

## РЕАКЦИЯ НА ИЗОСОРБИДА ДИНИТРАТ И ГИСТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СИНОАТРИАЛЬНОГО УЗЛА У ПАЦИЕНТОВ С АВТОНОМНОЙ КАРДИОНЕЙРОПАТИЕЙ НА ФОНЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

**Э.А. Сафронова, С.Л. Сашенков, А.Н. Горфинкель, А.Г. Хоружев**  
*Челябинская государственная медицинская академия, г. Челябинск*

Представлены результаты воздействия изосорбида динитрата (ИСДН) на вариабельность сердечного ритма (ВСР) у пациентов с автономной кардионейропатией (АКНП), а также гистоморфологические особенности синоатриального узла (САУ) у умерших пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), у которых при жизни была диагностирована АКНП.

*Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма, изосорбида динитрат, гистоморфология синоатриального узла.*

Автономная кардионейропатия – синдром, описанный впервые N. Ewing [4] в журнале «British Medicine» как проявление сахарного диабета. Проследив за состоянием таких больных, N. Ewing через год констатировал 50 % смертность. С тех пор стабилизация межсистолических интервалов является маркером высокого риска летального исхода. Сейчас следует сказать, что эмпирические данные свидетельствуют, что АКНП – это синдром вторичный полиэтиологичный [5]. Он является маркером риска неблагоприятного исхода и кардиоваскулярных осложнений заболевания, а снижение ВСР – ухудшения состояния пациентов.

САУ сердца является комплексным функциональным образованием. До настоящего времени его морфофункциональное состояние почти не изучалось, хотя при регистрации ВСР с высоким разрешением стало понятным, что не все дизрегуляции САУ можно объяснить с позиций периферической вегетативной денервации. В большинстве случаев при АКНП нет реакции ни на нагрузочные стимулы, ни на фармакологические воздействия. Поэтому представлялось актуальным исследование воздействия ИСДН на ВСР у пациентов с АКНП, гистоморфологическое изучение САУ у умерших лиц с зафиксированной при жизни АКНП.

**Цель исследования** – изучить влияние изосорбида динитрата (ИСДН) на пейсмекерную активность САУ у больных с ИБС, у которых была диагностирована АКНП, выявить особенности гистоморфологического исследования САУ у умерших пациентов с ИБС из этой группы.

**Материалы и методы.** Были обследованы 113 больных мужского пола с нестабильной стенокардией (НСт) в возрасте от 45 до 60 лет (средний возраст  $53,24 \pm 7,4$  года). Помимо общепринятых инструментальных методов (электрокардиография (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ,

эхокардиография) всем обследуемым пациентам проводилось ритмокардиографическое исследование на диагностическом комплексе КАП-РК-01-«Микор» с временным и спектральным анализом волновой структуры синусового ритма сердца. Регистрация и анализ ВСР осуществлялись в коротких записях (300 интервалов) с точностью в 1000 Гц, то есть до 1 мс. Синхронно с ритмокардиограммой (РКГ) на экране регистрировалась ЭКГ с возможностью сохранения 5 её фрагментов для детального анализа. Основу метода составляет оценка периферической вегетативной регуляции в синоатриальном водителе ритма и степени влияния на нее гуморально-метаболического фактора. Частотный анализ был непараметрическим, с быстрым преобразованием Фурье. ВСР исследовалась исходно лёжа – фоновая проба (ph) и в 3-х пробах: Vm – Вальсальвы–Бюнкера с преимущественно с парасимпатической стимуляцией; pA – пробе Ашнера; AOP – активной ортостатической. В стационарной части РКГ выделялись статистические показатели: средний интервал RR, среднеквадратические отклонения амплитуд всех – гуморальных, симпатических и парасимпатических волн ВСР –  $\sigma_{RR}$ ,  $\sigma_1$ ,  $\sigma_m$ ,  $\sigma_s$ . В частотном анализе определялось соотношение  $\sigma_1$  %,  $\sigma_m$  %,  $\sigma_s$  % (VLF %, LF %, HF %) [1, 3]. Проводили регистрацию РКГ до и через 1,5 часа после приема внутрь 10 мг ИСДН (нитросорбида). По данным исследования ВСР из больных НСт была выделена группа лиц с АКНП (n = 41). Группой контроля были 43 человека (средний возраст  $52,84 \pm 6,95$  года), у которых при проведении медицинских осмотров не было выявлено значимой соматической патологии. Препараты САУ были получены при аутопсии 15 трупов, из них 5 трупов людей от 19 до 23 лет, практически здоровых, погибших от травм; 10 трупов – пациентов кардиологического отделения МБУЗ ГКБ № 8

