

Патологічна турбулентність серцевого ритму та активація антиноцицептивної системи як предиктори ускладненого перебігу безбольової ішемії міокарда у пацієнтів із постінфарктним кардіосклерозом за даними тривалого спостереження

Т. В. Мергель¹, І. В. Сарапук¹, У. В. Юсипчук¹, М. О. Вацеба¹, Н. М. Галюк¹, О. Р. Сарапук¹, О. С. Комісарова²

¹Івано-Франківський національний медичний університет

²Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

На сьогодні залишаються невирішеними питання оцінки перебігу безбольової ішемії міокарда (БІМ) після перенесеного інфаркту міокарда (ІМ) з урахуванням факторів ризику (ФР), оцінки патологічної турбулентності серцевого ритму, стану активації антиноцицептивної системи організму, що зумовлює необхідність поглибленого вивчення цієї патології, а також нових диференційованих підходів до лікування та реабілітації сучасної категорії пацієнтів.

Мета дослідження: аналіз особливостей перебігу БІМ у хворих на постінфарктний кардіосклероз залежно від ФР. Виявлення взаємозалежності між ступенем активації симпатoadреналової системи та особливостями перебігу БІМ у хворих на постінфарктний кардіосклероз, а також прогностичного значення для оцінки тяжкості перебігу захворювання.

Матеріали та методи. Дослідження проводили на базі Івано-Франківського обласного клінічного кардіологічного центру (Україна). Обстежено 154 хворих на безбольову форму ІХС, яка виникла в осіб із постінфарктним кардіосклерозом. Діагностичними критеріями були верифіковані за допомогою ХМ ЕКГ та проби з дозованим фізичним навантаженням епізоди БІМ.

Результати. Виявлення під час холтеровського моніторингу ЕКГ (ХМ ЕКГ) у пацієнтів з БІМ епізодів значної девіації сегмента ST не означає, що відсутність больових відчуттів за наявної еферентної ноцицептивної стимуляції є ознакою відсутності ішемії та не свідчить про більш легкий перебіг БІМ порівняно з клінічно маніфестними формами ІХС.

Середнє значення концентрації β -ендорфінів у хворих із порушенням ліпідного обміну становило $4,01 \pm 0,02$ нг/мл, за наявності цукрового діабету цей показник дорівнював $4,68 \pm 0,03$ нг/мл ($p < 0,01$), а в осіб із супутньою артеріальною гіпертензією він становив $4,91 \pm 0,02$ нг/мл ($p < 0,05$). У досліджуваних осіб за наявності двох і більше ФР аналогічний показник був найвищим та становив $5,73 \pm 0,03$ нг/мл ($p < 0,01$). Коефіцієнт точково-бісеральної кореляції дорівнював $0,61$ ($p < 0,05$), що свідчить про достатньо високу ймовірність впливу процесів активації антиноцицептивної системи на ризик виникнення інфаркту міокарда та нестабільної стенокардії.

Висновки. Доведено, що наявність постінфарктного кардіосклерозу, цукрового діабету 2-го типу, дисліпідемії, артеріальної гіпертензії слід розцінювати як чинники, що підвищують ризик ускладнень ІХС у хворих із безбольовою ішемією міокарда. При безбольовій формі ІХС спостерігається вірогідне збільшення вмісту у крові β -ендорфінів, що свідчить про наявність вираженої аферентної ноцицептивної стимуляції, інтенсивність якої залежить від ступеня міокардальної ішемії. Доведено, що підвищення рівня β -ендорфінів пов'язане зі зростанням ризику ускладненого перебігу ІХС у пацієнтів із БІМ.

Наявність у пацієнтів з БІМ міокардальної ішемії, патологічної турбулентності серцевого ритму, активації антиноцицептивної системи є вкрай важливими для розуміння основних ланок перебігу БІМ та дають можливість обґрунтувати підхід до терапії таких хворих на диференційованому системному алгоритмі, який враховує невідповідність між клінічними проявами захворювання та його реальним впливом на коронарну перфузію та стан судинної стінки.

Ключові слова: безбольова форма ішемічної хвороби серця, фактори ризику, турбулентність серцевого ритму, β -ендорфіни.

Pathological turbulence of the heart rhythm and activation of the antinociceptive system as predictors of the complicated course of silent myocardial ischemia in patients with post infarction cardiosclerosis according to the data of long-term observation

T. V. Merhel, I. V. Sarapuk, U. V. Yusyphchuk, M. O. Vatsaba, N. M. Haliuk, O. R. Sarapuk, O. S. Komissarova

To date, the issues of evaluating the course of silent myocardial ischemia (SMI) after a myocardial infarction (MI) taking into account risk factors (RF), evaluating the pathological turbulence of the heart rhythm, the state of activation of the body's antinociceptive system, which necessitates an in-depth study of this pathology, remain unresolved, as well as new differentiated approaches to the treatment and rehabilitation of the modern category of patients.

The objective: to analyze the features of the SMI course in patients with post-infarction cardiosclerosis depending on the RF. Identification of the interdependence between the degree of activation of the sympathoadrenal system and the features of the SMI course in patients with post-infarction cardiosclerosis, as well as the prognostic value for assessing the severity of the course of the disease.

Materials and methods. The research was performed on the basis of the Ivano-Frankivsk Regional Clinical Cardiology Center (Ukraine). 154 patients with a silent form of coronary artery disease, which occurred in people with post-infarction cardiosclerosis, were examined. The diagnostic criteria were: episodes of SMI verified with the help of HM ECG and a test with dosed physical load.

Results. Significant deviation of the ST segment which was detected during Holter monitoring of the ECG (HM ECG) in patients with SMI episodes does not mean that the absence of pain sensations in the presence of efferent nociceptive stimulation is a sign of the absence of ischemia and does not indicate an easier course of SMI compared to clinically manifest forms of CHD. The average concentration of β -endorphins in patients with lipid metabolism disorders was 4.01 ± 0.02 ng/ml, in the presence of diabetes mellitus this indicator was equal to 4.68 ± 0.03 ng/ml ($p < 0.01$), and in persons with concomitant arterial hypertension it was 4.91 ± 0.02 ng/ml ($p < 0.05$). In subjects with two or more RFs, the similar indicator was the highest and amounted to 5.73 ± 0.03 ng/ml ($p < 0.01$). The point-biserial correlation coefficient was equal to 0.61 ($p < 0.05$), which indicates a sufficiently high probability of the influence of the processes of activation of the antinociceptive system on the risk of myocardial infarction and unstable angina.

