

ВЛИЯНИЕ ФЕНОМЕНА АДАПТАЦИИ К ИШЕМИИ НА НЕСТАБИЛЬНОСТЬ МИОКАРДА И СОСТОЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С ПОСТИНФАРКТНОЙ ИШЕМИЕЙ МИОКАРДА

Институт кардиологии АМН Украины им. Н.Д.Стражеско, Украина.

Рассматривается феномен адаптации к ишемии миокарда и состояние вегетативной нервной системы после перенесенного инфаркта миокарда.

Ключевые слова: адаптация, инфаркт миокарда, вегетативная нервная система, ишемия миокарда.

The phenomenon of ischemic preconditioning and the state of visceral nervous system after the myocardial infarction are considered.

Key words: preconditioning, myocardial infarction, visceral nervous system, myocardial ischemia.

В последние годы появились новые данные, подтверждающие влияние нестабильной стенокардии перед острым инфарктом миокарда (ИМ) на его течение и прогноз выживаемости после него [1, 4, 9]. В 1986 г. С. Murry и соавт. [8] ввели понятие феномена адаптации к ишемии (ischemic preconditioning), что было продемонстрировано в экспериментах на животных.

Так, четыре эпизода 5-минутной окклюзии коронарных артерий (с последующей реперфузией и дальнейшей длительной, 40-минутной ишемией защищали сердце значительно больше (размер некроза был на 1/4 меньше), чем в случаях без предшествующих кратковременных эпизодов ишемии. При этом констатировался также заметный антиаритмический эффект. На основании этого был сделан вывод, что ишемия сама по себе индуцирует адаптивный ответ на возможную повторную ишемию [1]. Установлено, что эффективность феномена адаптации сохраняется в пределах 2 часов.

Основной механизм кардиопротекции при феномене кратковременных эпизодов ишемии ряд авторов объясняют стимуляцией А1-аденозиновых рецепторов посредством аденозина, образующегося в результате гидролиза АТФ [4]. Ишемия миокарда, являясь важным стрессорным фактором для организма, создает условия для включения нейрогуморальных регуляторных систем: симпатoadреналовой, а при длительной ишемии и ренин-ангиотензиновой.

Об этом свидетельствуют данные, полученные в клинических и экспериментальных исследованиях [3, 7, 10]. Так, длительная ишемия может вызвать значительное высвобождение норадреналина из миокарда, вследствие чего уровень внеклеточного содержания этого гормона в 100-1000 раз может превышать его содержание в плазме периферической крови.

Повышение активности симпатoadреналовой нервной системы увеличивает биоэлектрическую гетерогенность ишемизированного миокарда, а также миокарда периинфарктной зоны. Это обусловлено разницей в скорости процессов возбуждения соседних кардиомиоцитов, которые находятся в разном функциональном состоянии (интактные, в состоянии гипоксии, ишемии, некроза) [2].

Большое значение для реализации этого механизма имеет вегетативный фон. Так, было доказано, что адренергическая стимуляция повышает активность триггеров аритмии и создает благоприятные условия для по-

вышения биоэлектрической гетерогенности миокарда. Это объясняется тем, что чувствительность к биоэлектрическому импульсу, а также скорость его прохождения через участки миокарда, которые находятся в разном функциональном состоянии, существенно отличаются.

Таким образом, сочетание факторов, которые обуславливают снижение сократительной функции миокарда, а также повышенный симпатический тонус, создают условия для реализации электрофизиологических механизмов («re-entry» и других), которые лежат в основе возникновения опасных для жизни аритмий: желудочковой тахикардии (ЖТ) и фибрилляции желудочков (ФЖ) [11].

В последние годы появляются сообщения о том, что у больных с острым ИМ, у которых в анамнезе была нестабильная стенокардия по сравнению с больными, у которых острый ИМ оказался первым в жизни проявлением ИБС, меньше размер зоны некроза, лучше локальная и глобальная сократимость левого желудочка, реже отмечаются аритмии и в результате лучше прогноз [9]. Однако эти данные нередко противоречивы и пока немногочисленны.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Целью работы было исследование влияния длительности нестабильной стенокардии перед острым ИМ на развитие аритмического синдрома и вариабельность сердечного ритма с помощью 24-часового Холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ ЭКГ) у больных с постинфарктной ишемией миокарда.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.

Обследован 141 больной (121 мужчина и 20 женщин) острым ИМ в возрасте от 34 до 72 лет на 7-10 сутки от начала развития первичного острого ИМ. Диагноз устанавливался на основе анамнестических и клинических данных, общеклинических, специальных лабораторных и инструментальных методов.

