-діастолічним об'ємом ЛШ ( $r = 0,633$ ;  $P = 0,001$ ;  $R = 0,425$ ;  $P = 0,011$ ); прямий кореляційний зв'язок (се-

Показники	Кореляція за Пірсоном	Вірогідність кореляції за Пірсоном	Кореляція за Спірменом	Вірогідність кореляції за Спірменом
Кінцево-діастолічний розмір (см) і об'єм ЛШ (мл)	0,885	0,0001	0,863	0,0001
Індекс відносної товщини стінок і товщина міжшлуночкової перегородки (см)	0,776	0,0001	0,563	0,0001
Кінцево-діастолічний розмір (см) та індекс відносної товщини стінок ЛШ	-0,726	0,0001		
Кінцево-діастолічний розмір (см) й ударний об'єм ЛШ, мл	0,676	0,0001	0,784	0,0001
Кінцево-діастолічний розмір ЛШ (см) і маса міокарда ЛШ (г) за Devereux	0,669	0,001	0,757	0,0001

редня сила зв'язку) між кінцево-діастолічним об'ємом і масою міокарда ЛШ за Teicholz ( $r = 0,603$ ;  $P = 0,0001$ ;  $R = 0,663$ ;  $P = 0,01$ ); прямий кореляційний зв'язок (середня сила зв'язку) між кінцево-діастолічним й ударним об'ємом ЛШ ( $r = 0,601$ ;  $P = 0,0001$ ;  $R = 0,693$ ;  $P = 0,0001$ ).

У хворих на ІХС у поєднанні з ГХ були визначені певні кореляційні зв'язки між добовими хронотропно-інотропними ритмами та цитокіновим статусом (табл. 2).

За результатами непараметричного кореляційного аналізу

визначили зворотний кореляційний зв'язок (середня сила зв'язку) між рівнем ІЛ-8 і середнім нічним пульсом; зворотний кореляційний зв'язок (середня сила зв'язку) між ІЛ-1 $\beta$  і нічним позитивним барорефлексом; зворотний кореляційний зв'язок (середня сила зв'язку) між ІЛ-8 і середнім денним пульсом; зворотний кореляційний зв'язок (середня сила зв'язку) між ІЛ-8 і хронотропним нічним резервом.

За нашими даними, в основній групі хворих на ІХС у поєднанні з ГХ спостерігалися збіль-

Таблиця 2

**Кореляційний зв'язок між добовими  
хронотропно-інотропними ритмами та цитокіновим  
статусом у хворих на ІХС у поєднанні з ГХ**

Показники	Кореляція за Спірменом	Вірогідність кореляції за Спірменом
Рівень ІЛ-8 (пкг/мл) і середній нічний пульс	-0,480	0,005
Рівень ІЛ-1 $\beta$ (пкг/мл) і нічний позитивний барорефлекс	-0,425	0,039
Рівень ІЛ-8 (пкг/мл) і середній денний пульс	-0,387	0,029
Рівень ІЛ-8 (пкг/мл) і хронотропний нічний резерв	-0,357	0,045





шення вмісту ІЛ-8, тенденція до схожої динаміки рівня СРП і зменшення рівнів ІЛ-1 $\beta$ , -6, -10, що підтверджується іншими літературними даними про роль цитокінів у запаленні судин при атеросклерозі [8], пружності артеріальних судин, аорти, ремоделюванні лівого шлуночка [9], збільшенні пульсового та діастолічного артеріального тиску [3].

Підвищення рівня ІЛ-8 у поєднанні зі зниженням середньої денної та нічної частоти серцевих скорочень можна пояснити активацією симпатoadреналової [9], ренін-ангіотензинової систем [10], наявністю життєздатного міокарда [2], порушенням внутрішньоміокардіального скорочення [3], активацією локальної та системної запальної відповіді [8] у хворих на ІХС і ГХ.

Кінцево-діастолічний і кінцево-систолічний розміри й об'єми ЛШ пов'язані між собою — збільшення одного приводить до аналогічних змін іншого. Механічне напруження кардіоміоцитів [3], гіпоксія [6], стрес, активація нейрогуморальних факторів і цитокінів [7], ішемічні та реперфузійні впливи [1] зумовлюють таке морфологічне ремоделювання.