Conclusions. It has been proven that the presence of postinfarction cardiosclerosis, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, and arterial hypertension should be considered as factors that increase the risk of complications of coronary artery disease in patients with SMI. In the painless form of CHD, there is a probable increase in β -endorphins in the blood, which indicates the presence of pronounced afferent nociceptive stimulation, the intensity of which depends on the degree of myocardial ischemia. It has been proven that an increase of β -endorphins levels is associated with an increase in the risk of a complicated course of coronary heart disease in patients with silent myocardial ischemia.

The presence in patients with SMI of myocardial ischemia, pathological turbulence of the heart rhythm, and activation of the antinociceptive system are extremely important for understanding the main links of the course of SMI and make it possible to base the approach to the therapy of such patients on a differentiated system algorithm that takes into account the discrepancy between the clinical manifestations of the disease and its real impact on coronary perfusion and the condition of the vascular wall.

Keywords: *silent coronary heart disease, risk factors, cardiac rhythm turbulence, β -endorphins.*

Протягом багатьох років поспіль ішемічна хвороба серця (ІХС) є лідером у структурі захворюваності та смертності у світі. Світова глобалізація призвела до стрімкого розповсюдження хвороб цивілізації, тому пацієнти з ІХС мають багато коморбідних станів, які значно погіршують прогноз, тривалість та якість їхнього життя.

Згідно із сучасними даними, безбольова ішемія міокарда (БІМ) – поширене явище, що зустрічається у 2–57% усього населення, а серед практично здорових осіб, які мають чинники ризику ІХС, – у 15–20% випадків [14]. Різними методами БІМ діагностують у 40–60% хворих із стабільною стенокардією та у 60–80% – з нестабільною [3, 26]. Швидкоминуча БІМ спостерігається у 65% пацієнтів із застійною серцевою недостатністю (СН), найчастіше ішемічного генезу [5, 24]. БІМ виявляють в осіб з різними порушеннями ритму серця (передусім шлуночковими) [13], особливо часто – у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) [9]. Наявність цукрового діабету, надмірної маси тіла, гормональних дисфункцій, АГ та інших патологічних станів створює додаткові умови для виникнення ускладнень [1, 4, 10, 16, 21, 25, 27].

БІМ («тиха», «німа», silent ischemia) – особлива форма ІХС, яка характеризується атеросклеротичним ураженням коронарних артерій та виникненням ішемії міокарда, за якої інтенсивність еферентної ноцицептивної стимуляції не досягає рівня, достатнього для виникнення відчуття болю [7].

Фундаментальне значення у патогенезі розвитку ішемії серцевого м'яза, опосередковане атеросклеротичними процесами та спазмом коронарних артерій, відіграє активація симпатоадреналової системи. Водночас наявна ішемія стимулює еферентну ноцицептивну активність, що призводить до збільшення концентрації основного компоненту антиноцицептивної системи – β -ендорфінів. Сьогодні вважається, що патогенетичні механізми больової і безбольової ішемії міокарда однакові, а єдиною

відмінністю між ними є наявність чи відсутність больових відчуттів [2, 15].

У патогенезі БІМ відзначають менший ступінь вираженості атеросклеротичних та ішемічних змін порівняно зі стабільною стенокардією напруги. Антиноцицептивна система знижує збудливість ноцицепторів та пригнічує больову аферентацію в організмі через складні нейрофізіологічні і нейрохімічні механізми. При виникненні альгезуючих процесів активуються нейронні та ендокринні системи в комплексі з опіатними та неопіатними структурами організму. Нейрогуморальні антиноцицептивні механізми реалізуються при взаємодії ендорфінів, енкефалінів, кортиколіберинів, адренокортикотропного гормону. Антиноцицептивна система перебуває в постійному базовому тонусі й активується при сильних больових подразненнях специфічних і неспецифічних ноцицепторів для пригнічення збудження в центральних синапсах і блокування ноцицептивних нервових імпульсів [26].

Прямої клінічної прояви БІМ не виявлено, тому для її діагностики слід застосовувати різноманітні інструментальні методи обстеження. Електрокардіографічне дослідження залишається основним найбільш поширеним і доступним методом діагностики БІМ. Найбільш інформативним і доступним неінвазивним методом діагностики БІМ є холтеровське монітування ЕКГ. Саме застосування в клінічній практиці ХМ ЕКГ дало змогу задокументувати особливий вид безсимптомної ішемії міокарда, значно розширити уявлення про особливості перебігу ІХС, обґрунтувати необхідність діагностичних і терапевтичних заходів [15].

Відомо, що від 70% до 80% транзиторних епізодів ішемії не супроводжуються ангінозним болем за грудниною або будь-якими іншими симптомами. Відсутність болю при безбольовій формі ІХС підвищує захворюваність і смертність, оскільки пацієнти невчасно звертаються по ме-

дичну допомогу. Наявність БІМ протягом тривалого часу є причиною локального або дифузного ураження серцевого м'яза, порушень кінетики лівого шлуночка (ЛШ) і призводить до прогресування серцевої недостатності [11, 17]. Це вважають підставою для того, щоб хворі на БІМ належали до групи пацієнтів з несприятливим перебігом ІХС. Саме тому такі пацієнти потребують ретельного діагностичного та терапевтичного підходу, оскільки вони мають більший шанс розвитку нових коронарних подій.

Турбулентність серцевого ритму (ТСР) – вагомий предиктор серцевої смерті, значущість якого у прогнозуванні фатальних серцево-судинних подій обумовлюється повноцінністю функціонування фізіологічного механізму відновлення тиску в аорті після короткочасного порушення гемодинаміки, яке настає після шлуночкової екстрасистоли (ШЕ) [23]. Відновлення гемодинамічних показників досягається підвищенням частоти серцевих скорочень і вкороченням інтервалів RR після екстрасистоли. Здатність серцевого м'яза до такої фізіологічної реакції є важливим маркером його функціонального стану й одним з основних показників прогнозу розвитку у хворого з термінальною серцевою недостатністю та настання серцевої смерті. Саме фактор ішемії міокарда є визначальним у виникненні ШЕ та патологічної ТСР, яку відзначають у пацієнтів з наявною БІМ.

