УДК 616.12-009.72

Н.А.Соколова, А.В.Говорин, Б.С.Хышиктуев, Н.В.Муха

ВЗАИМОСВЯЗЬ НЕКОТОРЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ И ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ С ЖЕЛУДОЧКОВЫМИ НАРУШЕНИЯМИ РИТМА

Читинская государственная медицинская академия (ректор – заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор А.В.Говорин)

РЕЗЮМЕ. *У 87 больных нестабильной стенокардией (средний возраст 51±4,8 года) изучены временные и спектральные показатели ВРС, показатели ППЖ и дисперсии интервала ОТ, а также содержание в крови ЖК и продуктов ПОЛ. Установлено, что у больных НС с желудочковыми нарушениями ритма маркерами электрической нестабильности миокарда является снижение общей ВРС, активация симпатического звена ВНС и соответственно снижение вагусной активности. Кроме того, установлена патогенетическая связь между содержанием в крови СЖК и продуктов ПОЛ с основными показателями электрической нестабильности миокарда.*

Ключевые слова: *нестабильная стенокардия; желудочковые нарушения ритма; ВРС; ППЖ; дисперсия интервала ОТ, СЖК, ПОЛ.*

Известно, что у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) уже с первых часов от начала заболевания достаточно часто регистрируются желудочковые аритмии (ЖА), которые могут быть предвестниками внезапной смерти (ВС) [Мазур Н.А., 2003].

Современные инструментальные исследования - Холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ), изучение показателей вариабельности ритма сердца (ВРС), поздних потенциалов желудочков (ППЖ) и дисперсии интервала ОТ позволяет выявить больных с высоким риском развития ВС [Явелов И.С., 1997; Шубик Ю.В., 2001; Пархоменко О.М., 2000]. Так, данные, полученные при комплексном изучении ВРС, ППЖ и дисперсии интервала ОТ у больных острым инфарктом миокарда и хронической сердечной недостаточностью, были высоко информативными маркерами прогнозирования жизнеугрожающих аритмий у этих пациентов [Шляхто Е.В., 2001; Болдуева С.А., 2002].

Известно, что основным энергетическим субстратом кардиомиоцитов являются жирные кислоты, концентрация и состав которых значительно меняется при различных вариантах течения ИБС [Говорин А.В., 1983; Титов В.Н., 2002]. Повышение уровня жирных кислот и продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сыворотке крови у пациентов ИБС часто связывают с высокой симпатической активностью вегетативной нервной системы [Вахляев В.Д., 2000]. Повышенное содержание СЖК, катехоламинов и интермедиатов ПОЛ в сыворотке крови больных ИБС, наряду с кардиотоксическим эффектом, оказывают выраженное аритмогенное действие на миокард [Шляхто Е.В., 2001].

Целью исследования явилось выявление патогенетической взаимосвязи между уровнем СЖК, содержанием продуктов липопероксидации в сыворотке крови и показателями ВРС, ППЖ и дисперсией интервала ОТ у больных нестабильной стенокардией в зависимости от наличия ЖА.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. В исследование включено 87 больных нестабильной стенокардией (НС), находившихся на стационарном лечении в клинике факультетской терапии Читинской государственной медицинской академии. Средний возраст составил 51±4,8 года и 21 больной стабильной стенокардией 1-2 ф.кл. (средний возраст 54±3,8 года).

Все пациенты в первые сутки пребывания в стационаре подвергались трехканальному суточному мониторированию ЭКГ за 24 часа с анализом ВРС и регистрацией ЭКГ высокого разрешения с помощью монитора "Астрокард" (фирма "Меди-тек" г. Москва) с использованием одноименного программного обеспечения.

При анализе ВРС изучались временные (SDNN, pNN50%, TINN) и спектральные (HF, LF, VLF, LF/HF) показатели по 24-х часовым записям ЭКГ.