Послідовний індивідуальний аналіз результатів дослідження хворих на ІХС у поєднанні з ГХ дозволив визначити певні типи відхилень цитокінової активності, які можна продемонструвати у вигляді таких формул: d10 (n = 8); d10c (n = 6); 68d10 (n = 3); 8d10c (n = 3); 6d10c (n = 2); 68d10c (n = 2); 8d10 (n = 1); 610 (n = 1); 1610 (n = 1); 6d10 (n = 1); 1dc (n = 1); 1d10c (n = 1); 168fdc (n = 1); 1810 (n = 1); 1fdc (n = 1); fd10c (n = 1); 110dc (n = 1). У наведених формулах показники перед «d» — цитокіни, що мають підвищений рівень вмісту порівняно з нормою, після «d» — знижені. Скорочення: 1 — ІЛ-1 $\beta$ , 6 — ІЛ-6, 8 — ІЛ-8, 10 — ІЛ-10, f — ФНП- $\alpha$ , c — СРП.

Отримані результати аналізу індивідуальних даних дослід-

жуваних хворих свідчать про провідну роль прозапальної активності: збільшення вмісту прозапальних (ІЛ-1 $\beta$  і/або ІЛ-6, і/або ІЛ-8, і/або ФНП- $\alpha$ , і/або С-реактивного білка) та зниження протизапальних (ІЛ-10) цитокінів.

Отже, зміни показників цитокінової реактивності, морфометрії серця та його функціональних можливостей є критеріями корекції лікування, що спрямоване на запобігання додатковому ятрогенному потенціюванню негативних впливів.

### Висновки

1. Для хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою характерна провідна роль прозапальної активності: збільшення вмісту прозапальних (ІЛ-1 $\beta$  і/або ІЛ-6, і/або ІЛ-8, і/або ФНП- $\alpha$ , і/або СРП) і зниження протизапальних (ІЛ-10) цитокінів.

2. Встановлено значущість і високий ступінь залежності між рівнем прозапального ІЛ-8 та добовою хронотропною активністю серця.

3. Обернена залежність змін ІЛ-1 $\beta$  з нічним позитивним барорефлексом є характерною особливістю для хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою.

4. Визначено зв'язок між вираженістю ремоделювання лівого шлуночка та вмістом ФНП- $\alpha$  у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою.

**Перспективи подальших досліджень.** Отримані результати свідчать про необхідність подальших досліджень для встановлення ролі цитокінів, запальних факторів у потенціюванні негативних впливів у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Бобров В. О. Адаптаційні ішемічні і реперфузійні синдроми у хворих ішемічною хворобою серця: механізми, діагностика, обґрунтування те-

рапії / В. О. Бобров, С. К. Кулішов. — Полтава : Дивосвіт, 2004. — 240 с.

2. Панчишин Ю. М. С-реактивний протеїн, гіпохолестеринемія і фракція викиду лівого шлуночка у пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця / Ю. М. Панчишин // Український медичний часопис. — 2003. — № 3 (35). — С. 123-127.

3. Ремоделирование и диастолическая функция левого желудочка в зависимости от вариабельности артериального давления у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца / А. А. Козина, Ю. А. Васюк, Е. Н. Ющук [и др.] // Артериальная гипертензия. — 2003. — Т. 9, № 4. — С. 21-27.

4. Мазур В. І. Динаміка рівнів прозапальних цитокінів у хворих в залежності від різних форм ІХС / В. І. Мазур, С. В. Столов, Н. Е. Лінецька // Клінічна медицина. — 2001. — № 11. — С. 22-27.

5. Абдуллаев Р. Я. Клиническая эхокардиография при ишемической болезни сердца / Р. Я. Абдуллаев. — Х. : Факт, 2001. — 240 с.

6. Системное воспаление у пациентов с ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с клиническим течением и наличием факторов риска / М. И. Лутай, И. П. Голикова, С. И. Деяк, В. А. Слободской // Український медичний часопис. — 2006. — № 2 (52). — С. 25-29.

7. An overview of inflammatory cytokines cascade in chronic heart failure / J. T. Parissis, S. Adamopoulos, S. M. Karas [et al.] // Hellenic J. Cardiology. — 2002. — N 43. — P. 18-28.

8. Libby P. Inflammation and atherosclerosis / P. Libby, P. M. Ridker, A. Maseri // Circulation. — 2002. — Vol. 105, N 9. — P. 1135-1143.

9. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling / B. Swynghedauw // Physiol. Rev. — 1999. — Vol. 79. — P. 215-262.

10. Yamada T. Angiotensin II type 2 receptor mediates programmed cell death / T. Yamada, M. Horiuchi, V. J. Dzau // Proc. Natl. Acad. S. — 1996. — Vol. 93. — P. 156-160.

