

УДК 616: 612.017.2

*В.П.Пішак, В.К.Ташук, О.С.Полянська, Т.М.Бойчук*

## ХРОНОРИТМОЛОГІЧНА ДЕТЕРМІНОВАНІСТЬ ЗАХВОРЮВАНЬ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ

Буковинська державна медична академія

**Резюме.** Стаття присвячена проблемі хроноритмології в сучасній кардіології.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, біоритм.

Важливою умовою нормальної життєдіяльності організму є узгодження процесів у часі або їх синхронізація. Біологічний ритм – це самопідтримуючий автономний процес періодичного чергування станів організму та коливань інтенсивності фізіологічних процесів. При взаємодії організму з навколишнім середовищем виникає безперервне накладання “зовнішніх” ритмів на “внутрішні”. Наслідком даної сумачії детермінується фізіологічний стан органів та тканин [1,5].

Найбільш розповсюдженою є класифікація біологічних ритмів людини, яка розроблена F.Halberg і A.Reinberg (1988) і залежить від довжини періоду циклічних процесів:

- ультрадіанний ритм - від 0,5 до 20 год;
- циркадіанний ритм - від 20 до 24 год ;
- інфрадіанний ритм - від 28 год до 2,5 днів;
- циркасептидіанний ритм - близько 7 днів;
- циркавігінтидіанний ритм - близько 20 днів;
- циркануальний ритм - близько року.

Під десинхронізацією розуміють порушення узгодженості процесів у часі, що виникає при будь-якому патологічному стані й розглядається як стадія “передзахворювання”. Така ситуація, коли система циркадіанних ритмів організму не відповідає темпоральному стану навколишнього середовища, називається зовнішнім десинхронозом. Порушення фазової структури ритмів фізіологічних функцій організму призводить до внутрішнього десинхронозу. Зі зміною екології все більше розповсюдження отримало положення про десинхронізуючу дію на організм незбалансованості фазової структури біологічних ритмів людини з циклами соціальної активності [7,8].

Однією з причин десинхронозу може бути дисфункція шишкоподібного тіла, при якій змінюється активність ферментних систем, що беруть участь в утворенні мелатоніну та серотоніну [5,6]. Пік вмісту серотоніну збігається з початком підвищення секреції мелатоніну, який досягає максимуму між 24 та 4 год. Мелатонін володіє унікальними адаптивними можливостями, порушення його кількості та ритму продукції призводить до десинхронозу, наслідком чого є виникнення органічної патології.

Наявність циклічних змін окремих параметрів виявлено давно, однак їх роль у розвитку патологічних процесів, особливо серцево-судинної системи (ССС), стала вивчатись лише останніми роками. Більшість показників серцево-судинної діяльності мають циркадіанну періодичність – артеріальний тиск (АТ), число серцевих скорочень (ЧСС), параметри адгезивно-агрегаційної та фібринолітичної активності [1,2]. Захворювання ССС характеризуються значною амплітудою коливань показників на стадії функціональних порушень, яка зменшується при формуванні органічних змін серця та судин. Відповідь ССС у різний час доби змінюється залежно від циклічності факторів, які зумовлюють перебіг ішемічної хвороби серця (ІХС). При цьому результат може бути різний відповідно до поєднання характеру асинхронних змін згортальної, протизгортальної, фібринолітичної систем, що визначає характер кардіальної патології. При вивченні агрегаційних та адгезивних властивостей тромбоцитів у здорових осіб кожних 4 год протягом доби виявлено, що максимальна агрегація тромбоцитів, індукована АТФ, колагеном, адреналіном та арахідоновою кислотою зареєстрована в період 4-8 год та 16-18 год, а максимальна адгезія тромбоцитів спостерігається лише в ранковій годині.

Циркадіанністю змін характеризуються не тільки гемодинамічні параметри, рівні гормонів, але й різні патологічні реакції. Одним з ланцюгів у патогенезі розвитку інфаркту міокарда (ІМ) є збільшення агрегації тромбоцитів та зниження фібринолітичної активності крові в ранковій годині. Зміни рівня АТ поряд із гіперкоагуляцією створюють умови для погіршення коронарного кровотоку, розриву атероматозної бляшки. Такі зміни в коронарних судинах є певним етапом у розвитку міокардіальної ішемії (МІ), дестабілізації стенокардії, виникненні ІМ [7-9].

У хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) величини АТ в денний період утворюють плато з двома піками о 10 та 18 год. У вечірній період АТ починає знижуватись і досягає мінімальної величини о 2 год з поступовим підвищенням до 6 год. У ранковій годині у хворих на ГХ значно вища частота виникнення ІМ та мозкових інсультів. Найбільше значення підйому АТ вранці відіграє в осіб старших 60 років, що зумовлено високим  $\alpha$ -адренергічним тонусом. Різде зниження АТ у нічний час може спровокувати розвиток ішемії міокарда та мозку, особливо в осіб похилого віку з атеросклерозом мозкових артерій. Залежно від результатів добового моніторингу АТ виділяють такі групи хворих на ГХ:

- “Dippers”- пацієнти з нормальним зниженням АТ в нічні години ;
- “Non-dippers”- пацієнти з недостатнім нічним падінням АТ;
- “Over-dippers”- пацієнти з надмірним падінням АТ вночі;
- “Night-peakers”- хворі з нічною гіпертензією, у яких нічний АТ перевищує денний.

Призначення антигіпертензивної терапії таким хворим необхідно проводити за 2 год до максимального підйому АТ. Відомо, що найбільше зниження АТ в нічний час викликають антагоністи кальцію, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту. Ефективно знижують швидкість росту АТ в ранішній час амлодипін та ірбесартан. Врахування добових ритмів АТ дозволяє зменшити дози антигіпертензивних препаратів.

У хворих на нестабільну стенокардію (НС) за допомогою холтерів-

ського моніторування електрокардіограми (ХМ ЕКГ) встановлено перевагу больових епізодів ішемії міокарда (БІМ) в денні години, а безбольових (ББІМ) - у нічні. Збільшення частоти виникнення тривалих епізодів ББІМ (більше 60 хв) є передумовою для розвитку ІМ. Така тривалість ББІМ часто виявляється при ураженні всіх трьох основних гілок коронарних артерій чи стовбура лівої коронарної артерії у хворих на стабільну стенокардію високого функціонального класу та при НС. Відома наявність циклічності в розвитку раптової коронарної смерті, гострого ІМ, стенокардії та шлуночкових екстрасистол (ШЕ). Збільшення частоти ШЕ, за даними ХМ ЕКГ, спостерігається в період з 6 до 9 год. Максимальна кількість епізодів МІ зафіксована у ранковій годині доби. Встановлений взаємозв'язок між розвитком стенокардії, появою епізодів БІМ і ББІМ та добовими ритмами виникнення ІМ, розвитком аритмій і раптовою коронарною смертю[4,7]. Напади стенокардії напруги та спокою найбільш часто розвиваються в ранковій годині, а стенокардія Принцметала - в період між 2 та 4 год.

Циркадіанну періодичність упродовж денної активності для ББІМ визначено у хворих за умов позитивних тестів із навантаженням та багатосудинним ураженням відповідно даних коронарографії. Епізоди ББІМ в 47% випадків виникали в період з 6 до 12 год.

Циркадіанні варіанти перебігу ІХС зберігаються і після перенесеного ІМ. Так, для хворих з післяінфарктним кардіосклерозом (ПІК) характерні зниження толерантності до фізичного навантаження, погіршення скорочувальної функції міокарда і максимальна частота нападів стенокардії в ранковій та вечірній годині. МІ реєструється у більшості хворих з ранньою постінфарктною стенокардією, причому 30% ішемії відмічено в період 0-6 год за рахунок ББІМ.

Різноманітність клінічних проявів хвороби, виражена динамічність комплексу фізіологічних, лабораторних та інших показників, фазність та стадійність процесу, багатогранність його ускладнень призводять до труднощів у діагностиці і, особливо, прогнозуванні гострих процесів у кардіології. Одним з можливих шляхів для в'ясування обставин і факторів, які визначають перебіг патологічного процесу, є комплексне дослідження часової структури організму в умовах розвитку патології.

У власних дослідженнях встановлено, що для всіх видів стенокардій характерна добова циклічність МІ. У більшості обстежених МІ найчастіше спостерігалася в проміжку з 6 до 12 год та з 18 до 24 год. Для хворих на ПІК найбільша частота МІ зареєстрована в інтервалі 18-24 год. У хворих на НС зростає частота виникнення МІ впродовж доби.

При аналізі циклічності розвитку БІМ та ББІМ визначені певні відмінності. Так, частота виникнення БІМ впродовж доби у хворих на стенокардію напруження I функціонального класу (СI) була однаковою в усі погодинні інтервали, в той час як напади ББІМ характеризувались певною циклічністю з найбільшою величиною в проміжку між 6 - 12 год. У хворих на стенокардію напруження II функціонального класу (СII) спостерігалось прогресивне зростання частоти виникнення БІМ о 6-12 год з наступним зменшенням після 18 год. Частота розвитку ББІМ характеризувалась найбільшим значенням у період 6 -12 год, найменшим – в 0-6 год. У хворих на стенокардію напруження III функціонального класу (СIII) з однаковою частотою

траплялись епізоди БІМ у проміжках між 6 та 12 год, 18 та 24 год; з найменшою частотою - у період з 0 до 6 год. Епізоди ББІМ у хворих цієї групи прогресивно зростали впродовж доби, досягаючи максимальних величин у проміжку між 18-24 год. Аналогічна залежність розподілу характерна для епізодів ББІМ у хворих на НС. Однак на відміну від попередніх груп, частота епізодів БІМ в обстежених хворих зростала в проміжку з 18 до 24 год. Для хворих із ПІК визначено найбільше значення частоти виникнення епізодів ББІМ у проміжку від 18 до 24 год, а найбільша частота для БІМ - у період з 12 до 18 год. Спостерігається пряма залежність між зменшенням коронарного резерву та зростанням імовірності частоти МІ в більш пізні години доби.