Для изучения интервала ОТ регистрация ЭКГ производилась на аппарате с возможностью одновременной записи 12 отведений со скоростью 50 мм/с. Интервал ОТ измерялся от начала комплекса QRS до окончания зубца Т. В каждом отведении величина интервала ОТ рассчитывалась как среднее из измерений в трех последовательных циклах. Дисперсия интервала ОТ определялась как разница между наибольшим и наименьшим значением интервала ОТ в любом из 12 отведений.

ППЖ определялись автоматически с помощью кардиокомплекса "Астрокард" по методике M. Simson с применением ортогональных отведений Франка (частотный диапазон 40 - 250 Гц).

Критериями наличия ППЖ являлись, по крайней мере, два из следующих трех признаков: 1) продолжительность фильтрованного комплекса QRS >114 мс; 2) длительность низкоамплитудных, менее 40 мкВ, сигналов в конце комплекса QRS (LAS - 40) > 38 мс; 3) среднеквадратичная амплитуда последних 40 мс комплекса QRS (RMS - 40) < 20 мкВ.

В сыворотке крови изучались показатели общих липидов, содержание глицерола, СЖК, ТБК - активный материал и общая антиоксидантная активность [Tietz, N., 1999; Андреева Л.И., 1998].

Стандартизация показателей производилась на группе здоровых мужчин, средний возраст которых составил 36,7±2,63 года. При множественном сравнении показателей использовался критерий Стьюдента с поправкой Бонферони. Корреляционный анализ выполнен по Пирсону.

Кроме того, производился расчет показателей, характеризующих способность методов оценить риск развития желудочковых аритмий: **чувствительность** - доля больных с измененной ВРС, увеличенной дисперсией интервала QT и наличием ППЖ среди имеющих желудочковые нарушения ритма;

специфичность - доля больных с неизмененной ВРС, дисперсией интервала QT и отсутствием ППЖ среди тех, у кого нет желудочковых аритмий;

предсказующая ценность положительного результата (ПЦПР) - доля больных с желудочковыми нарушениями ритма среди имеющих измененную ВРС, увеличенную дисперсию интервала QT или наличие ППЖ;

предсказующая ценность отрицательного результата (ПЦОР) - доля больных с отсутствием желудочковых аритмий среди не имеющих измененной ВРС, дисперсии интервала QT и ППЖ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. В группе больных нестабильной стенокардией все временные показатели ВРС были достоверно ниже соответствующих параметров здоровых лиц и пациентов стабильной стенокардией.

При сравнении спектральных показателей ВРС больных стабильной стенокардией обращает на себя внимание снижение как вагусного, так и симпатического влияния ВНС по сравнению со здоровыми лицами. Так, показатель HF, характеризующий парасимпатические влияния, у больных стабильной стенокардией составил 6,75±0,79, у здоровых лиц - 8,09±0,39 (p<0,05). Показатель LF, являющийся маркером симпатических влияний, составил 5,88±0,59 и 7,04±0,25 (p<0,05), соответственно. Коэффициент LF/HF, характеризующий дисбаланс вегетативной нервной системы, достоверно не различался среди этих групп.

В группе больных нестабильной стенокардией по сравнению с пациентами стабильной стенокардией отмечалось также достоверное снижение парасимпатических влияний, наряду с относительным увеличением активности симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС). Отмечено снижение спектрального показателя мощности высоких частот HF до 4,73±1,07 (p<0,05) и соответственно, повышение коэффициента вегетативного дисбаланса до 4,74±1,18 (p<0,05).

Все больные нестабильной стенокардией по результатам холтеровского мониторирования были разделены на две группы: в 1-ю вошли 46 больных (средний возраст 51,7±4,7 года) нестабильной стенокардией с желудочковыми нарушениями ритма (ЖНР) 3-5 градации по Lown; 2-ю группу составили 41 больной (средний возраст 50,2±4,1 года) нестабильной стенокардией без желудочковых аритмий.

