

УДК 616.12-009.72-084

Вегетативный дисбаланс у больных со стенокардией напряжения: возможности физиологических триггеров процесса прекондиционирования

Н.Т. Ватутин¹, Н.В. Калинкина¹, В.С. Колесников²¹ Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького² ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака НАМН Украины», Донецк**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** прекондиционирование, вариабельность ритма сердца

Известно, что в прогрессировании ишемической болезни сердца (ИБС) и развитии ее осложнений наряду с поражением венечного русла определенную роль играет и дисфункция нейрорегуляторной системы [11]. Изменения последней могут быть обусловлены, с одной стороны, гипоперфузией водителей ритма, регулирующих частотные и временные характеристики работы сердца, с другой – изменениями в структуре мембран кардиомиоцитов и их электролитном балансе, что может сказываться на электромеханических свойствах миокарда. Особого внимания заслуживает и дисфункция автономной нервной системы – активация симпатического и депрессия парасимпатического ее отделов, что обуславливает увеличение электрической нестабильности миокарда и способствует возникновению фатальных нарушений сердечного ритма [10].

Наблюдение вариабельности ритма сердца (ВРС) у здоровых лиц и больных ИБС показало [2], что парасимпатическая часть автономного тонуса нервной системы организма находит свое отражение в показателях высокочастотной периодики сердечного ритма, а низкочастотные колебания в большей степени характеризуют симпатический тонус. Доминирование низкочастотных характеристик и является важнейшим предиктором развития таких опасных для жизни аритмий, как желудочковая тахикардия и

фибрилляция. В то же время, прогностически значимым является и общее снижение ВРС, отражающее срыв адаптационных механизмов миокарда, направленных на оптимизацию сердечной деятельности при воздействии внешних и внутренних факторов (физическая нагрузка, изменение температуры среды, ишемия и т. д.).

Смещение баланса в сторону высокочастотных осцилляций наряду с нормализацией соотношения низко- и высокочастотных колебаний и повышением общей ВРС могло бы служить благоприятным признаком формирования устойчивости сердечной мышцы к ишемическому воздействию. Не исключено, что одним из перспективных направлений в лечении ИБС может стать эндогенная кардиопротекция и, в частности, ишемическое прекондиционирование [8], определяемое как адаптация миокарда к ишемии под влиянием искусственно индуцируемых кратковременных эпизодов гипоксии, приводящих к формированию резистентности к последующему ишемическому повреждению. Результаты исследований [9, 12] показали, что существует ряд фармакологических средств, способных как инициировать, так и пролонгировать эффект ишемического прекондиционирования. Одним из таких препаратов является аденокард, в состав которого входит стабильный аналог аденозина – магладен, относящийся к физиологическим триггерам процесса прекондиционирования [1].

Таблиця

Показатели ВРС по данным суточного мониторирования электрокардиограммы

Показатель	Контрольная группа (n=10)	1-я группа (n=9)			2-я группа (n=9)		
		Исходно	Через 1 нед	Через 3 мес	Исходно	Через 1 нед	Через 3 мес
SDNN, мс	140±36	105±22°	110±24	112±19	109±15°	115±12 ^Δ	132±30*
SDANN, мс	127±35	168±27°	156±18	86±16*	158±14°	146±17 ^Δ	93±18*
RMSSD, мс	27±12	17±8°	15±6	20±13	18±12°	21±7 ^Δ	25±8*
NN50	37,0±2,9	25,0±2,0°	24,0±3,2	26,0±3,0	29,0±2,0°	33,0±3,1	32,0±2,0
Триангулярный индекс, мс	47±11	36±10°	35±8	37±12	40±15°	42±14	42±13
TP, мс ²	3466±330	2170±212°	2144±198	2138±344	2720±424°	3124±236 ^Δ	3833±278*
HF, мс ²	975±250	692±186°	712±165	706±209	730±133°	784±82	920±96*
LF, мс ²	1273±585	1475±380°	1336±320	1154±212*	1535±235°	1492±176	1076±516*
LF/HF	1,30±0,25	2,10±0,18°	1,80±0,15	1,60±0,42*	2,10±0,23°	1,90±0,14	1,20±0,39*

Примечание. Различия показателей достоверны по сравнению: ° – с группой контроля, * – с исходными данными ($P<0,05$).

^Δ – различия по сравнению с исходными данными на уровне $P<0,1$.