Передний ИМ диагностирован у 52,34% больных, ИМ задней локализации – у 47,66%, трансмуральный ИМ был диагностирован у 47,06%, крупноочаговый – 48,74%. У 29,36% больных проводили системный тромболизис стрептокиназой при поступлении в течение 12 часов от момента заболевания и при отсутствии противопоказаний.

Больные с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) меньше 40% получали ингибиторы АПФ, ди-

уретики, нитраты. Больные с фракцией выброса левого желудочка больше 40% получали бета-блокаторы, по показаниям - нитраты. Все больные получали аспирин, гепарин. Через 8 дней от начала заболевания всем больным проводили 24-часовое ХМ ЭКГ с помощью аппарата Holter Reporter фирмы DRG (США).

Применяли три модифицированных отведения – нижнее ортогональное «Y» отведение и трансторакальные V_{2r} , V_{9r} [5]. При обследовании больных оценивали следующие показатели ХМ ЭКГ: среднюю ЧСС за сутки, динамику сегмента ST – длительность сегмента ST (STmin.), частоту эпизодов депрессии сегмента ST (STdep.), величину девиации сегмента ST (STdep.), нарушений ритма разных градаций за сутки: общее число желудочковых экстрасистол (ЖЭ), пароксизмов ЖТ, наджелудочковых экстрасистол (СВЭ), наджелудочковых тахикардий (СВТ).

В процессе анализа данных ХМ ЭКГ выясняли временные и спектральные показатели вариабельности сердечного ритма. При изучении временных индексов ВСР выявляли стандартное отклонение среднего интервала R-R в течение суток (SDNN), стандартное отклонение средних значений интервала R-R за пятиминутные отрезки времени в течение суток (SDANN индекс), среднее значение стандартных отклонений всех пятиминутных интервалов в течение суток (SDNN индекс), стандартное отклонение разницы последовательных интервалов R-R (rMSSD) и процент последовательных интервалов R-R, разность между которыми превышает 50 мс (pNN50).

В процессе исследования спектрального анализа изучали мощность спектра на высоких частотах (0,15–0,4 Гц) – HF, мощность спектра на низких частотах (0,05–0,15 Гц) – LF. Кроме амплитуды компонентов изучали также соотношение LF/HF – чувствительный показатель баланса симпатической и парасимпатической активности.

В исследование включались больные с выявленной постинфарктной ишемией миокарда. Данные о длительности нестабильной стенокардии перед развитием острого ИМ были получены ретроспективно. Проводили статистический сравнительный анализ всех групп с помощью непарного t-теста. При $p < 0,05$ отличия считали достоверными.

С целью выявления независимого характера различий, полученных результатов в группах обследованных больных проводили многофакторный регрессивный анализ. Все расчеты производили на персональном компьютере с помощью электронных таблиц «EXCEL V 7.0» (Microsoft, USA). Результаты изложены, как среднее значение \pm стандартное отклонение ($m \pm SD$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В зависимости от продолжительности нестабильной стенокардии до развития острого ИМ все больные были разделены на три группы. К первой группе были отнесены больные с длительностью нестабильной стенокардии в среднем до одних суток ($22,31 \pm 7,61$ час.) – 78 человек (55,33%), ко второй группе – 45 больных (31,91%) с продолжительностью нестабильной стенокар-

дии в последние 9 часов перед острым ИМ ($9,18 \pm 3,41$ час), третью группу составили 18 человек (12,77%) с продолжительностью нестабильной стенокардии от 1 суток до 3-х ($48,94 \pm 19,75$ час).

Средняя длительность ишемии миокарда во всех группах была выявлена $39,66 \pm 2,58$ минут, количество эпизодов ишемии – $5,06 \pm 1,84$, глубина депрессии сегмента ST – $1,08 \pm 0,12$ мм. Полученные данные ХМ ЭКГ в отношении электрической нестабильности миокарда находятся в прямой зависимости от длительности нестабильной стенокардии перед острой ИМ.

Так, наибольшее количество суправентрикулярных и ЖЭ, а также эпизодов ЖТ наблюдалось у больных с длительностью нестабильной стенокардии в течение от 1 до 3-х суток. Сравнительный анализ временных показателей ВСР, выявил статистически значимое повышение таких показателей ВСР, как стандартное отклонение разницы последовательных интервалов R-R (rMSSD) и процент последовательных интервалов R-R, разность между которыми превышает 50 мс (pNN50) у больных с длительностью нестабильной стенокардии до суток по сравнению с этим показателем у больных других групп.