В группе больных НС с ЖНР установлено снижение временных показателей, характеризующих общую ВРС, и парасимпатических влияний по сравнению с пациентами НС без ЖНР. Анализируя спектральные показатели ВРС также выявлено снижение вагусной активности: HF - 4,16±1,09 в группе больных НС с ЖНР и 6,2±0,9 у пациентов НС без ЖНР (p<0,05); отмечено повышение симпатической активности за счет увеличения показателя LF и коэффициента LF/HF у больных НС с желудочковыми аритмиями 6,78±0,71, 6,75±0,88 и 5,36±0,61, 4,89±0,71 (p<0,05 и p<0,001 соответственно). Причем следует отметить, что активация симпатического отдела у больных НС с ЖНР зарегистрирована преимущественно в ранние утренние часы (в среднем в 5,48±0,36 ч).

Таким образом, в группе больных НС с ЖНР отмечалось снижение общей ВРС и парасимпатических влияний, наряду с активацией симпатического отдела ВНС.

Анализ дисперсии интервала QT не выявил достоверной разницы этого показателя у больных стабильной и нестабильной стенокардией.

Как известно, увеличение дисперсии интервала QT часто выявляется у больных, перенесших крупноочаговый ИМ [Остроумова О.Д., 2001; Пархоменко Ю.В., 2003]. В этой связи все больные НС были разделены на 3 группы: 1-я - 29 больных, перенесших инфаркт миокарда с зубцом Q и с ЖНР (средний возраст 52,9±4,71), 2-я группа - 17 больных без инфаркта миокарда в анамнезе, но также с

ЖНР (средний возраст 50,7±3,1) и 3-я - 39 больных НС без ЖНР и инфаркта миокарда в анамнезе (средний возраст 50,2±4,4). Дисперсия интервала QT в 1-й группе больных составила 58,67±9,31 мс и достоверно отличалась от показателей дисперсии интервала QT 2-й и 3-й групп: 43,93±5,41 мс и 35,61±8,72 мс, соответственно (p<0,01). Достоверных различий показателей дисперсии QT между 2-й и 3-й группами пациентов не выявлено.

Поздние потенциалы желудочков (ППЖ) были изучены у всех обследованных больных и были выявлены у 16 пациентов НС (18,4%). Причем в группе больных НС без желудочковых аритмий ППЖ встречались у 3 пациентов (7,3%), в группе больных с желудочковыми аритмиями у 13 (28,3%). Следует отметить, что в 8 случаях (17,4%) ППЖ определялись по всем трем критериям. Известно, что из трех показателей сигнал-усредненной ЭКГ наиболее точно может определять прогноз продолжительность фильтрованного комплекса QRS свидетельствующая о размере очага поражения [Савельева И.В., 1997]. В нашем исследовании среднее значение продолжительности комплекса QRS в группе больных нестабильной стенокардией с желудочковыми нарушениями ритма составило 140,5±22,3 мс, что говорит о высоком риске развития фатальных аритмий у этой категории больных.

Прогностическое значение в развитии желудочковых аритмий у больных НС по данным показателей ВРС, дисперсии интервала QT и ППЖ было показано при определении предсказующей ценности положительного результата, предсказующей ценности отрицательного результата, а также чувствительности и специфичности. Установлено, что наибольшей предсказующей ценностью положительного результата для ВРС обладал временной показатель SDNN, составив 98% и TINN - 96%, наименьшей VLF(Ln) - 38%. При анализе ПЦОР для ВРС было выявлено, что максимальной предсказующей ценностью отрицательного результата обладали также показатели SDNN и TINN, характеризующие ВРС в целом - 97% и 97%, соответственно. Наибольшей специфичностью для ВРС обладал показатель VLF, отражающий церебральные симпатико-адреналовые и гуморальные влияния - 97%, наименьшей - pNN50%, маркер вагусной активности - 34%. По чувствительности pNN50% обладал лучшим результатом - 95%, а VLF составил всего 32%.

Показатели дисперсии интервала QT и ППЖ лучше предсказывают отсутствие аритмий, нежели их наличие. Специфичность и чувствительность для дисперсии интервала QT составила 34% и 77%, соответственно, а для ППЖ 34% и 63%, соответственно.