Показатели вариабельности сердечного ритма у больных НСт с автономной кардионейропатией ( $n_1 = 41$ , верхняя строка), в сравнении с контрольной группой ( $n_2 = 43$ , нижняя строка)

Показатели ВСП	ph ( $n_1 = 41, n_2 = 43$ )	Vm ( $n_1 = 41, n_2 = 43$ )	pA ( $n_1 = 41, n_2 = 43$ )	AOP ( $n_1 = 41, n_2 = 43$ )
RR, с	0,665 ± 0,041 0,996 ± 0,168 T = 9,24****	0,687 ± 0,04 0,95 ± 0,139 T = 8,94****	0,694 ± 0,038 0,994 ± 0,144 T = 9,77****	0,63 ± 0,055 0,74 ± 0,12 T = 4,12***
SDNN, с	0,012 ± 0,004 0,058 ± 0,018 T = 12,37****	0,011 ± 0,004 0,058 ± 0,019 T = 11,71****	0,012 ± 0,003 0,053 ± 0,021 T = 9,41****	0,009 ± 0,003 0,038 ± 0,013 T = 10,44****
ARA, с	0,01 ± 0,007 0,094 ± 0,037 T = 10,85****	0,009 ± 0,004 0,094 ± 0,037 T = 11,02****	0,01 ± 0,005 0,084 ± 0,038 T = 9,21****	0,007 ± 0,003 0,044 ± 0,019 T = 9,35****
$\sigma_l$ , с	0,009 ± 0,003 0,028 ± 0,01 T = 8,9****	0,009 ± 0,004 0,027 ± 0,013 T = 6,73****	0,009 ± 0,003 0,028 ± 0,012 T = 7,35****	0,007 ± 0,003 0,023 ± 0,01 T = 7,82****
$\sigma_m$ , с	0,004 ± 0,002 0,025 ± 0,01 T = 9,84****	0,005 ± 0,003 0,026 ± 0,009 T = 11,46****	0,005 ± 0,003 0,025 ± 0,009 T = 10,04****	0,004 ± 0,002 0,024 ± 0,011 T = 9,12****
$\sigma_s$ , с	0,004 ± 0,002 0,042 ± 0,017 T = 10,86****	0,003 ± 0,001 0,041 ± 0,017 T = 10,65****	0,004 ± 0,002 0,036 ± 0,017 T = 8,89****	0,003 ± 0,001 0,015 ± 0,008 T = 7,41****
VLF, %	68,359 ± 18,254 25,946 ± 10,264 T = 11,84****	64,965 ± 16,477 23,9 ± 12,978 T = 10,16****	66,823 ± 18,991 29,15 ± 12,459 T = 9,29****	67,106 ± 19,879 40,679 ± 17,501 T = 5,4****
LF, %	19,049 ± 16,493 21,754 ± 10,551 T = 0,79	21,182 ± 12,784 23,888 ± 11,674 T = 0,73	20,881 ± 16,28 24,568 ± 11,432 T = 1,03	21,937 ± 17,998 42,721 ± 18,394 T = 4,29***
HF, %	12,592 ± 6,647 52,3 ± 17,002 T = 9,87****	13,853 ± 14,097 52,212 ± 17,867 T = 8,47****	12,295 ± 15,539 46,282 ± 15,88 T = 8,13****	10,958 ± 5,143 16,601 ± 8,092 T = 2,2*
$\Delta RR$ , %	–	5,223 ± 2,767 16,601 ± 8,547 T = 4,06***	8,053 ± 3,854 15,826 ± 7,778 T = 2,89*	–9,292 ± 4,573 –33,083 ± 9,818 T = 10,4****
tAB, с	–	4,492 ± 1,332 6,608 ± 3,082 T = 2,43*	6,447 ± 2,124 8,997 ± 4,302 T = 2,26*	17,133 ± 9,934 13,354 ± 6,179 T = 1,74
tr, с	–	5,582 ± 1,919 12,886 ± 6,054 T = 3,55**	14,881 ± 7,245 23,657 ± 11,302 T = 2,31*	18,784 ± 9,836 11,385 ± 9,354 T = 2,66*