При исследовании спектральных показателей ВСР у больных с нестабильной стенокардией продолжительностью в среднем до 9 часов перед острым ИМ и от 1 до 3-х суток наблюдалось снижение таких показателей, как мощность спектра на высоких частотах (HF), которая отражает влияние парасимпатической ВНС на сердечную деятельность, по сравнению с этими показателями у больных, у которых длительность нестабильной стенокардии наблюдалась в течение первых суток перед острым ИМ.

Также отмечалось достоверное снижение мощности спектра на низких частотах (LF) у больных с длительностью нестабильной стенокардии в среднем до 9 часов перед острым ИМ и от 1 до 3-х суток, что может свидетельствовать об изменении тонуса как симпатического, так и парасимпатического отделов ВНС у этих больных.

У больных этих групп отмечается достоверное снижение соотношения мощностей спектров низких и

Таблица 1.

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3
ЧСС ср., уд./мин.	69,93 \pm 1,08	65,0 \pm 2,28	66,45 \pm 1,66
НЖЭ, усл. ед.	2,81 \pm 0,61	4,74 \pm 0,55	9,11 \pm 1,38*
НЖТ, усл. ед.	1,56 \pm 0,12	3,56 \pm 0,15	2,15 \pm 0,56
ЖЭ, усл. ед.	8,08 \pm 2,36	21,96 \pm 4,43*	24,50 \pm 13,45*
ЖТ, усл. ед.	0,08 \pm 0,04	0,20 \pm 0,07*	0,17 \pm 0,12*
SDNN, мс	138,51 \pm 2,19	109,82 \pm 3,13	103,72 \pm 5,53
SDANN, мс	84,83 \pm 1,40	74,9 \pm 1,52	73,83 \pm 2,28
SDNN индекс, мс	56,9 \pm 1,13	53,38 \pm 1,35	51,72 \pm 1,51
rMSSD, мс	37,62 \pm 2,96	27,24 \pm 1,29**	29,33 \pm 1,70*
pNN50, %	13,56 \pm 0,82	5,67 \pm 0,9**	7,50 \pm 0,9*
LF, мс ²	1023,8 \pm 121,1	765,28 \pm 103,55*	702,40 \pm 104,18*
HF, мс ²	752,51 \pm 98,67	304,91 \pm 22,16*	261,44 \pm 23,64*
LF/HF, усл. ед.	1,36 \pm 0,9	2,51 \pm 0,7*	2,68 \pm 0,8*

Примечание: * - достоверность различий $P < 0,05$ по сравнению с 1 группой; ** - достоверность различий $P < 0,02$ по сравнению с 1 группой.

высоких частот (LF/HF), которое также является чувствительным показателем симпато-парасимпатического баланса ВНС. Данные сравнительного анализа представлены в табл. 1.

Многофакторный регрессивный анализ исследованных показателей показал, что предикторная ценность длительности нестабильной стенокардии является независимой величиной по отношению к показателям ЧСС, нарушений сердечного ритма и спектральных показателей ВСР, которые отражают активность парасимпатической ВНС (HF, LF/HF) (соотношение различий =2,8 $p=0,05$).

ВЫВОДЫ.

1. Наличие нестабильной стенокардии перед острым ИМ в течение суток оказывает «тренирующее» действие на миокард эпизодами преходящего нарушения коронарного кровообращения, что способствует активации феномена адаптации к ишемии и повышению активности парасимпатического тонуса вегетативной нервной

системы и предохраняет от развития симпато-парасимпатического дисбаланса.

2. Наличие нестабильной стенокардии в течение 9 часов перед острым ИМ, а также нестабильной стенокардии длительностью от 1 до 3-х суток приводит к уменьшению вариабельности сердечного ритма, повышению активности симпатической ВНС, что является маркером прогнозирования риска, как общей смертности больных острым ИМ, так и риска возникновения внезапной коронарной смерти.