Таким образом, у больных нестабильной стенокардией для определения риска развития фатальных желудочковых аритмий уже с первых часов госпитализации показано комплексное исследование маркеров электрической нестабильности миокарда, включающее в себя изучение показателей ВРС, дисперсии интервала QT и выявление ППЖ.

Роль СЖК в развитии фатальных желудочковых аритмий у больных нестабильной стенокардией до конца не выяснена. В этой связи было изучено содержание СЖК и глицерола в плазме крови 108 больных ИБС и 16 здоровых лиц, составивших контрольную группу. Кроме того, рассчитывался коэффициент СЖК/глицерол, отражающий степень утилизации жирных кислот миокардом. Все исследования проведены в 1-й день поступления больных в стационар.

Больные были распределены на группы следующим образом: 1-ю группу составили 16 здоровых мужчин, во 2-ю группу вошли 21 больной стабильной стенокардией, 3-ю группу составили 41 пациент нестабильной стенокардией (НС) без желудочковых нарушений ритма (ЖНР) и, 46 больных, НС с ЖНР, вошли в 4-ю группу.

Уровень СЖК в крови у больных стабильной стенокардией был достоверно выше по сравнению со здоровыми лицами (582,9±43,8 мкмоль/л и 462,38±37,41 мкмоль/л; p<0,001). Наибольшие показатели содержания СЖК в сыворотке крови были отмечены в группе больных нестабильной стенокардией с желудочковыми нарушениями ритма - 909,5±74,1 мкмоль/л, которые достоверно превышали уровень СЖК в крови больных нестабильной стенокардией без желудочковых нарушений ритма - 712,7±67,6 мкмоль/л (p<0,001) и пациентов стабильной стенокардией (p<0,001).

Известно, что потребление мобилизированных СЖК кардиомиоцитами в условиях ограниченного коронарного кровотока затруднено, поскольку их утилизация осуществляется только аэробным путем [Неверов И.В., 1990]. В этой связи чрезвычайно важно было сопоставить увеличение СЖК в сыворотке крови с уровнем глицерола.

В 1-й группе регистрировались максимальные значения содержания глицерола 4,98±0,32 мкг/дл, во 2-й этот показатель составил 4,46±0,45 мкг/дл (p<0,05). Максимальное снижение данного параметра наблюдалось у больных нестабильной стенокардией с желудочковыми нарушениями ритма (4-я группа) - 2,76±0,51 мкг/дл, достоверно отлича-

ющегося от его значений пациентов 1 и 2 групп (p<0,01). У больных нестабильной стенокардией без желудочковых аритмий также имелась тенденция к снижению содержания глицерола в плазме крови - 3,91±0,63 мкг/дл, однако, достоверной разницы с больными 2-й и 4-й групп выявлено не было.

Информативным маркером, характеризующим степень утилизации СЖК, может служить коэффициент СЖК/глицерол [Говорин А.В., 1991; Opie L., 1987].

В группе здоровых лиц коэффициент СЖК/глицерол составил 92,9±18,5 усл.ед. Наибольшее значение этого показателя отмечено у больных нестабильной стенокардией с желудочковыми нарушениями ритма (329,5±63,3 усл.ед.), который более чем в 2,5 раза превышал таковой пациентов со стабильной стенокардией (130,7±23,7 усл.ед.; p<0,001) и был достоверно выше, чем при нестабильной стенокардии без желудочковых нарушений ритма (182,3±51,7 усл.ед.; p<0,05).

Кроме этого у всех больных были изучены ключевые параметры системы "ПОЛ-антиоксиданты" (содержание промежуточных продуктов ПОЛ в плазме крови и общая антиокислительная активность). Количество ТБК- активных продуктов в плазме крови больных нестабильной стенокардией с желудочковыми нарушениями ритма было повышено почти в 1,5 раза по сравнению с соответствующими показателями больных стабильной стенокардией (2,98±0,27 мкмоль/мг и 2,00±0,09 мкмоль/мг p<0,01) и их содержание отличалось также от показателей пациентов НС без ЖНР (2,10±0,16 мкмоль/мг, p<0,01).