Цель работы – оценить влияние комбинированного препарата, содержащего аденозин и молсидомин, на вариабельность ритма сердца у больных со стенокардией напряжения.

Материал и методы

Под наблюдением находились 18 больных (11 мужчин и 7 женщин в возрасте в среднем 56 ± 3 года) со стенокардией напряжения II–III функционального класса, прогрессирующей на момент включения в исследование. Критериями исключения явились резистентная артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по NYHA, постоянная форма фибрилляции предсердий, тяжелая сопутствующая патология в стадии декомпенсации и прием аденозинсодержащих препаратов в течение последних 30 дней.

Пациенты были разделены на две сопоставимые группы: в 1-й ($n=9$) назначали стандартную терапию прогрессирующей стенокардии, во 2-й ($n=9$) – в дополнение к ней – комбинированный препарат, содержащий аденозин (адвокард, «ФарКоС», Украина) в дозе 1 таблетка под язык 3 раза в сутки на протяжении 1 мес. Контрольную группу составили практически здоровые лица того же возраста ($n=10$). В дальнейшем все больные амбулаторно продолжили стандартное лечение стабильной стенокардии напряжения. Всем пациентам исходно (в день госпитализации), через 1 нед после стабилизации стенокардии и спустя 3 мес (через 2 мес после окончания приема исследуемого препарата) проводили суточное мониторирование ЭКГ аппаратом

«Кардиотехника 4000» («Инкарт», Россия) с оценкой следующих временных и спектральных показателей ВРС: стандартное отклонение интервалов NN (SDNN), стандартное отклонение средних значений интервалов NN, вычисленных по 5-минутным промежуткам в течение всей записи (SDANN), величина квадратного корня из средней суммы квадратов разностей между соседними интервалами NN (RMSSD), число последовательных пар интервалов, различающихся более чем на 50 мс (NN50), триангулярный индекс, общая мощность спектра (TP), низкочастотный спектральный компонент (LF), высокочастотный спектральный компонент (HF) и соотношение LF/HF.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica. Показатели представлены в виде $M\pm\sigma$ (среднее $\pm$ стандартное отклонение). Для сравнения средних величин с нормальным распределением использовали парный критерий Стьюдента. Критический уровень значимости P принимался равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Исходно SDNN, RMSSD, NN50, триангулярный индекс, TP и HF существенно не различались у пациентов 1-й и 2-й групп, однако были достоверно ($P<0,05$) ниже, чем в контрольной (таблица). SDANN, LF и LF/HF в обеих группах были выше ($P<0,05$), чем в контрольной. Во время второго обследования после стабилизации стенокардии во 2-й группе отмечена тенденция к повышению SDNN, RMSSD и TP и сни-

жению SDANN ($P < 0,1$), но при этом значения, сопоставимые с группой контроля, не были достигнуты. В 1-й группе такой тенденции не наблюдали.

Через 3 мес в обеих клинических группах регистрировали достоверное уменьшение SDANN и снижение LF и LF/HF до значений, сравнимых с контролем, при этом существенных различий между группами не наблюдали ($P > 0,05$). NN50 и триангулярный индекс в 1-й и 2-й группах не изменились. Во 2-й группе отмечено достоверное повышение SDNN, RMSSD, HF и TP, в то время как в 1-й эти показатели не изменились.

Спектральный анализ ВРС является простым и доступным методом оценки состояния гуморальной, нервной и автономной регуляции ритма сердца в различных ситуациях и при различных заболеваниях. Интерпретация результатов анализа ВРС основана на взаимосвязи показателей ВРС и активности тех или иных регуляторных систем. Принято считать, что показатели SDANN отражают состояние гуморальной регуляции и активность центральных нервных механизмов, SDNN и LF – симпато-парасимпатическую модуляцию и барорефлекторные влияния, RMSSD, рNN50, триангулярный индекс и HF – парасимпатическую, а соотношение LF/HF – симпатическую активность [4, 6].

Результаты нашего исследования показали, что у больных с прогрессирующей стенокардией напряжения наряду со снижением общего вегетативного тонуса (TP) отмечено снижение парасимпатических (RMSSD, рNN50, триангулярный индекс и HF) и повышение симпатических и гуморальных (SDANN, LF, LF/HF) влияний на сердце.