Примечание. Здесь и в табл. 2: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ; \*\*\*\* –  $p < 0,0001$ ; RR – величина межсистолических интервалов; SDNN – общая дисперсия волновой структуры СР; ARA – величина дыхательной аритмии;  $\sigma_l$  – амплитуда очень низкочастотных гуморально-метаболических волн СР и их доля в общем волновом спектре ВСП – VLF %;  $\sigma_m$  – амплитуда низкочастотных симпатических волн СР и их доля в общем волновом спектре ВСП – LF %;  $\sigma_s$  – амплитуда высокочастотных парасимпатических волн СР и их доля в общем волновом спектре ВСП – HF %;  $\Delta RR$ , % – максимальная выраженность реакции в стимуляционных пробах; tAB, с – время достижения максимальной реакции на стимул; tr, с – время восстановления после действия стимула.

г. Челябинска, у которых при жизни были установлены явления АКНП на фоне ИБС, погибших от кардиальных причин, без признаков сахарного диабета и другой тяжелой хронической органной патологии. Из исследования исключали препараты сердца с отсутствием ишемических повреждений, при атеросклеротическом поражении коронарных

сосудов менее 50 %. Во всех случаях образцы САУ получали не позднее 12 часов с момента наступления смерти. Гистологическая картина САУ отличалась у больных и контроля.

**Результаты исследования.** В табл. 1 представлены результаты анализа ВСП пациентов с АКНП в сравнении с контрольной группой. Обра-

пает на себя внимание значительное увеличение во всех пробах при АКНП частоты сердечных сокращений за счет укорочения межсистолических промежутков (RR). Почти в 5 раз снизилась общая вариабельность сердечного ритма (SDNN) за счет амплитуд всех вегетативных волн. Произошло уменьшение амплитуды гуморально-метаболических волн ( $\sigma_l$ ) в 3 раза, симпатических ( $\sigma_m$ ) – в 6 раз и парасимпатических ( $\sigma_s$ ) – в 10 раз по сравнению с контролем. Произошло переключение регуляции на более филогенетически низкий гуморально-метаболический уровень (VLF %), что может быть связано со снижением реагирования пейсмекерных клеток на симпатопарасимпатическое воздействие. Этим также можно объяснить снижение выраженности максимальной реакции на стимул ( $\Delta RR$ , %) во всех стимуляционных пробах.

На рис. 1 представлена РКГ больного М., 53 лет с ИБС с АКНП в ортостатической пробе: наблюда-

ется резкое снижение амплитуды симпатических и парасимпатических волн, сдвиг вегетативной регуляции в сторону гуморально-метаболического воздействия. Регистрируются единичные монотопные желудочковые экстрасистолы.

Что касается воздействия ИСДН на ВСР у больных ИБС с АКНП (табл. 2), то следует отметить, что под влиянием данного нитровазодилатора произошло незначительное изменение показателей, характеризующих пейсмекерную активность САУ. Достоверно лишь повысилась амплитуда симпатических волн в пробе Вальсальвы, снизилась доля парасимпатического паттерна регуляции в Vm, увеличилась реакция на стимул в АОР, что явилось неблагоприятным с позиций ВСР фактором, так как в норме парасимпатическая регуляция должна преобладать.