Існують певні закономірності циклічності кількості епізодів ББІМ та БІМ у хворих з різними функціональними класами стенокардії. У хворих на СІ впродовж доби кількість епізодів БІМ та ББІМ майже не змінюється. У хворих на СІІ у проміжку з 18-24 год має місце вірогідне зростання кількості епізодів ББІМ. При СІІІ найбільша кількість епізодів БІМ та ББІМ спостерігається о 6-12 год. Для НС показники БІМ та ББІМ впродовж доби були найвищими. У хворих з ПІК найбільша кількість БІМ спостерігається в 0-6 год та 18-24 год, з найменшим значенням о 6-12 год.

При аналізі хронобіоритмологічної мотивації тривалості БІМ та ББІМ встановлено, що при СІ тривалість епізодів БІМ найвища з 6 до 12 год, а тривалість ББІМ в цей же період - найнижча. У хворих на СІІ спостерігається два піки тривалості БІМ - у проміжку з 6-12 год та 18-24 год, тривалість ББІМ найвища в 0-6 год. У хворих на СІІІ тривалість БІМ найнижча в період 0-6 год, найвища о 12-18 год. Показники ББІМ мають протилежний характер: найбільша тривалість МІ спостерігається в період з 0 до 6 год, найменша - з 12 до 18 год. При НС найбільша тривалість епізодів БІМ має місце в період з 6 до 12 год, найменша - з 0 до 6 год та з 18 до 24 год. Тривалість ББІМ найбільша в період з 0 до 6 год. Для ПІК найвищий показник тривалості БІМ зафіксований о 12-18 год, а для ББІМ- з 0-6 год. Характерно, що тривалість епізодів БІМ близько 60 хв спостерігалась у хворих на ПІК о 12-18 год. Цікавим є факт, що тривалість ББІМ більше години виявляється у хворих на С ІІ, НС, ПІК в один і той же період доби - з 0 до 6 год, а в інші періоди доби тривалість епізодів ББІМ була в декілька разів меншою.

Аналіз хронобіологічної мотивації глибини МІ свідчить про суттєві відмінності добових змін вираженості ішемії міокарда, які характерні для епізодів БІМ та ББІМ. Нами встановлено, що у хворих на СІ при БІМ прогресивно зростала глибина МІ протягом доби з піком о 18-24 год. Глибина МІ при ББІМ в усіх випадках перевищує 1мм у період 0-6 год із максимальним зменшенням о 6-12 год. У хворих на СІІ глибина МІ при БІМ найбільша о 6-12 год, при ББІМ - 0-6 год. Мінімальні значення МІ виявлені в період з 18 до 24 год при обох видах МІ. У хворих на СІІІ найбільша глибина МІ для епізодів БІМ спостерігається в період з 12 до 18 год, найнижча - о 6-12 год. У хворих на ПІК глибина МІ при наявності епізодів БІМ найбільш виражена в проміжку з 12 до 18 год, найменш - о 6-12 год. При НС в обстежених хворих найбільша глибина МІ при епізодах БІМ зареєстрована о 6-12 год, найнижча - в 0-6 год. Епізоди ББІМ характеризуються зворотною

залежністю: з максимумом – о 0-6 год та мінімумом о 12-24 год.

Важливе значення має не лише циркадіанна ритмічність у виникненні МІ, а й десинхронізація її в міру зменшення коронарного і функціонального резервів у міокарді. Частота, кількість, тривалість епізодів БІМ та ББІМ у хворих на СІ, СІІ, СІІІ характеризується наявністю найвищого та найменшого показника в різні добові періоди. Однією з особливостей перебігу НС, за нашими даними, є десинхронізація цих явищ. Так, відмічено, що при аналізі циркадіанної мотивації частоти виникнення епізодів ББІМ існують дві акрофази - у період з 6 до 12 год та з 18 до 24 год, у той час як для БІМ характерний біоритм із підйомом у проміжку між 12-18 год. Така ж закономірність спостерігається і для кількості епізодів БІМ. Десинхронізація циркадіанної детермінованості у виникненні МІ зростає зі зменшенням коронарного резерву.