Мета дослідження: вивчення та встановлення особливостей перебігу БІМ у пацієнтів із постінфарктним кардіосклерозом залежно від факторів ризику. Виявлення взаємозалежності між ступенем активації симпатoadреналової системи та особливостями перебігу БІМ у пацієнтів з постінфарктним кардіосклерозом, а також прогностичного значення для оцінювання тяжкості перебігу захворювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 154 хворих на безболъову форму ІХС.

Критерій включення у дослідження:

- перенесений не раніше ніж за 12 міс до початку дослідження ІМ.

Критерії виключення з дослідження:

- хворі з гострими та хронічними запальними захворюваннями серцево-судинної системи (ендокардит, міокардит, перикардит), нестабільною стенокардією,
- пацієнти у перші 12 міс після перенесеного ІМ,
- з клінічними ознаками СН ІА–ІІІ стадії за класифікацією М. Д. Стражеска та В. Х. Василенка, що відповідає ІІ–ІV функціональному класу згідно з класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA),
- із тяжкими порушенням серцевого ритму та провідності.

Діагностичними критеріями були верифіковані за допомогою ХМ ЕКГ та проби з дозованим фізичним навантаженням епізоди БІМ.

Діагностику хворих об'єктивізували відповідно до існуючих стандартів ведення осіб з ІХС, які ґрунтуються на уніфікованому клінічному протоколі надання медичної допомоги хворим із ІХС, затвердженому наказом МОЗ України від 23.12.2021 р. № 2857, а також рекомендаціями робочої групи з вивчення хронічних форм ІХС Українського товариства кардіологів.

Діагноз БІМ встановлювали за даними ХМ ЕКГ, користуючись правилом «тръох одиниць», визначенням робочою групою Національного інституту здоров'я: девіація сегмента ST з амплітудою 1 мм і більше, тривалістю не менше 0,08 с від точки j, впродовж 1 хв і більше, з інтервалом між епізодами не менше 1 хв. Діагностика епізодів ішемії міокарда за результатами ХМ ЕКГ можлива тільки за наявності нормального синусового ритму і відсутності вихідних змін графіки кінцевої частини шлуночкових комплексів [14].

Відповідно до мети та поставлених завдань була розроблена структура дослідження і розподіл обстежених хворих за групами.

Усі хворі на БІМ були рандомізовані на п'ять груп, залежно від наявності ФР:

I група – хворі на безболъову форму ІХС із відсутністю ФР (n=11) – контрольна група;

II група – хворі на безболъову форму ІХС із порушенням ліпідного обміну (n=34);

III група – хворі на безболъову форму ІХС із супутньою АГ (n=38);

IV група – хворі на безболъову форму ІХС із супутнім ЦД (n=29);

V група – хворі на безболъову форму ІХС за наявності двох і більше ФР (n=42).

Досліджувані групи були однорідні за віком, статтю, тяжкістю захворювання, тривалістю постінфарктного періоду, інтенсивністю клінічних проявів, що стало основою для проведення рандомізації.

Реєстрацію ЕКГ проводили на електрокардіографі Cardiofax (Electrokardiograph, ECG 8820G, Німеччина) до початку ВЕМ-проби, під час та після неї у 12 загальноприйнятих відведеннях із записом не менш 4 серцевих комплексів PQRS, при швидкості руху плівки 50 мм/с. За даними ЕКГ оцінювали наявність відхилення сегмента ST від ізолінії, його величину та форму, полярність та амплітуду зубця T, ознаки гіпертрофії лівого шлуночка, а також наявність порушень ритму та провідності серця.

Під час проходження проб із фізичним навантаженнями маркером БІМ вважали депресію сегмента ST. Велоергометрію проводили з метою верифікації діагнозу БІМ, визначення змін толерантності до фізичного навантаження після проведеного лікування на велоергометрі Corival (Нідерланди) моделі ВЕО-2 із реєстрацією ЕКГ у 12 загальноприйнятих відведеннях на апараті «Heart Screen 112 D». Обстеження проводили вранці через 1,5–2 год після легкого сніданку за температури повітря 18–20 °С за східцеподібною методикою. Толерантність до фізичного навантаження оцінювали за величиною порогової потужності.

Холтерівське (амбулаторне, добове) моніторування ЕКГ було наступним етапом обстеження хворих. ХМ ЕКГ проводили за допомогою системи «Кардіолаб» виробництва фірми «ХАІ-МЕДИКА» (м. Харків, Україна) за допомогою рекордера з подальшим аналізом на дешифраторі в автоматичному, напівавтоматичному та візуальному режимах. Використовували модифіковані біполярні відведення V₁ і V₅ чи V₆ залежно від електрокардіографічних змін при ВЕМ.

Хворі протягом усього періоду дослідження вели детальний щоденник за уніфікованою схемою, в який вносили інформацію про суб'єктивні відчуття, що ви-

никали у зв'язку з виконанням навантажень. Пацієнтам проводили чіткий інструктаж щодо ретельної реєстрації в щоденнику нападів стенокардії, оскільки незафіксовані напади можуть неправильно трактуватися як епізоди БІМ. Під час аналізу даних ХМ ЕКГ оцінювали та порівнювали показники денного та нічного періодів доби:

- середню частоту серцевих скорочень (ЧСС),
- фактор, що провокує ішемію,
- кількість епізодів ішемії та час їх виникнення протягом доби,
- середню амплітуду депресії/елевації сегмента *ST* (мм),
- середню частоту ішемічного епізоду,
- середню тривалість одного епізоду ішемії (хв),
- сумарну тривалість ішемії за добу (хв/добу).

Критеріями ішемії міокарда вважали зміни на ЕКГ у вигляді дислокації сегмента *ST* щодо ізолінії. Виділяли такі ознаки ішемічної депресії сегмента *ST*:

- горизонтальний чи косонизхідний характер девіації сегмента *ST*,
- зміщення сегмента *ST* нижче ізолінії не менше ніж на 0,1 мВ у точці, що знаходиться на 80 мс від точки J,
- тривалість епізоду депресії сегмента *ST* не менше 1 хв,
- часовий інтервал між двома подібними епізодами не менше 1 хв.

Серед додаткових показників характеристики тяжкості стану хворого оцінювали максимальне значення амплітуди девіації сегмента *ST*. Крім того, відзначали появу під час ішемії міокарда супутніх порушень ритму, що важливо не тільки для діагностики БІМ, а й дозволяє диференціювати аритмогенне зміщення сегмента *ST*. Обраховували загальну кількість суправентрикулярних та вентрикулярних екстрасистол, визначали клас вентрикулярних екстрасистол за В. Lown. Аналіз параметрів ТСР проводили за критеріями, запропонованими G. Schmidt та співавторами [23] із визначенням показників «початку» ТСР і «нахилу» ТСР.