У больных нестабильной стенокардией на фоне повышенного содержания продуктов ПОЛ была отмечена тенденция к снижению антиокислительной активности, однако, достоверная разница этого показателя выявлена лишь среди больных нестабильной стенокардией с желудочковыми аритмиями и здоровыми лицами 9,08±0,08% и 11,1±0,71%, соответственно (p<0,001).

Таким образом, у больных НС с ЖНР выявлено существенное повышение уровня свободных жирных кислот в сыворотке крови с развитием синдрома нарушения их утилизации и значительное увеличение продуктов перекисного окисления липидов. В условиях прогрессирующей коронарной недостаточности высокое содержание неутилизированных жирных кислот и продуктов ПОЛ могут оказывать выраженное аритмогенное действие на миокард [Меерсон Ф.З., 1993; Оганов Р.Г., 1972].

Наличие маркеров электрической нестабильности миокарда у больных нестабильной стенокардией с желудочковыми нарушениями ритма (снижение ВРС, увеличение дисперсии интервала QT, регистрация ППЖ) и высокое содержание СЖК и продуктов ПОЛ в сыворотке крови у этих больных позволяет предполагать наличие патогенетической связи между изучаемыми метаболическими и электрофизиологическими параметрами.

Между показателем ВРС - SDNN, характеризующим общую вариабельность и величинами СЖК (r=-0,54; p<0,01), а также коэффициентом СЖК/глицерол (r=-0,41; p<0,01) выявлена отрицательная связь средней силы. Кроме этого, показатели, характеризующие симпатические влияния (LF и LF/HF) положительно коррелировали с СЖК (r=+0,47; p<0,01 и r=+0,42; p<0,01) и коэф. СЖК/глицерол (r=+0,49; p<0,01 и r=+0,38; p<0,01). Показатель ВРС, характеризующий парасимпатические влияния, имел отрицательную слабую связь с ТБК-активными продуктами (r=-0,36; p<0,01). Параметры ППЖ QRStot и LAS-40 находились в прямой зависимости с величинами СЖК (r=+0,37; p<0,01 и r=+0,33; p<0,05, соответственно) и коэф. СЖК/глицерол (r=+0,42; p<0,001 b r=+0,37; p<0,01, соответственно).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Таким образом, наличие значительного количества взаимосвязей между метаболическими и электрофизиологическими показателями миокарда может указывать на то, что в условиях ишемии миокарда, при прогрессирующей коронарной недостаточности происходит накопление СЖК и продуктов ПОЛ в плазме крови, которое еще более усиливается под влиянием имеющейся симпатотонии, так как катехоламины обладают выраженным липолитическим эффектом. Снижение ВРС за счет угнетения вагусных и активации симпатических влияний, ослабляет защиту кардиомиоцитов от дестабилизирующего воздействия избытка катехоламинов, СЖК и свободных радикалов, что, в свою очередь, может приводить к появлению новых очагов возбуждения в миокарде и возникновению, в конечном счете, фатальных желудочковых аритмий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Л. И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуратовой кислотой / Л. И. Андреева, Л. А. Кожемякин, А. А. Кишкун// Лаб. дело. -1988. -№11. -С. 41-43.
2. Болдуева С. А. Диагностическое значение поздних потенциалов желудочков, вариабельности сердечного ритма и дисперсии интервала QT у больных ин-