В исследовании А.Р. Киселевой и О.М. Посненковой [3] показано, что выраженность нарушений ВРС у больных ИБС зависит, прежде всего, от наличия гемодинамически значимых атеросклеротических стенозов в венечном русле. Даже один такой стеноз приводит к снижению адаптационных возможностей автономной регуляции работы сердца при минимальных нагрузках и усугубляется при дальнейшем прогрессировании заболевания.

В другом исследовании [5] отмечено, что при стенокардии эпизоды ишемии ассоциировались на ритмокардиограмме с участками выраженной стабилизации ВРС. Отсутствие волн вариабельности во время приступа ише-

мии, по мнению исследователей, патофизиологически было связано со снижением кровоснабжения синусового узла. Вследствие этого пейсмерные клетки, как и кардиомиоциты, переходили в состояние оглушенности и невозбудимости в период такой ишемии. Этот ритмокардиографический симптом прямо коррелировал с депрессией сегмента ST на ЭКГ и клиническими проявлениями стенокардии.

Таким образом, изменения ВРС при стенокардии могут быть обусловлены, с одной стороны, гипоперфузией водителей ритма, регулирующих частотные и временные характеристики работы сердца, с другой – изменениями в структуре мембран кардиомиоцитов и их электролитном балансе, обусловленными коронарной недостаточностью [1, 7, 11].

В нашем исследовании стандартная терапия прогрессирующей стенокардии напряжения на фоне снижения симпатических влияний на сердце не изменяла парасимпатические, что приводило к снижению общего вегетативного тонуса. В то же время, добавление адвокарда в схему лечения стенокардии привело к существенному увеличению общей ВРС и достаточно быстрой нормализации симпато-парасимпатического баланса. Так, уже в первую неделю приема препарата у больных этой группы отмечалась тенденция к нормализации показателей ВРС. При этом увеличивался парасимпатический и общий вегетативный тонус на фоне снижения симпатических влияний. Подобный быстрый эффект, по-видимому, обусловлен улучшением коронарного кровообращения, поскольку наличие молсидомина в составе исследуемого препарата способствует антиангинальному эффекту.

Через 3 мес на фоне стандартной терапии у больных 1-й группы отмечали только снижение гуморальных и симпатических влияний на сердце, без изменения парасимпатических и, соответственно, общий вегетативный тонус был значительно ниже, чем в группе контроля. На фоне приема комбинированного препарата, содержащего аденозин и молсидомин, у пациентов 2-й группы отмеченное спустя неделю существенное увеличение парасимпатического и общего вегетативного тонуса сохранялось и спустя 2 мес после его отмены. Отдаленные положительные изменения ВРС у этих больных были, вероятно, обусловлены эффектом фармакологического preconditioning

нирования, инициируемого аденозином (магладеном).

Установлено [1], что аденозин вырабатывается в повышенном количестве в условиях острой ишемии и реперфузии. Известно четыре подтипа рецепторов аденозина: A1, A2A, A2B и A3. В экспериментальных исследованиях показано, что все четыре подтипа способствуют кардиопротекции, так как повышенная экспрессия каждого из них ассоциировалась с улучшением восстановления функций миокарда после острой ишемии. При активации рецепторов аденозина происходит запуск каскада ферментативных реакций, участие в котором принимают протеинкиназы и тирозинкиназы с последующей активацией белков-эффекторов. Заключительным этапом механизма действия аденозина является активация белков эффекторов митохондриальных и сарколеммальных КАТФ-каналов. Следствием такой активации является открытие КАТФ-каналов сарколеммы и митохондрий клеток миокарда с блокированием полупроницаемых пор митохондриальной мембраны. Аденозин также предотвращает чрезмерное образование активных форм кислорода и препятствует перекисному окислению липидов, что приводит к оптимизации метаболизма жирных кислот и стабилизации мембран кардиомиоцитов [1].

Клинически данный эффект аденозина проявляется повышенной устойчивостью проводящей системы сердца и его сократительного аппарата к оксидантному стрессу, гомогенизацией электрической структуры миокарда и подавлением аритмогенеза, сопровождающего периоды острой ишемии.

В пользу полученных нами результатов свидетельствуют данные исследования [13], в котором путем создания коротких эпизодов аноксии (пережатие аорты) во время аортокоронарного шунтирования инициировали феномен ишемического preconditionирования. В ходе этого исследования установлено, что в группе пациентов, которым проводили пережатие аорты, показатели ВРС были существенно выше, чем в группе контроля.