Визначення показників *HRTO* (%) та *HRTS* (мс/RR) проводили наступним чином: показник *HRTO* – відношення між сумою значень перших двох синусових інтервалів RR, які настають після екстрасистоли, та двох синусових інтервалів RR, що передують екстрасистоли, до суми двох синусових інтервалів RR до екстрасистоли:

$$HRTO (\%) = ((RR_1 + RR_2) - (RR_3 + RR_2)) / (RR_3 + RR_2),$$

де RR_1, RR_2 – інтервали, що настають після компенсаторної паузи, а RR_3, RR_2 – інтервали, які передують ШЕ.

Визначення рівня β -ендорфінів сироватки крові проводили методом імуноферментного аналізу на аналізаторі «Stat Fax 303 Plus» (США) з використанням наборів реагентів «IL-1 β ELISA» (DIACLONE, Франція). Величину β -ендорфінів визначали в нг/мл.

Статистичне оброблення отриманих результатів проводили за допомогою комп'ютерної програми STATISTIKA-8 і пакета статистичних функцій програми «Microsoft Excel» на персональному комп'ютері, застосовуючи варіаційно-статистичний метод аналізу. Середню арифметичну величину M , середнє квадратичне відхилення δ , середню помилку середньої арифметичної m , число варіанта (n), вірогідність різниці

двох середніх арифметичних «р», величини $p < 0,05$ оцінено достовірними. Кореляційний аналіз проводили за коефіцієнтом Пірсона (r_{xy}). У ході дослідження також обчислювали відношення шансів (Odds ratio, OR), 95% довірчий інтервал, позитивну та негативну прогностичні цінності, χ^2 -критерій.

Визначення OR проводили за допомогою таблиці 2×2, де «a» і «c» – числа негативних наслідків лікування в основній і контрольній групах, а «b» і «d» – числа позитивних наслідків лікування в цих групах. За таких умов $OR = a \times c / b \times d$. 95% довірчий інтервал – DI або CI (Cumulative incidence) визначено за формулою $1,96 \times m^2$, «р» – за значенням χ^2 -критерія.

Для порівняння вірогідності між групами дослідження щодо виникнення клінічних симптомів та фізикальних змін використовували точний критерій Фішера.

З метою встановлення кореляційних взаємозв'язків між кількісними та якісними показниками під час дослідження застосовували точково-бісеріальний кореляційний аналіз.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проаналізовано скарги, анамнестичні дані, медичну документацію хворих на безбольову форму ІХС, включених у дослідження. Зафіксовано певну закономірність переважання чоловіків середнього віку серед хворих на безбольову форму ІХС із перенесеним ІМ. Середній вік пацієнтів становив $53,5 \pm 2,82$ року: чоловіків – $51,2 \pm 1,2$ року, жінок – $56,9 \pm 1,5$ року. Найчисельнішою була вікова група хворих віком 30–44 і 45–59 років, тобто 37,0% і 42,9% обстежених відповідно.

Аналіз (за даними анамнезу і попередньої медичної документації) перебігу безбольової форми ІХС підтвердив, що у доволі значного відсотка хворих (86,4%) відзначено перенесений у минулому клінічно маніфестний ІМ проти 13,6% пацієнтів, в яких верифіковано асимптомний перебіг ІМ.

У дослідженні проаналізовано частоту виникнення безбольової форми ішемії міокарда з урахуванням наявності факторів ризику (ФР). Встановлено, що в осіб із дисліпідемією, артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом та наявністю двох і більше ФР частіше спостерігали формування асимптомних варіантів ІМ порівняно з хворими без ФР. Водночас необхідно зазначити, що частота виникнення шлуночкової тахікардії (ШТ), синкопальних станів не залежала від наявності ФР. Отримані результати можуть бути пояснені різним ступенем чутливості окремих осіб до еферентної ноцицептивної стимуляції, яка частково визначається індивідуальними особливостями пацієнта та способом його життя.

Взаємопов'язаність факторів ризику ІХС та ймовірність формування безсимптомного ІМ свідчать про значний вплив зовнішніх чинників на чутливість до міокардальної ішемії. Вагомим аспектом дослідження було вивчення особливостей способу життя хворих, що збільшують ризик дисліпідемії або порушень вуглеводного обміну. Встановлено, що ЦД частіше спостерігається в осіб із гіподинамією та надлишковою масою тіла. Отже, у дослідженні доведено важливість впливу модифікованих факторів ризику на характе-

ристку клінічної картини та на окремі патогенетичні аспекти у хворих з ІХС.

Проведено клініко-інструментальний аналіз у хворих на БІМ із постінфарктним кардіосклерозом. Оцінка отриманих даних ЕКГ-дослідження у 12 стандартних відведеннях продемонструвала, що у хворих на БІМ порівняно з досліджуваними контрольної групи частіше виявляли порушення ритму за типом суправентрикулярної та вентрикулярної екстрасистоїї, а також синусову тахікардію. Проаналізовано особливості перебігу безболівої форми ІХС у хворих із постінфарктним кардіосклерозом, залежно від ФР. При виконанні ЕКГ в осіб із дисліпідемією частіше, ніж у хворих без ФР, виявляли вогнищеві рубцеві зміни (76,5% проти 9,1%; $p < 0,001$), у досліджуваних із ЦД II типу – шлуночкову екстрасистолю (48,3% проти 9,1%; $p < 0,05$), а у хворих за наявності двох та більше ФР – гіпертрофію ЛШ (73,8% проти 9,1%; $p < 0,001$) та вогнищевий кардіосклероз (88,1% проти 18,2%; $p < 0,001$).

Результати стандартної ЕКГ обумовили необхідність проведення ХМ ЕКГ. При аналізі показників холтерівського моніторингу ЕКГ встановлено, що для хворих на БІМ із такими ФР, як АГ, ЦД та дисліпідемія, характерні вищі середньодобові значення кількості ішемічних епізодів за добу, сумарної добової тривалості депресії сегмента *ST*, сумарної амплітуди депресії *ST*, середньої тривалості одного ішемічного епізоду в порівнянні з особами без факторів ризику ($p < 0,05$). При аналізі динаміки показників середнього значення максимальної депресії сегмента *ST*, середньої глибини депресії сегмента *ST*, середнього показника ЧСС під час депресії сегмента *ST*, ЧСС при максимальній глибині зміщення *ST* не виявлено вірогідних відмінностей у різних групах досліджуваних хворих ($p > 0,05$). Отримані результати засвідчили, що такі фактори ризику, як АГ, ЦД 2-го типу, дисліпідемія здатні негативно впливати

на стан міокардіальної перфузії та провокувати ішемізацію серцевого м'язу у хворих на БІМ. Це проявляється більш інтенсивними проявами ішемічних змін, виявлених при холтерівському моніторингу ЕКГ.