При электронно-микроскопическом исследовании в клетках проводящей системы сердца

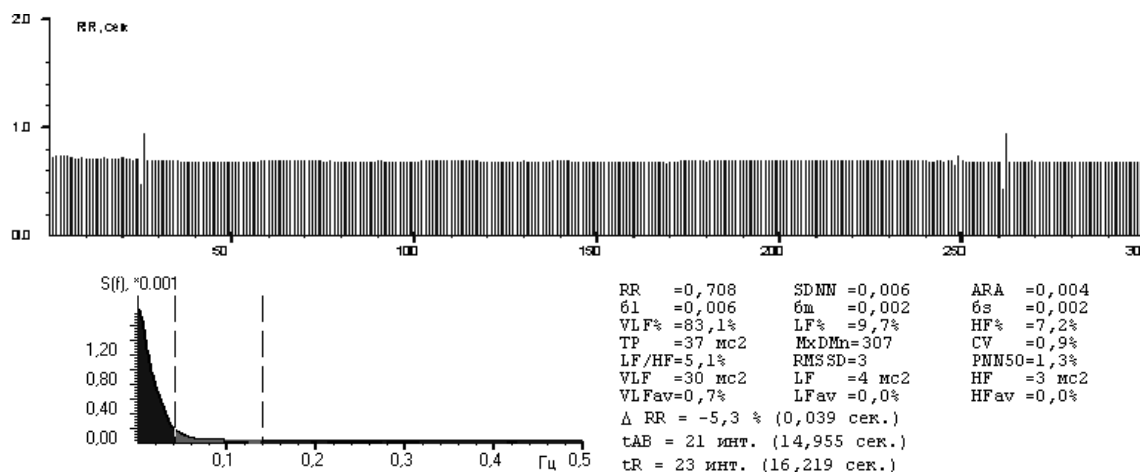


Рис. 1. Ритмокардиограмма больного М., 53 лет с ИБС с признаками автономной кардионейропатии

Таблица 2

Показатели вариабельности сердечного ритма  
у больных НСт с автономной кардионейропатией до и после приема изосорбида динитрата

Показатели ВСР	ph	Vm	pA	AOP
RR, с	0,729 ± 0,079 0,77 ± 0,093* T = 2,35 P = 0,03	0,741 ± 0,082 0,761 ± 0,093 T = 1,051 P = 0,308	0,756 ± 0,088 0,769 ± 0,094 T = 0,681 P = 0,505	0,699 ± 0,075 0,706 ± 0,096 T = 0,341 P = 0,737
SDNN, с	0,015 ± 0,006 0,016 ± 0,007 T = 1,39 P = 0,182	0,013 ± 0,006 0,016 ± 0,007 T = 1,772 P = 0,094	0,014 ± 0,005 0,015 ± 0,006 T = 0,725 P = 0,478	0,013 ± 0,007 0,016 ± 0,008 T = 1,613 P = 0,124
ARA, с	0,013 ± 0,007 0,013 ± 0,005 T = 0,037 P = 0,971	0,012 ± 0,006 0,013 ± 0,006 T = 1,123 P = 0,277	0,013 ± 0,007 0,013 ± 0,006 T = 0,152 P = 0,881	0,011 ± 0,008 0,015 ± 0,017 T = 0,944 P = 0,358
$\sigma_l$ , с	0,012 ± 0,005 0,013 ± 0,007 T = 1,548 P = 0,139	0,011 ± 0,004 0,012 ± 0,005 T = 1,68 P = 0,111	0,011 ± 0,004 0,011 ± 0,005 T = 0,351 P = 0,73	0,01 ± 0,005 0,012 ± 0,006 T = 1,314 P = 0,206