Таким образом, комбинированный препарат, содержащий аденозин и молсидомин, способствует улучшению состояния автономной

регуляции сердца как во время его приема, так и спустя два месяца после его отмены. Положительное влияние препарата на состояние вегетативного тонуса, очевидно, обусловлено развитием фармакологического preconditionирования, которое способствует увеличению устойчивости кардиомиоцитов к ишемии.

Литература

1. Ватутин Н.Т., Колесников В.С. Влияние препарата Адвокард на течение острого коронарного синдрома с элевацией сегмента ST // Ліки України. – 2013. – № 9-10. – С. 67–69.
2. Жемайтис Д. Клинико-физиологическое значение анализа вариабельности сердечного ритма у больных хронической формой ишемической болезни сердца // Вестник Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина. Серия «Медицина». – 2002. – № 3. – С. 59–80.
3. Киселева А.Р., Посненкова О.М. Динамические оценки спектра вариабельности сердечного ритма у больных ишемической болезнью сердца с гемодинамически значимыми коронарными стенозами // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. Внутренние болезни. – 2011. – № 1 (1). – С. 27–31.
4. Коркушко О.В., Писарук А.В., Шатило В.Б. и др. Анализ вариабельности ритма сердца в клинической практике. Возрастные аспекты // Анализ вариабельности ритма сердца в клинической практике: Материалы I международной научной конференции. – К., 2002. – С. 191.
5. Куватов А.В., Миронов В.А., Бавыкин М.В. и др. Вариабельность сердечного ритма у больных ишемической болезнью сердца при аортокоронарном шунтировании // Вестник Удмуртского университета. Биология. – 2012. – № 2. – С. 68–78.
6. Соловьян А.Н. Структурно-функциональное состояние миокарда, вариабельность ритма сердца и электрофизиологические свойства сердца у больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий различной этиологии // Укр. кардіол. журн. – 2014. – № 4. – С. 84–93.
7. Ghuran A.V., Camm A.J. Ischaemic heart disease presenting as arrhythmias // Br. Med. Bull. – 2001. – Vol. 59 (1). – P. 193–210.
8. Iliodromitis E., Cokkinos P., Zoga A. et al. Oral nicorandil recapitulates the waned protection from preconditioning in vivo // Br. J. Pharmacol. – 2003. – Vol. 138. – P. 1101–1106.
9. Mahaffey K.W., Puma J.A., Barbagelata A. et al. For the AMISTAD Investigators: Adenosine as an adjunct to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction // J. Am. Coll. – 1999. – Vol. 34. – P. 1711–1720.
10. Marek M. Heart rate Variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use // Circulation. – 1996. – Vol. 93. – P. 1043–1065.
11. Skala J.A. et al. Coronary heart disease and depression: a review of recent mechanistic research // Can. J. Psychiatry. – 2006. – Vol. 51. – P. 738–745.
12. Smul T.M., Redel A., Stumpner J. et al. Time course of desflurane-induced preconditioning in rabbits // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. – 2010. – Vol. 24. – P. 91–98.
13. Wu Z.K. et al. Nonlinear heart rate variability in CABG patients and the preconditioning effect // Eur. J. Cardio-thoracic surgery. – 2005. – Vol. 28. – P. 109–113.

Поступила 20.10.2014 г.

Вегетативний дисбаланс у хворих на стенокардію напруження: можливості фізіологічних тригерів процесу прекондиціонування

Н.Т. Ватутін¹, Н.В. Калінкіна¹, В.С. Колесніков²

¹ Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

² ДУ «Інститут невідкладної і відновної хірургії ім. В.К. Гусака НАМН України», Донецьк

Мета роботи – оцінити вплив комбінованого препарату, що містить аденозин та молсидомін, на варіабельність ритму серця у хворих на стенокардію напруження.