3. Электрическая нестабильность миокарда, проявляющаяся нарушением ритма сердца разных градаций, наиболее всего выражена у больных с наличием нестабильной стенокардии в течение 9 часов перед острым ИМ, а также длительностью нестабильной стенокардии от одних суток до трех. Это можно объяснить повышением симпатического тонуса вегетативной нервной системы, что создает условия для реализации электрофизиологических механизмов («ге-entry» и других), которые лежат в основе возникновения опасных для жизни аритмий: ЖТ и ФЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шабалин А.В., Никитин Ю.П. Защита кардиомиоцита. Современное состояние и перспективы // Кардиология. – 1999. – № 3. – С. 4–10.
2. Breithardt G. et al. Pathophysiological mechanism of ventricular tachyarrhythmias // Europ. Heart J. – 1989. – Vol.10 (Suppl.E). – P. 9–18.
3. Dargie H. Angina and left ventricular dysfunction // Europ. Heart J. – 1996. – Vol.17 (Suppl.G). – P. 2–7.
4. Downey J.V., Lui G.S., Thornton J.D. Adenosine antifarract effects of preconditioning // Cardiovasc. Res. – 1993. – Vol. – 27. – P. 3-8.
5. Jespersen C.M., Rasmussen V. Detection of inferior myocardial ischemia by transthoracic leads in ambulatory electrocardiographic monitoring. // Br.Heart J. – 1992. – N68. – P. 286–290.
6. Jespersen C.M., Rasmussen V. Value of a bipolar modified inferior lead in detection of inferior myocardial ischemia // Br. Heart J. – 1988. – N 60. – P. 287–288.
7. Malliani A., Lombardi F. // Neural mechanisms in cardiac arrhythmias. N.Y.: Raven press, 1978. – P. 209–219.
8. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium // Circulation. – 1986. –Vol. – P. 1124–1136.
9. Nakagawa Y., Ito H., Kitakaze M. et al. Effect of angina pectoris on myocardial protection in patients with reperfused anterior wall myocardial infarction. Retrospective clinical evidence of «preconditioning» // J. Am. Coll. Cardiol. – 1995. – Vol. – 25. – P. 1076–1083.
10. Tuininga Y., Van Veldhuisen D., Brouwer J. et al. Heart rate variability in left ventricular dysfunction and heart failure: effects and implication of drug treatment // Brit.Heart J. – 1994. – Vol.72. – P. 509–513.
11. Williams V. Adrenergic arrhythmogenicity. // Amer. J. Cardiol. – 1988. – Vol.19.(Suppl.B). – P. 33–36.

ВЛИЯНИЕ ФЕНОМЕНА АДАПТАЦИИ К ИШЕМИИ НА НЕСТАБИЛЬНОСТЬ МИОКАРДА И СОСТОЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С ПОСТИНФАРКТНОЙ ИШЕМИЕЙ МИОКАРДА

М.Н.Долженко

Влияние феномена адаптации к ишемии на течение острого инфаркта миокарда составляет предмет исследования многих работ. Целью данной работы была оценка влияния длительности нестабильной стенокардии перед острым ИМ на развитие аритмического синдрома и вариабельность сердечного ритма с помощью 24-часового ХМ ЭКГ у больных с постинфарктной ишемией миокарда. Наличие нестабильной стенокардии перед острым ИМ в течение суток оказывает «тренирующее» действие на миокард эпизодами преходящего нарушения коронарного кровообращения, что способствует активации феномена адаптации к ишемии и повышению активности парасимпатического тонуса вегетативной нервной системы и предохраняет от развития симпато-парасимпатического дисбаланса. Наличие нестабильной стенокардии в течение 9 часов перед острым ИМ, а также нестабильной стенокардии длительностью от 1 до 3-х суток приводит к уменьшению вариабельности сердечного ритма, повышению активности симпатической ВНС и соответственно к электрической нестабильности миокарда, проявляющаяся нарушением ритма сердца разных градаций.

EFFECT OF ISCHEMIC PRECONDITIONING ON MYOCARDIAL UNSTABILITY AND STATE OF VISCERAL NERVOUS SYSTEM IN PATIENTS WITH POST-INFARCTION MYOCARDIAL ISCHEMIA

M.N. Dolzhenko

The effect of ischemic preconditioning on the development of myocardial infarction is a topic of many experimental works. The goal of the present work was to investigate, with the help of a 24-hour ECG Holter monitoring, the effect of

duration of unstable angina before the heart attack on the development of arrhythmias and the heart rate variability in the patients with post-infarction myocardial ischemia. The unstable angina during a 24-hour period before the onset of myocardial infarction has a «training» effect on the myocardium as a result of transient alterations of coronary circulation that provides for an activation of ischemic preconditioning and an increased activity of parasympathetic nervous system and prevents from development of the sympatho-parasympathetic misbalance. The unstable angina within a 9-hours period before the onset of myocardial infarction as well as that lasting from 1 to 3 days leads to a decrease in the heart rate variability, an increased activity of the sympathetic nervous system and, accordingly, to the electric myocardial instability which is exhibited by the different-grade cardiac arrhythmias.