Знання циркадіанних ритмів епізодів ішемії міокарда має велике значення у вивченні механізмів розвитку ІХС. Циркадіанна зумовленість виникнення ББІМ найчастіше в ранішній час диктує необхідність перегляду традиційних режимів призначення антиішемічних препаратів, розрахунку їх ефективності в різний час доби[3,9]. Лікування ускладнених форм ІХС також необхідно проводити з урахуванням циркадіанних ритмів перебігу хвороби. Так, у хворих на ІІК та з недостатністю кровообігу ІІ стадії чутливість до строфантину максимальна вранці, а до корглікону - о 12 год.

Нітрати у хворих на ІХС зі стабільною стенокардією найбільш ефективні в ранкові години: знижується постнавантаження, розширюються артерії навіть під впливом малих доз препарату. Вдень вони нерідко викликають зворотний ефект - збільшується постнавантаження, артерії не розширюються, венодилатуючий ефект суттєво не змінюється. Концентрація кальцію в організмі знаходиться також під впливом циркадіанного ритму: зменшується вдень і збільшується ввечері. Прийом антагоністів кальцію є найбільш ефективним у вечірній та нічний час. Використання блокаторів кальцієвих каналів покращує кровопостачання міокарда, зменшує тривалість ішемічних епізодів, особливо спонтанних. Бета-адреноблокатори стабілізують мембрану еритроцитів, викликають максимальну деоксигенацію гемоглобіну, значно знижують ранковий пік ішемічної активності. Бета-адренергічна блокада зменшує циркадіанні коливання ЧСС, значно змінює залежність між ЧСС та ішемією міокарда, виражену у хворих з важким ураженням коронарних судин. Аспірин зменшує агрегацію тромбоцитів та пік симпатичної активності в ранкові години, що сприяє зниженню частоти розвитку ІМ вранці і, особливо, впродовж перших трьох годин після пробудження.

Синхронність максимальної активності препарату та найвищої чутливості клітин до них повинні збігатися з акрофазами досліджуваної функції. Залежно від часу введення препарату їх дія може бути різною - від нормального до протилежного та токсичного впливу. Тільки за такої умови можливо досягти "розладу" патологічного ритму і ефекту хронотерапії в цілому.

Врахування особливостей хронобіоритмологічної мотивації різних аспектів ішемії міокарда в процесі лікування таких хворих дало б змогу значно покращити його результати. На наш погляд, перспективним спрямуванням є

підбір медикаментозних препаратів з використанням хронобіоритмологічних підходів для індивідуалізованого призначення лікування у хворих з різними формами ІХС.

**Література.** 1. *Быць Ю.В., Пишак В.П., Атаман А.В.* Сравнительно-патофизиологические аспекты энергетического обеспечения сосудистой стенки.-Киев-Черновцы: Прут, 1999.-331с. 2.*Бойчук Т.М.* Циркадіанна організація зсідуючої, протизсідуючої та фібринолітичної активності крові в інтактних щурів // Бук.мед. вісник.- 1998.-С.89-93. 3.*Коваленко В.М.* Терапевтична служба МОЗ України : стан і можливі напрямки реформування // Матеріали XIV з'їзду терапевтів України.-Київ.- 1998.-С.17-18. 4.*Малиновская И.Э., Следзевская И.К., Шумаков В.А. и др.* Структура миокардиальной ишемии и ее циркадность у больных с ранней постинфарктной стенокардией // Матеріали XIV з'їзду терапевтів України.-Київ,1998.-С.57. 5.*Пишак В.П., Захарчук О.І., Пишак О.В.* Шишкоподібне тіло і хроноритми імунної системи.-Чернівці: Прут, 1997.-272с. 6.*Пишак В.П.* Шишкоподібне тіло: біохімія.-Чернівці.-1996.-172с. 7.*Тащук В.К., Поліщук О.Ю., Менчиць С.А., Романюк М.В.* Циркадні ритми та ризик розвитку гострого інфаркту міокарда // Лікарська справа.- 1996.-№ 10-12.-С.66-69. 8.*Тащук В.К., Пишак В.П., Малиця І.М.* Серцеві напади, зумовлені дестабілізацією ІХС та циркадні ритми // Бук. мед. вісник.- 1999.-Т.3,№1.-С.66-69. 9.*Тащук В.К., Пишак В.П.* Медичні та біологічні проблеми невідкладної кардіології- Чернівці: Прут, 2000.-354с.

### CHRONORHYTHMOLOGICAL DEPENDENCY OF DISEASES OF THE CARDIO-VASCULAR SYSTEM

*V.P.Pishak, V.K.Tashchuk, O.S.Polianska, T.M.Bojchuk*

**Abstract.** The review deals with the problem of chronorhythmology in modern cardiology.

**Key words:** ischemic heart disease, biorhythms.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)