

В.В.Тодосийчук, В.А.Кузнецов, О.Ю.Нохрина, Е.А.Лыкасова, Ю.А.Пак

ОЦЕНКА ПОЗДНЕЙ ФАЗЫ ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Филиал НИИ кардиологии СО РАМН «Тюменский кардиологический центр», Тюмень

С целью изучения возможностей метода двухсуточного холтеровского мониторирования в регистрации и оценке поздней фазы феномена ишемического preconditionирования и его антиаритмического эффекта у больных ишемической болезнью сердца исследовано 20 пациентов (16 мужчин и 4 женщины) в возрасте от 42 до 73 лет (в среднем $54 \pm 2,7$ года) со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса по Канадской классификации

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, ишемическое preconditionирование, холтеровское мониторирование.

To assess the potentialities of 2 day Holter monitoring for registration and evaluation of the late phase of the myocardial ischemic preconditioning and its antiarrhythmic effect in patients with coronary artery disease, 20 patients (16 men and 4 women) aged 54 ± 2.7 years (42-73 years) with the stable effort angina of CCS functional class II-III were examined.

Key words: coronary artery disease, effort angina, ischemic preconditioning, Holter monitoring.

Феномен ишемического preconditionирования (ИП) миокарда, при котором короткие периоды ишемии и реперфузии вызывают повышенную устойчивость миокарда к последующей, более выраженной ишемии, проявляется двумя фазами: ранней (длительность кардиопротекции составляет 60-90 минут) и поздней (защитное действие возникает через 24 часа после первоначального эпизода ишемии миокарда и сохраняется в течение 3-х суток) [7, 9]. Клинико-функциональное значение феномена ИП и его поздней фазы исследовано недостаточно, хотя предполагается, что воспроизведение состояния preconditionирования может использоваться в терапии у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) [2, 4]. В связи с этим весьма актуален поиск методик выявления феномена ИП у больных ИБС, в том числе с помощью методов функциональной диагностики, широко используемых в настоящее время в кардиологической клинике.

Ранее нами были показаны возможности холтеровского мониторирования (ХМ) в оценке ранней фазы ИП, разработан и запатентован способ диагностики ИП у больных ИБС [1].

Целью настоящего исследования явилась оценка поздней фазы ишемического preconditionирования методом двухсуточного холтеровского мониторирования у больных ишемической болезнью сердца.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 20 больных ИБС (16 мужчин и 4 женщины) в возрасте от 42 до 73 лет (в среднем $54 \pm 2,7$ года) со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса по Канадской классификации. Длительность заболевания составляла от 4-х месяцев до 12-ти лет. У 14-ти больных наличие значимого (более 75% просвета артерии) стенозирующего коронарного атеросклероза было подтверждено с помощью селективной коронароангиографии. 6 пациентов ранее перенесли крупноочаговый инфаркт миокарда. Все лекарственные препараты, кроме нитроглицерина сублингвально при приступах стенокар-

дии, были отменены за 3 дня до исследования. ХМ проводилось на системе «Кардиотехника-4000» (фирма ИНКАРТ, Россия) с регистрацией трех модифицированных биполярных отведений ЭКГ, отражающих потенциалы передней (V4m), боковой (V6m) и нижнедиафрагмальной (Y) стенок левого желудочка. Определяли: количество эпизодов депрессии сегмента ST за каждые сутки, их суммарную продолжительность (в мин), средний уровень депрессии сегмента ST в микровольтах (мкВ), суммарный интеграл смещения сегмента ST (мкВ*мин), а также количество спровоцированных ишемией желудочковых аритмий - одиночных, парных желудочковых экстрасистол (ЖЭ), пробежек желудочковой тахикардии (ЖТ), зарегистрированных во время ишемических эпизодов. Показатели, характеризующие депрессию сегмента ST, рассчитывались при их усреднении за каждые 10 секунд регистрации [3]. Учитывались только те эпизоды ишемии миокарда, при которых уровень горизонтальной или косонисходящей депрессии сегмента ST превышал 100 мкВ. ХМ проводилось непрерывно, в течение 48 часов.

Статистическую обработку проводили с помощью пакета прикладных программ SPSS for Windows, версия 10.0.1. Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M - среднестатистическое значение, m - ошибка средней. Для сравнения показателей с нормальным распределением (уровень смещения сегмента ST и его интеграл, длительность эпизодов депрессии сегмента ST) использовали парный критерий Стьюдента. При ненормальном распределении значений (количество ЖЭ и эпизодов депрессии сегмента ST) использовали критерий Манна-Уитни. Критический уровень значимости p в данном исследовании принимался равным 0,05.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты двухсуточного ХМ у больных ИБС представлены в табл. 1. Как видно из представленной таблицы, во время вторых суток мониторирования, по сравнению с первыми, количество эпизодов депрессии

Таблица 1.