фарктом миокарда. / С. А. Болдуева, В. С. Жук, И. В. Леонова, Т. Я. Бурак, М. В. Самохвалова, А. В. Шабров// Кардиология. - 2002. -№1. -С. 70-75.
3. Вахляев В. Д. Роль гуморальных факторов в патогенезе аритмий сердца / В. Д. Вахляев, А. В. Недоступ, Д. А. Царегородцев, М. Ю. Мазинг // Российский медицинский журнал. -2000. -2. -С. 54-7. -4. -С. 47-50
4. Говорин А. В. Нестабильная стенокардия: вопросы патогенеза и принципы фармакотерапии с учётом психопатологических нарушений: Автореф. дис. докт. мед. наук. -М, 1991.
5. Мазур Н. А. Внезапная кардиальная смерть. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. -2003. -№3. -С. 90-94.
6. Меерсон Ф. З. Влияние тканевого рыбьего жира с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот (эйконола) на перекисное окисление липидов, аритмии и летальность при острой ишемии, реперфузии и инфаркте миокарда в эксперименте / Ф. З. Меерсон, Л. М. Белкина, В. А. Исаев и др. // Кардиология. -1993. -№2. -С. 43-48.
7. Неверов И. В. , Говорин А. В. , Иванов В. Н. Лабораторная диагностика инфаркта миокарда - М, Чита, 1990. -114 с.
8. Оганов Р. Г. , Грудцын Г. В. Катехоламины, свободные жирные кислоты и нарушения ритма сердца у больных инфарктом миокарда. //Тер. архив. 1972. -№1. -С. 144-152.
9. Остроумова О. Д. Удлинение интервала QT. // Русский медицинский журнал . -2001. -№18. -С. 750-753.
10. Пархоменко Ю. В. Прогнозирование развития желудочковых нарушений ритма сердца при хронической сердечной недостаточности у больных постинфарктным кардиосклерозом и дилатационной кардиомиопатией. / Ю. В. Пархоменко, Ю. Ю. Кофман// Материалы Всероссийской научно-практ. конференции- г. Чита, 1-2 октября, 2003г. - С. 34-35.
11. Пархоменко О. М. Значение ЭКГ высокого разрешения в диагностике угрожающих жизни аритмий и развития внезапной смерти / О. М. Пархоменко, М. В. Перепилица // Укр. Мед. Гасопис. - 2000. - №1. -С. 39-44.
12. Савельева И. В. Стратификация больных с желудочковыми аритмиями по группам риска внезапной смерти. / И. В. Савельева, С. А. Бакалов, С. П. Голицын. // Кардиология. - 1997. -№8. -С. 82-96.
13. Титов В. Н. Двойные связи жирных кислот, спирты, глицерин, холестерин и неполярные липиды сыворотки крови. Диагностическое значение гиперхолестеринемии // В. П. Титов, Д. М. Лисицын, В. А. Амелюшкина, В. П. Лупанов, И. И. Староверов, В. В. Кухарчук. // Клин. лаб. диагн. -2002. - №5. -С. 3-8.
14. Шляхто Е. В. , Новикова И. В. Нарушения ритма у больных с сердечной недостаточность, ассоциированной с ишемической болезнью сердца: современные концепции патогенеза, диагностики и лечения. //Вести. аритм. -2001. -№23. -С. 5-9.
15. Шубик Ю. В. Суточное мониторирование ЭКГ при нарушениях ритма и проводимости сердца - М. // С. -Петербург,2001. -215 с.
16. Явелов И. С. Вариабельность ритма сердца при острых коронарных синдромах: значение для оценки прогноза заболевания / И. С. Явелов, Н. А. Грацианский, Ю. А. Зуйков //Кардиология. -1997. - №2. -С. 61-67(часть1).
17. Явелов И. С. Вариабельность ритма сердца при острых коронарных синдромах: значение для оценки прогноза заболевания / И. С. Явелов, Н. А. Грацианский, Ю. А. Зуйков. //Кардиология. -1997. - №3. -С. 74-81 (часть II).
18. Opie L. H. Myocardial ischemia - metabolism and its modification. // S. Afr. Med. J. -1987. -V. 72,№ll. -P. 740-747.
19. Tietz, N. W. Textbook of Clinical Chemistry. 3rd ed. Philadelphia: W. B Saunders Company; 1999. p. 809-861.