Матеріал і методи. Обстежено 18 хворих (11 чоловіків і 7 жінок, середній вік 56 ± 3 роки) зі стенокардією напруження II–III функціонального класу, яка прогресувала на момент залучення в дослідження. Пацієнтів розділили на дві групи: в 1-й ($n=9$) призначали стандартну терапію з приводу прогресивної стенокардії, у 2-й ($n=9$) – до стандартної терапії додавали препарат, що містить аденозин та молсидомін (адвокард), у дозі 1 таблетка під язик тричі на добу протягом 1 міс. Контрольну групу становили практично здорові особи того ж віку ($n=10$). Всім пацієнтам на початку (в день госпіталізації), через 1 тиждень після стабілізації стенокардії та через 3 міс (через 2 міс після закінчення прийому досліджуваного препарату) проводили добуве моніторування ЕКГ з оцінкою часових і спектральних показників варіабельності ритму серця.

Результати. На початку SDNN, RMSSD, NN50, триангулярний індекс, TP і HF істотно не розрізнялися у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп, проте були достовірно ($P < 0,05$) нижчими, ніж у контрольній. SDANN, LF і LF/HF в обох групах були вищими ($P < 0,05$), ніж у контрольній. Під час другого обстеження після стабілізації стенокардії у 2-ї групі відзначено тенденцію до підвищення SDNN, RMSSD і TP і зниження SDANN ($P < 0,1$), але при цьому значень, зіставних з групою контролю, не було досягнуто. В 1-ї групі такої тенденції не спостерігали. Через 3 міс в обох клінічних групах реєстрували достовірне зменшення SDANN і зниження LF і LF/HF до значень, порівнянних з контролем, при цьому істотних відмінностей між групами не відзначали ($P > 0,05$). NN50 і триангулярний індекс в 1-ї і 2-ї групах не змінилися. У 2-ї групі спостерігали достовірне підвищення SDNN, RMSSD, HF і TP, у той час, як у 1-ї ці показники не змінилися.

Висновки. Комбінований препарат, що містить аденозин та молсидомін, сприяє поліпшенню стану автономної регуляції серця як під час його прийому, так і через два місяці після його відміни. Позитивний вплив препарату на стан вегетативного тону вочевидь обумовлений розвитком фармакологічного прекондиціонування, яке сприяє збільшенню стійкості кардіоміоцитів до ішемії.

Ключові слова: прекондиціонування, варіабельність ритму серця.

Autonomic imbalance in patients with stable angina: possible physiological triggers of preconditioning process

N.T. Vatutin¹, N.V. Kalinkina¹, V.S. Kolesnikov²

¹ M. Gorky Donetsk National Medical University, Ukraine

² Institute of Urgent and Recovery Surgery named after V.K. Gusak NAMS of Ukraine, Donetsk, Ukraine

The aim – assessment of influence of adenosine-containing drug on heart rate variability in patients with angina pectoris.

Material and methods. We observed 18 patients (11 men and 7 women, mean age 56 ± 3 years) with II–III functional class stable angina pectoris, being progressive at the time of inclusion into the study. Patients were divided into 2 groups: in the 1st ($n=9$) we administered standard pharmacological therapy of progressive angina pectoris, in the 2nd ($n=9$) – in addition to it – adenosine-containing drug for 1 month. The control group consisted of practically healthy people of the same age ($n=10$). All patients at baseline (day of hospitalization), 1 week after the stabilization of angina pectoris and after 3 months (2 months after stop of adenosine-containing drug) ECG monitoring was performed with the following assessment of the temporal and spectral indices of HRV.

Results. At baseline, SDNN, RMSSD, NN50, triangular index, TP and HF did not differ significantly between the 1st and 2nd groups, but were significantly ($P < 0.05$) lower than in the control group. SDANN, LF and LF/HF in both groups were higher ($P < 0.05$) than in the control. During the second survey after the stabilization of angina in the 2nd group, there was a trend to an increase of SDNN, RMSSD and TR and reduce of SDANN ($P < 0.1$), but the values comparable with the control group, were not achieved. In group 1, this trend was not observed. After 3 months in both clinical groups we observed a significant decrease of SDANN and reduction of LF and LF/HF to values comparable to the control, with no significant differences between groups ($P > 0.05$). NN50 and triangular index in the 1st and 2nd groups did not change. In group 2, we noted a significant increase in SDNN, RMSSD, HF and TP, while in the 1st group, these did not change.

Conclusions. Adenosine-containing drug improves autonomic regulation of heart during treatment and two months after its abolishment. The positive effect of the drug on autonomic tone is due to the pharmacological preconditioning, which helps to increase the insensitivity of cardiomyocytes to ischemia.

Key words: preconditioning, heart rate variability.