Данные двухсуточного холтеровского мониторирования у больных ишемической болезнью сердца (n=20)

Показатель	1-ые сутки	2-ые сутки	P
Количество эпизодов депрессии сегмента ST	7,6±1,3	6,6±1,0	0,174
Средний уровень депрессии сегмента ST (мкВ)	194,5±14,6	169,7±15,6	0,035
Суммарная длительность эпизодов депрессии сегмента ST (мин)	57,7±11,3	44,7±9,7	0,030
Суммарный интеграл смещения сегмента ST (мкВ*мин)	16775±3723	11304±2917	0,002
Одиночные ЖЭ	235,5±67,1	137,0±47,5	0,001
Парные ЖЭ	25,4±3,1	10,3±2,7	0,001
Пробежки ЖТ	0,40±0,24	0,00	0,119

сегмента ST не изменилось, однако статистически значимо уменьшились их суммарная длительность на 8,6% (p=0,03), суммарный интеграл смещения сегмента ST на 8,7% (p=0,002) и средний уровень депрессии сегмента ST на 6,7% (p=0,035). Отмечено также уменьшение количества спровоцированных ишемией одиночных и парных ЖЭ (на 42% и 49%, соответственно). Имевшие место у 3-х больных во время первых суток ХМ пробежки ЖТ, во время вторых суток не регистрировались. Отсутствие динамики количества зарегистрированных эпизодов депрессии сегмента ST закономерно и связано с особенностями протокола исследования, предполагавшими режим выполнения одинаковых по характеру и времени физических нагрузок.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Литературные данные о возможности воспроизведения феномена позднего ИП противоречивы. Так, F.Tomai и соавт. [8] при проведении парных нагрузочных тестов у 15-ти больных ИБС получили только ранний (в течение первого часа) адаптивный ответ на спровоцированную физической нагрузкой ишемию миокарда. Защитного влияния на повторную ишемию при проведении нагрузочных тестов через 24 часа обнаружено не было. В то же время, в работе P.Lambiase и соавт. [6] было показано защитное влияние индуцированной физической нагрузкой ишемии на результаты парных раздуваний внутрикоронарного баллона при проведении баллонной коронарной ангиопластики

через 24 часа после нагрузочного тестирования. Важно отметить также, что авторами впервые была продемонстрирована независимость развития как ранней, так и поздней фазы феномена ИП, от улучшения коллатерального кровообращения в миокарде.

Действие поздней фазы ИП является отсроченным на протяжении первых 24-72-х часов, длительно действующим вариантом эндогенной ишемической кардиопротекции. Защитный эффект феномена позднего ИП менее выражен, по сравнению с ранним, однако значительно большая продолжительность действия предполагает возможность его клинического применения у больных ИБС и дает основание для поиска лекарственных препаратов, активизирующих внутриклеточные механизмы его развития (стратегия фармакологической имитации «позднего preconditionирования») [5].

Таким образом, полученные в настоящем исследовании данные демонстрируют возможности метода двухсуточного ХМ в регистрации и оценке поздней фазы феномена ИП и его антиаритмического эффекта у больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения. Метод двухсуточного бифункционального ХМ можно использовать в качестве клинической модели оценки позднего феномена ИП у больных ИБС. Перспективными, по нашему мнению, являются дальнейшие исследования, направленные на оценку влияния различных лекарственных препаратов на позднюю фазу ИП с применением метода двухсуточного ХМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кузнецов В.А., Тодосийчук В.В. Оценка феномена адаптации к ишемии методом суточного мониторирования ЭКГ // Кардиология.- 1998. - №9. - С. 4-7.
2. Петрищев Н.Н., Шляхто Е.В., Галагудза М.М. и др. Новые способы защиты миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения: молекулярные механизмы и перспективы клинического применения // Кардиология СНГ.- 2007.- №5.- С.33-36.
3. Тихоненко В.М., Гусаров Г.В., Чирейкин Л.В. Динамическая электрокардиография в оценке ишемии миокарда: Метод. рекомендации. - СПб., 1994.- 37 с.
4. Шляхто Е.В., Нифонтов Е.М., Галагудза М.М. Пре- и посткондиционирование как способы кардиоцитопroteкции: патофизиологические и клинические аспекты // Сердечная недостаточность.- 2008.- № 1.- С.4-10.
5. Bolli r., Li Q.H., Tang X.L. et al. The late phase of preconditioning and its natural clinical application-gene therapy // Heart. Fail. Rev.- 2007.- Vol.12.- P.189-199.
6. Lambiase P., Edwards R., Cusack M. et al. Exercise-induced ischemia initiates the second window of protection in humans independent of collateral recruitment // J. Am. Coll. Cardiol.- 2003. - Vol 41.- P.1174-1182.
7. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: A delay of lethal cell injury in ischemic myocardium // Circulation.- 1986.- Vol.74.- P.1124-1136.
8. Tomai F., Perino M., Ghini A.S. et al. Exercise-induced myocardial ischemia triggers the early phase of preconditioning but not the late phase // Am. J. Cardiol.- 1999.- Vol.83.- P.586-588.
9. Yellon D.M., G.F. Baxter. A «Second window of protection» or delayed preconditioning fenomen: future horizons for miocardium protection? // J. Moll. Cell. Cardiol.- 1995.- Vol.27.- P.1023-1034.