А.П.Иванов, И.А.Эльгардт, Н.С.Сдобнякова, В.А.Леонтьев

НЕКОТОРЫЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ КРИТЕРИИ СОСТОЯНИЯ КОРОНАРНОГО РЕЗЕРВА У БОЛЬНЫХ ИБС ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРОГРАММИРОВАННОЙ ЧРЕСПИЩЕВОДНОЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯЦИИ

Тверской кардиологический центр, Россия.

Показано, что при изучении дополнительных критериев величины коронарного резерва у больных ИБС при проведении программированной чреспищеводной электрокардиостимуляции могут быть получены ценные данные.

Ключевые слова: коронарный резерв, ИБС, программированная чреспищеводная стимуляция.

It has been shown that analyzing additional criteria of the value of coronary reserve in patients with coronary heart disease, some additional data could be obtained in the course of the programmed transesophageal cardiac stimulation.

Key words: coronary reserve, coronary heart disease, programmed transesophageal cardiac stimulation

В определении величины коронарного резерва (КР) у больных хронической ИБС внимание исследователей привлекает метод чреспищеводной электрокардиостимуляции (ЧП ЭКС) [1-3]. При этом основное значение придается изменениям конечной части желудочкового комплекса – сегменту ST [3].

Вместе с тем, все чаще появляются сообщения о возникновении в ходе искусственного учащения ритма частотнозависимой блокады ножек пучка Гиса [7]. Причиной последнего феномена считается невозможность полного восстановления соответствующего участка проводящей системы сердца при значительной искусственной тахикардии [13].

В то же время ее появление может сделать не только невозможной правильную трактовку полученных результатов, но и существенно изменить состояние центральной гемодинамики, неблагоприятно воздействующее на уже ишемизированный миокард [5]. Возможно, отрицательное значение имеет и возникающая при блокаде асинхронность движения межжелудочковой перегородки в момент систолы [8], что может явиться основой возникновения функциональной аберации желудочкового комплекса при учащении ритма, исчезающей при прекращении стимуляции [13].

Появление блокады ножек пучка Гиса отмечено ранее при проведении ВЭМ [9, 14]. Доказано, что ее возникновение имеет прогностически неблагоприятное значение [11]. На более тяжелое поражение миокарда указывают блокады левой ножки пучка Гиса, имеющей двойное кровоснабжение от передней нисходящей и правой задней нисходящей артерий [6, 10].

Вместе с тем для определения величины коронарного резерва используется исключительно метод учащающей ЧП ЭКС, тогда как особенности программированной ЧП ЭКС, широко применяемой в неинвазивной элек-

трофизиологии в этом плане не изучены. Целью исследования явилось определение новых критериев состояния коронарного резерва при проведении программированной ЧП ЭКС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.

Состояние автоматизма, проводимости и величины коронарного резерва сердца изучено у 84 больных ИБС с приступами стенокардии напряжения I-III функциональных классов (ФК) в возрасте 42–65 лет (в среднем $46,6 \pm 7,2$ г.) и 35 практически здоровых мужчин 38–56 лет (в среднем $42,4 \pm 4,1$ г.). Всем обследованным проводилась ЧП ЭКС по методике, описанной ранее [3]. Для исследования использовался кардиостимулятор «Cord-electro-4» (Литва).

Изучались общепринятые электрофизиологические параметры: время восстановления функции СУ (ВВФСУ), скорректированное ВВФСУ (КВВФСУ), отмечалась частота стимуляции при появлении функциональной блокады в АВ-соединении (точка Венкебаха). При появлении горизонтальной депрессии сегмента ST оценивалась частота стимуляции при возникновении ишемических изменений, а так же характер восстановительного периода после прекращения ЧП ЭКС.

Во внимание принималась горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента ST на 2 и более мм, сохраняющаяся не менее чем в 5 последовательных кардиоциклах после отключения стимулятора [3]. Методом программированной ЧП ЭКС (ПЧП ЭКС) определялся эффективный рефрактерный период (ЭРП) АВ-соединения. Базовая частота ритмовождения составляла 100 имп/мин с одним тестирующим импульсом, задержка которого последовательно уменьшалась от максимальной (350–400 мс) до минимальной, не вызывающей ответной деполяризации желудочков.