Результати дослідження дозволяють розглядати БІМ як захворювання, яке призводить до зменшення електричної стабільності міокарда. Описані процеси супроводжуються вираженими явищами міокардіальної ішемії. Отже, за відсутності клінічно-маніфестних симптомів, БІМ, тим не менше, характеризується комплексом клініко-патогенетичних ознак, притаманних для інших форм ІХС. Вивчення БІМ, дослідження особливостей її перебігу дозволяє певною мірою заперечувати помилкове твердження про легший розвиток даного захворювання порівняно з ішемічною патологією, яка характеризується вираженою ангіальною симптоматикою.

Проведена оцінка результатів ХМ ЕКГ довела, що наявність таких факторів ризику, як АГ, порушення вуглеводного та ліпідного обміну у хворих на БІМ із перенесеним ІМ в анамнезі, асоційована з вірогідним зниженням електричної стабільності кардіоміоцитів та здатна індукувати порушення ритму за типом суправентрикулярної та вентрикулярної екстрасистоїї.

Наявність БІМ підвищує ризик розвитку різних порушень серцевого ритму, яке обумовлене електричною нестабільністю ішемізованого міокарда, що суттєво погіршує прогноз даних хворих. Встановлено, що БІМ та синдром патологічної ТСР є прогностично несприятливими критеріями перебігу ІХС.

Серед порушень ритму найчастіше виявляли суправентрикулярну екстрасистолю – у 83 (53,9%) пацієнтів на безболівову форму ІХС та шлуночкову екстрасистолю – у 50 (32,5%) досліджуваних хворих на БІМ. Пароксизм суправентрикулярної тахікардії діагностовано у 8 (5,2%) осіб, пароксизм ШТ – у 6 (3,9%) хворих на БІМ. Результати ХМ ЕКГ з метою верифікації по-

Показники холтерівського моніторингу ЕКГ у хворих на безболівову форму ішемічної хвороби серця, асб. число (%)

Показник	Відсутність факторів ризику, n=11	Цукровий діабет, n=29	Артеріальна гіпертензія, n=38	Дисліпідемія, n=34	Наявність двох і більше факторів ризику, n=42
Порушення ритму:					
- суправентрикулярна екстрасистолю	4(36,4%) $p > 0,05$	15 (51,7%) $p > 0,05$	24(63,2%) $p > 0,05$	17(50,0%) $p > 0,05$	23(54,8%) $p < 0,05$
-шлуночкова екстрасистолю (клас за В. Lown):	1(9,1%)	9(31,0%) $p > 0,05$	13(34,2%) $p > 0,05$	8(23,5%) $p > 0,05$	19(45,3%) $p < 0,05$
I	-	7(24,1%)	10(26,3%)	5(14,7%)	11(26,2%)
II	1(9,1%)	-	-	2(5,9%)	6(14,3%)
III	-	2(6,9%)	2(5,3%)	1(2,9%)	1(2,4%)
IV	-	-	1(2,6%)	-	1(2,4%)
V	-	-	-	-	-
Пароксизм суправентрикулярної тахікардії	1(9,1%)	2(6,9%) $p > 0,05$	-	3(8,7%) $p > 0,05$	2(4,8%) $p > 0,05$
Пароксизм ШТ	1(9,1%) $p > 0,05$	2(6,9%) $p > 0,05$	2(2,6%) $p > 0,05$	-	1(2,4%) $p > 0,05$
Патологічні значення НRTO	1(9,1%)	4(13,8%) $p > 0,05$	6(15,8%) $p > 0,05$	4(11,8%) $p > 0,05$	18(42,9%) $p < 0,001$
Патологічні значення НRTS	1(9,1%)	2(6,9%) $p > 0,05$	3(7,9%) $p > 0,05$	3(8,7%) $p > 0,05$	7(16,7%) $p > 0,05$

Примітка: p – Вірогідність різниці показників порівняно із хворими на безболівову форму ІХС без факторів ризику.

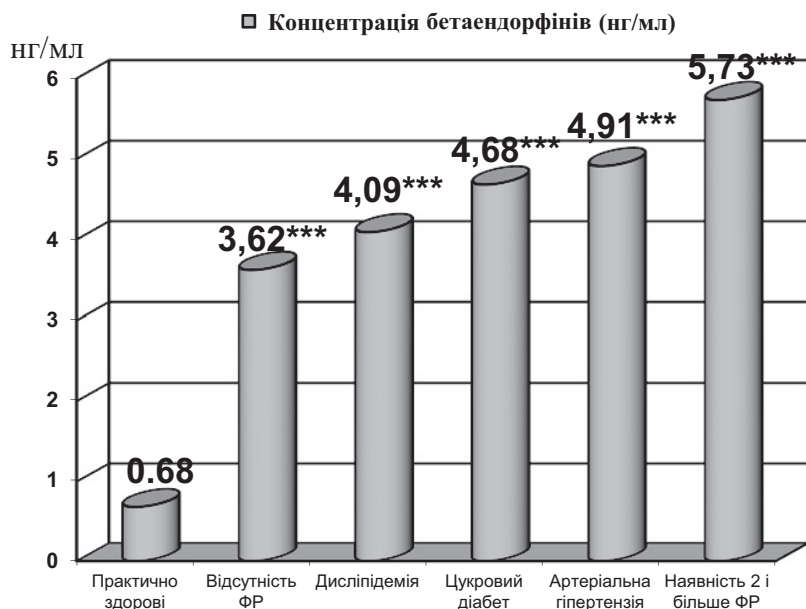


Рис. 1. Концентрація β -ендорфінів у хворих із безбольовою формою ІХС залежно від наявності факторів ризику

Примітка. Вірогідність різниці порівняно з практично здоровими –*** $p < 0,001$.

рушення ритму та аналізу ТСР у хворих на безбольову форму ІХС із постінфарктним кардіосклерозом представлені в таблиці.