ОЦЕНКА ПОЗДНЕЙ ФАЗЫ ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

В.В.Тодосийчук, В.А.Кузнецов, О.Ю.Нохрина, Е.А.Лыкасова, Ю.А.Пак

С целью оценки поздней фазы ишемического preconditionирования методом двухсуточного холтеровского мониторирования (ХМ) у больных ишемической болезнью сердца обследовано 20 пациентов (16 мужчин и 4 женщины) в возрасте от 42 до 73 лет (в среднем $54 \pm 2,7$ года) со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса по Канадской классификации. Длительность заболевания составляла от 4-х месяцев до 12-ти лет. У 14-ти больных наличие значимого (более 75% просвета артерии) стенозирующего коронарного атеросклероза было подтверждено с помощью селективной коронароангиографии; 6 пациентов ранее перенесли крупноочаговый инфаркт миокарда. При ХМ определяли: количество эпизодов депрессии сегмента ST за каждые сутки, их суммарную продолжительность (в мин), средний уровень депрессии сегмента ST в микровольтах (мкВ), суммарный интеграл смещения сегмента ST (мкВ*мин), а также количество спровоцированных ишемией желудочковых аритмий - одиночных, парных желудочковых экстрасистол (ЖЭ), пробежек желудочковой тахикардии (ЖТ), зарегистрированных во время ишемических эпизодов. Во время вторых суток ХМ, по сравнению с первыми, количество эпизодов депрессии сегмента ST не изменилось, что связано с выполнением одинакового количества нагрузочных проб, однако статистически значимо уменьшились их суммарная длительность на 8,6% ($p=0,03$), суммарный интеграл смещения сегмента ST на 8,7% ($p=0,002$) и средний уровень депрессии сегмента ST на 6,7% ($p=0,035$). Отмечено также уменьшение количества спровоцированных ишемией одиночных и парных ЖЭ (на 42% и 49%, соответственно). Имевшие место у 3-х больных во время первых суток ХМ пробежки ЖТ, во время вторых суток не регистрировались. Таким образом метод двухсуточного ХМ можно использовать в качестве клинической модели оценки позднего феномена ишемического preconditionирования у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса.

ASSESSMENT OF THE LATE PHASE OF MYOCARDIAL ISCHEMIC PRECONDITIONING IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

V.V. Todosiychuk, V.A. Kuznetsov, O.Yu. Nokhrina, E.A. Lykasova, Yu.A. Pak

To assess the late phase of myocardial ischemic preconditioning by the method of 2 day Holter monitoring in patients with coronary artery disease, 20 patients (16 men and 4 women) aged 54 ± 2.7 years (42-73 years) with the stable effort angina of CCS functional class II-III were examined. The disease lasted for 4 months through 12 years. In 14 patients, the presence of significant atherosclerotic coronary lesions (more than 75% of the artery diameter) was confirmed by selective coronary angiography; 6 patients had a history of large myocardial infarction. In the course of Holter monitoring, evaluated were the number of episodes of the ST segment depression for each day of monitoring, their total duration (expressed in minutes), mean ST segment depression (expressed in μV), integral of the ST segment deviation (expressed in $\mu V \times \text{min}$), as well as occurrence of the following ventricular arrhythmias caused by ischemia: single and paired ventricular premature beats, non sustained ventricular tachycardia recorded during episodes of ischemia.

In the course of the second day of Holter monitoring, as compared with the first day, the number of episodes of the ST segment depression did not change because of the equal number of stress tests made by the patients. However, the total duration of the ST segment depression episodes diminished by 8.6% ($p=0.03$), the integral of the ST segment deviation, by 8.7% ($p=0.002$), and mean ST segment depression, by 6.7% ($p=0.035$). A decrease in the number of ischemia-induced single and paired ventricular premature beats by 42% and 49%, respectively, was also observed. Episodes of non-sustained ventricular tachycardia were documented in 3 patients within the first day of Holter monitoring and were missing on the second day.

Thus, the method of 2 day Holter monitoring can be used as a clinical model of assessment of the phenomenon of late ischemic preconditioning in patients with coronary artery disease and the stable angina of functional class II III.