Як видно з даних таблиці, у хворих на безбольову форму ІХС за наявності двох і більше ФР притаманні найвищі середні значення виникнення як шлуночкової (45,3%), так і суправентрикулярної екстрасистолії (54,8%). Аналіз поширеності ШТ та інших шлуночкових порушень ритму не виявив вірогідних відмінностей між групами дослідження ($p > 0,05$).

Проведена оцінка результатів ХМ ЕКГ продемонструвала, що наявність таких факторів ризику, як АГ, порушення вуглеводного та ліпідного обміну у хворих на БІМ із перенесеним ІМ в анамнезі, асоційована з вірогідним зниженням електричної стабільності кардіоміоцитів та здатна індукувати порушення ритму за типом суправентрикулярної та вентрикулярної екстрасистолії та виникнення патологічної турбулентності серцевого ритму.

У дослідженні вивчено показники активації антиноцицептивної системи організму. З цією метою проаналізовано середнє значення рівня β -ендорфінів. Встановлено, що у хворих на БІМ за відсутності больових відчуттів та клінічної маніфестації захворювання концентрація β -ендорфінів була значно вищою порівняно з контрольною групою, що доводить існування у хворих на БІМ вираженої аферентної ноцицептивної стимуляції (рис. 1).

Установлено, що середнє значення концентрації β -ендорфінів у хворих із порушенням ліпідного обміну становило $4,01 \pm 0,02$ нг/мл, за наявності ЦД цей показник дорівнював $4,68 \pm 0,03$ нг/мл ($p < 0,01$), а в осіб із супутньою АГ він становив $4,91 \pm 0,02$ нг/мл ($p < 0,05$). У досліджуваних осіб за наявності двох і більше ФР аналогічний показник був найвищим та становив $5,73 \pm 0,03$ нг/мл ($p < 0,01$).

Відзначено вірогідність середніх значень у хворих основної групи з різними ФР порівняно з гру-

пою практично здорових, у якій середній рівень β -ендорфінів становив $0,68 \pm 0,01$ нг/мл ($p < 0,01$).

Обчислено відношення шансів розвитку ГКС, ШЕ, ШТ та систолічної дисфункції (СД) лівого шлуночка у хворих із безбольовою формою ІХС. Термін спостереження становив 24 міс (рис. 2).

У ході аналізу шансів виникнення ШТ не встановлено вірогідної відмінності між групами дослідження. Відношення шансів дорівнювало 0,87 при довірчому інтервалі (СІ=0,13–5,72). Проте у пацієнтів за наявності двох та більше ФР вірогідно зростали шанси виникнення ГКС – OR=3,48 (СІ=1,05–11,51) та шлуночкової екстрасистолії – OR=2,15 (СІ=1,04–4,44).

Зафіксовано статистично вірогідне збільшення шансів формування систолічної дисфункції ЛШ (OR=2,58; СІ=1,1–6,02).

Проаналізовано взаємозв'язки між ступенем активації антиноцицептивної системи та частотою виникнення неста-

більної стенокардії, ІМ, патологічного значення НРТО у хворих на БІМ. З цією метою проведено точково-бісеріальний кореляційний аналіз між концентрацією β -ендорфінів у плазмі крові та ризиком виникнення досліджуваних подій, який дає змогу встановити кореляційну взаємодію між кількісними та якісними показниками (рис. 3).

Встановлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем β -ендорфінів та виникненням ІМ.

Коефіцієнт точково-бісеріальної кореляції (гpb) становив 0,52 ($p < 0,05$). Під час аналізу кореляційної взаємозалежності між концентрацією β -ендорфінів у плазмі крові досліджуваних хворих та ризиком виникнення нестабільної стенокардії виявлено статистично вірогідну кореляцію середньої сили. Коефіцієнт точково-бісе-

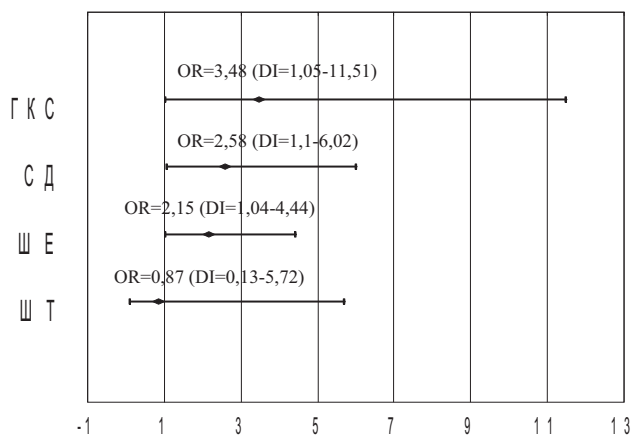


Рис. 2. Шанси виникнення досліджуваних серцево-судинних подій у хворих на безбольову форму ІХС за наявності двох та більше ФР порівняно із хворими без ФР

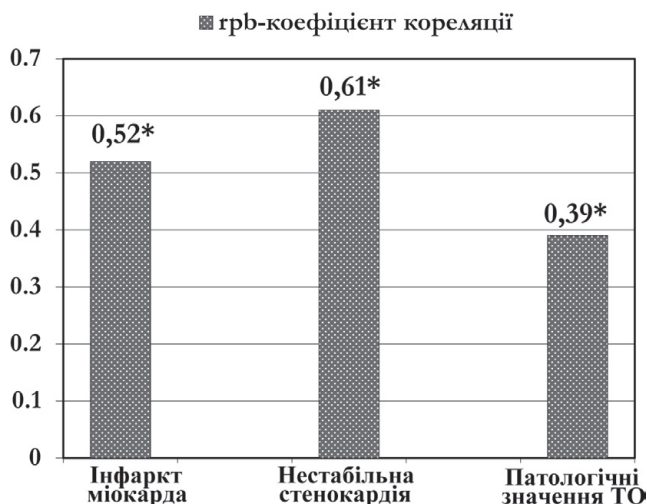


Рис. 3. Точково-бісеріальна кореляція між концентрацією β-ендорфінів та ризиком виникнення ГКС, патологічної турбулентності серцевого ритму

ральної кореляції дорівнював 0,61 ($p < 0,05$). Це свідчить про достатньо високу ймовірність впливу процесів активації антиноцицептивної системи на ризик виникнення інфаркту міокарда та нестабільної стенокардії. Кореляція патологічного значення ТСР із цим показником є слабкою, проте вірогідною – $r_{pb} = 0,39$ ($p < 0,05$).

ВИСНОВКИ

1. Наявність постінфарктного кардіосклерозу, цукрового діабету 2-го типу, дисліпідемії, артеріальної гіпертензії слід розцінювати як чинники, що підвищують ризик ускладнень ішемічної хвороби серця (ІХС) у хворих із безбольовою ішемією міокарда (БІМ).

2. При безбольовій формі ІХС фіксують вірогідне збільшення вмісту у крові β-ендорфінів. Це свідчить

про наявність у пацієнтів вираженої аферентної ноцицептивної стимуляції, інтенсивність якої залежить від ступеня міокардіальної ішемії. Доведено, що підвищення рівня β-ендорфінів пов'язане зі зростанням ризику ускладненого перебігу ІХС у хворих із БІМ. Виявлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили між концентрацією β-ендорфінів у плазмі крові досліджуваних хворих і ризиком виникнення нестабільної стенокардії ($r_{pb} = 0,61$; $p < 0,05$) та інфаркту міокарда ($r_{pb} = 0,52$; $p < 0,05$). Кореляція патологічного значення турбулентності серцевого ритму з цим показником є слабкою, проте вірогідною ($r_{pb} = 0,39$; $p < 0,05$).

3. Проведене дослідження клініко-функціональної характеристики БІМ дозволило довести, що БІМ – це захворювання, яке призводить до комплексних патологічних змін в організмі з ураженням не лише серцевого м'яза, але й судинної системи загалом. Підтверджено факт наявності у пацієнтів з БІМ міокардіальної ішемії, патологічної турбулентності серцевого ритму, активації антиноцицептивної системи. Отримані дані є вкрай важливими для розуміння основних ланок перебігу БІМ та дають можливість ґрунтувати підхід до терапії таких хворих на диференційованому системному алгоритмі, що враховує невідповідність між клінічними проявами захворювання та його реальним впливом на коронарну перфузію та стан судинної стінки.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Проведене дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи Івано-Франківського національного медичного університету на тему: «Клініко-патогенетичні особливості перебігу та лікування артеріальної гіпертензії та ішемічної хвороби серця при поєднанні їх із супутніми захворюваннями внутрішніх органів та системи крові» (Номер державної реєстрації 012U003864). Автори є співвиконавцями фрагмента даного дослідження на тему: «Клініко-патогенетичні особливості перебігу та лікування безбольової ішемії міокарда».

Відомості про авторів

Мергель Тетяна Василівна – канд. мед. наук, доц., кафедра внутрішньої медицини № 2 та медсестринства, Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (050) 284-09-35. *E-mail: t.merhel@gmail.com*

ORSID: 0000-0002-8017-3475

Сарапук Ігор Володимирович – канд. мед. наук, доц., кафедра пропедевтики внутрішньої медицини імені професора М. М. Бережницького, Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (050) 815-70-25. *E-mail: rivo@tvnet.if.ua*

ORSID: 0000-0001-8250-5843

Юсипчук Уляна Василівна – канд. мед. наук, доц., кафедра внутрішньої медицини № 2 та медсестринства, Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (066) 381-65-38. *E-mail: ulyana.yu@ukr.net*

ORSID: 0000-0002-7881-0252

Вацеба Мар'яна Остапівна – канд. мед. наук, доц., кафедра внутрішньої медицини № 2 та медсестринства, Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (050) 698-38-79. *E-mail: maryanadoc@gmail.com*

ORSID: 0000-0001-7070-1740

Галюк Надія Михайлівна – канд. мед. наук, доц., кафедра внутрішньої медицини № 2 та медсестринства, Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (050) 819-76-84. *E-mail: haliuknadia@gmail.com*

ORSID: 0000-0003-2026-0937

Сарапук Оксана Романівна – канд. мед. наук, доц., кафедра внутрішньої медицини № 2 та медсестринства, Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (050) 733-27-65. *E-mail: oksanaa19940@gmail.com*

ORSID: 0000-0002-9156-8261

Комісарова Ольга Сергіївна – канд. мед. наук, доц., кафедра терапії, сімейної медицини, гематології і трансфузіології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (097) 213-17-15. *E-mail: o.komis@ukr.net*

ORCID: 0000-0001-7513-2217

Information about the authors

Merhel Tetyana V. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine N2 and Nursing, Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (050) 284-09-35. *E-mail: t.merhel@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-8017-3475

Sarapuk Ihor V. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Propedeutics of Internal Medicine Named after Professor M.M. Berezhnyskyi, Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (050) 815-70-25. *E-mail: rivo@tvnet.if.ua*
ORCID: 0000-0001-8250-5843

Yusypchuk Ulyana V. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine N2 and Nursing, Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (066) 381-65-38. *E-mail: ulyana.yu@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-7881-0252

Vatseba Maryana O. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine N2 and Nursing, Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (050) 698-38-79. *E-mail: maryanadoc@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-7070-1740

Haliuk Nadiya M. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine N2 and Nursing, Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (050) 819-76-84. *E-mail: haliuknadiya@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-2026-0937

Sarapuk Oksana R. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine N2 and Nursing, Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (050) 733-27-65. *E-mail: oksanaa19940@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-9156-8261

Komissarova Olha S. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Therapy, Family Medicine, Hematology and Transfusiology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kiev; tel.: (097) 213-17-15. *E-mail: o.komis@ukr.net*
ORCID: 0000-0001-7513-2217

ПОСИЛАННЯ

- Al-Humaidi G, Sarikaya I, Elgazzar AH, Owunwanne A. Myocardial perfusion abnormalities in asymptomatic type 2 diabetic patients. *J Saudi Heart Assoc.* 2018;30(1):3-8. doi: 10.1016/j.jsha.2017.04.006.
- Anderson KL, Shah NA, Gallegos M, Chiang IH. Asymptomatic ST elevation myocardial infarction. *Heart & Lung.* 2018;47(4):363-5. doi: 10.1016/j.hrtlng.2018.04.012.
- Beska B, Chan D, Gu S, Qiu W, Mossop H, Neely D, et al. The association between vitamin D status and clinical events in high-risk older patients with non-ST elevation acute coronary syndrome undergoing invasive management. *PLoS One.* 2019;14(6):e0217476. doi: 10.1371/journal.pone.0217476.
- Bosone D, Fogari R, Ramusino MC, Ghiotto N, Guaschino E, Zoppi A, et al. Ambulatory 24-h ECG monitoring and cardiovascular autonomic assessment for the screening of silent myocardial ischemia in elderly type 2 diabetic hypertensive patients. *Heart Vessels.* 2017;32(5):507-13. doi: 10.1007/s00380-016-0898-7.
- Choi KH, Lee JM, Park I, Kim J, Rhee TM, Hwang D, et al. Comparison of long-term clinical outcomes between revascularization versus medical treatment in patients with silent myocardial ischemia. *Int J Cardiol.* 2019;277:47-53. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.08.006.
- Chatterjee S, Fanaroff AC, Parzynski C, Curtis J, Kolansky DM, Maddox TM, et al. Comparison of Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention in Contemporary U.S. Practice With ISCHEMIA Trial Population. *Cardiovascular Interventions.* 2021;14(21):2344-9. doi: 10.1016/j.jcin.2021.08.047.
- Cohn PF. Silent ischemia: a timely aspect in coronary artery disease. *Herz.* 1987;12(5):314-7.
- Doi S, Suzuki M, Funamizu T, Takamisawa I, Tobaru T, Daida H, et al. Clinical features of potential after-effects of percutaneous coronary intervention in the treatment of silent myocardial ischemia. *Heart Vessels.* 2019;34(12):1917-24. doi: 10.1007/s00380-019-01444-8.
- Fearon WF, Nishi T, De Bruyne B, Boothroyd DB, Barbato E, Tonino P, et al. Clinical Outcomes and Cost-Effectiveness of Fractional Flow Reserve-Guided Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Circulation.* 2018;137(5):480-7. doi: 10.1161/circulationaha.117.031907.
- Fokoua-Maxime CD, Lontchi-Yimagou E, Cheuffa-Karel TE, Tchato-Yann TL, Pierre-Choukem S. Prevalence of asymptomatic or "silent" myocardial ischemia in diabetic patients: Protocol for a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(6). doi: 10.1371/journal.pone.0252511.
- Hausenloy DJ, Chilian W, Crea F, Davidson SM, Ferdinandy P, Garcia-Cardo D, et al. The coronary circulation in acute myocardial ischaemia/reperfusion injury: a target for cardioprotection. *Cardiovasc Res.* 2019;115(7):1143-55. doi: 10.1093/cvr/cvy286.
- Indolfi C, Polimeni A, Mongiardo A, De Rosa S, Spaccarotella C. Old unsolved problems: when and how to treat silent ischaemia. *Eur Heart J Suppl.* 2020;22:82-5. doi: 10.1093/eurheartj/suaa141.
- Kovalchuk VI, Svechnikova OS, Bulavin LA. Multyfraktalnyy analiz kardiologichnykh riadiv ta predyktory raptovoi sertsevoi smerti. *Ukr J Physic.* 2021;66(10):879. doi: 10.15407/ujpe66.10.879.
- Kumar A, Avishay DM, Jones CR, Shaikh JD, Kaur R, Aljadhah M, et al. Sudden cardiac death: epidemiology, pathogenesis and management. *Rev Cardiovasc Med.* 2021;22(1):147. doi: 10.31083/j.rcm.2021.01.207.
- Li F, Li D, Yu J, Jia Y, Liu Y, Liu Y, et al. Silent Myocardial Infarction and Long-Term Risk of Frailty: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Clin Interv Aging.* 2021;16:1139. doi: 10.2147/CIA.S315837.
- Makrilakis K, Liatis S. Cardiovascular Screening for the Asymptomatic Patient with Diabetes: More Cons Than Pros. *J Diabetes Res.* 2017;2017:8927473. doi: 10.1155/2017/8927473.
- Marijon E, Garcia R, Narayanan K, Karam N, Jouven X. Fighting against sudden cardiac death: need for a paradigm shift – Adding near-term prevention and pre-emptive action to long-term prevention. *Eur Heart J.* 2022;43(15):1457. doi: 10.1093/eurheartj/ehab903.
- Mikhovich MV, Kovalchuk RA, Bahan UR, Svitlyk HV, Bablyak SD. Painless myocardial ischemia in patients with acute coronary syndrome due to the severity of cardiac diabetes. *Current problems of such medicine: Bull Ukr Med Dental Ac.* 2023;23(2.1):35-41. doi: 10.31718/2077-1096.23.2.1.35.
- Nicholls SJ, Nelson AJ. HDL and cardiovascular disease. *Pathol.* 2019;51(2):142-7. doi: 10.1016/j.PATHOL.2018.10.017.
- Prasad DS, Kabir Z, Revathi Devi K, Peter PS, Das BC. Prevalence and Risk factors for Silent Myocardial ischemia (PRISM): A clinico observational study in patients of type 2 diabetes. *Indian Heart J.* 2019;71(5):400-5. doi: 10.1016/j.ihj.2019.12.002.
- Prokhorova OO, Brynza MS. Silent myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes mellitus: a clinical case. *Emerg Med (N Y).* 2021;17(4):39-42. doi: 10.22141/2224-0586.17.4.2021.237725.
- Rendina D, Ippolito R, De Filippo G, Muscariello R, De Palma D, De Bonis S, et al. Risk factors for silent myocardial ischemia in patients with well-controlled essential hypertension. *Intern Emerg Med.* 2017;12(2):171-9. doi: 10.1007/s11739-016-1527-2.
- Schaeffer BN, Rybczynski M, Sheikhzadeh S, Akbulak RO, Moser J, Jularic M, et al. Heart rate turbulence and deceleration capacity for risk prediction of serious arrhythmic events in Marfan syndrome. *Clin Res Cardiol.* 2015;104(12):1054-63. doi: 10.1007/s00392-015-0873-9.
- Scheen AJ. From atherosclerosis to atherothrombosis: from a silent chronic pathology to an acute critical event. *Rev Med Liege.* 2018;73(5-6):224-8.
- Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Cardiac autonomic neuropathy: Risk factors, diagnosis and treatment. *World J Diabetes.* 2018;9(1):1. doi: 10.4239/WJD.V9.I1.1.
- Valensi P, Meune C. Congestive heart failure caused by silent ischemia and silent myocardial infarction. *Herz.* 2019;44(3):210-7. doi: 10.1007/s00059-019-4798-3.
- Viviana IV, Marushchak MI. Clinical and laboratory characteristics of the comorbid course of type 2 diabetes with excess body weight/obesity and arterial hypertension. *Med Clin Chemistry.* 2021;(3):26-35. doi: 10.11603/moch.2410-681X.2021.i3.12578.

Стаття надійшла до редакції 07.02.2024. – Дата першого рішення 14.02.2024. – Стаття подана до друку 21.03.2024