Показатели ВСП	ph	Vm	pA	AOP
cm, c	0,006 ± 0,004 0,007 ± 0,004 T = 1,849 P = 0,041	0,006 ± 0,004 0,008 ± 0,005* T = 2,513 P = 0,022	0,006 ± 0,004 0,007 ± 0,004 T = 1,282 P = 0,217	0,005 ± 0,003 0,006 ± 0,003 T = 1,27 P = 0,22
cs, c	0,005 ± 0,003 0,005 ± 0,002 T = 0,086 P = 0,932	0,005 ± 0,002 0,004 ± 0,002 T = 0,402 P = 0,692	0,005 ± 0,003 0,005 ± 0,003 T = 0,587 P = 0,565	0,005 ± 0,004 0,007 ± 0,007 T = 0,953 P = 0,353
VLF, %	64,953 ± 16,281 67,874 ± 13,437 T = 1,181 P = 0,253	65,489 ± 14,92 64,833 ± 11,197 T = 0,194 P = 0,848	63,606 ± 16,768 62,067 ± 15,775 T = 0,322 P = 0,751	65,6 ± 16,337 62,168 ± 21,397 T = 0,551 P = 0,588
LF, %	18,69 ± 16,078 19,163 ± 12,839 T = 0,281 P = 0,782	19,328 ± 14,761 24,389 ± 12,329 T = 1,532 P = 0,144	19,183 ± 14,791 23,911 ± 15,564 T = 0,721 P = 0,476	18,837 ± 16,809 19,226 ± 14,738 T = 0,106 P = 0,917
HF, %	16,347 ± 10,462 12,963 ± 9,125 T = 1,762 P = 0,095	15,178 ± 10,636 10,789 ± 6,814* T = 2,058 P = 0,049	17,194 ± 12,878 14,017 ± 10,406 T = 1,124 P = 0,277	15,537 ± 9,854 18,605 ± 22,017 T = 0,525 P = 0,606
ΔRR, %	–	9,961 ± 9,047 10,756 ± 10,807 T = 0,281 P = 0,782	4,917 ± 5,374 6,222 ± 4,818 T = 0,911 P = 0,375	–8,632 ± 5,98 –11,705 ± 6,114* T = 2,268 P = 0,036
tAB, c	–	4,291 ± 2,084 4,358 ± 2,149 T = 0,132 P = 0,897	6,406 ± 2,491 5,69 ± 2,368 T = 1,376 P = 0,187	18,626 ± 11,601 22,972 ± 15,26 T = 0,969 P = 0,346
tr, c	–	6,733 ± 3,256 8,497 ± 2,676 T = 1,854 P = 0,081	13,368 ± 7,465 15,177 ± 12,446 T = 0,786 P = 0,443	26,186 ± 19,842 32,865 ± 27,554 T = 0,892 P = 0,384

Примечание. Верхняя строка – до приема ИСДН, нижняя строка – после принятия ИСДН.

у умерших пациентов с ИБС были выявлены многочисленные набухание и разрушение митохондрий с очаговой деструкцией крист, развитие интерстициального фиброза, накопление липофусцина, дегенеративные изменения в виде образования кальциатов в митохондриях (рис. 2).

Повреждение клеточных мембран сопровождалось выходом из митохондрий и цитоплазматического ретикулуума в цитозоль большого количества  $Ca^{2+}$ , в результате чего активировались  $Ca^{2+}$ -зависимые протеазы [2], которые вызывают необратимый переход фермента ксантиндегидрогеназы в форму оксидазы с участием  $O_2$ .

В условиях энергетического дефицита в клетках проводящей системы в первую очередь прекращается энергозависимый транспорт ионов  $Ca^{++}$  из митохондрий. Повышение концентрации  $Ca^{++}$  в митохондриях вызывает образование кальциатов.

У больных ИБС с АКНП после смерти в клетках САУ были зафиксированы маргинация хроматина клеточных ядер, внутриклеточные скопления липофусцина, которые расценивались как призна-

ки внутриклеточного ацидоза. На рис. 3 представлена электронно-микроскопическая картина САУ больного с ИБС, умершего от кардиальной причины: набухание и разрушение митохондрий, депозиты кальция в митохондриях, липидные капли на месте разрушенных митохондрий – жировая дистрофия, липофусцин, интерстициальный фиброз.

На светооптическом уровне выявлены признаки необратимых повреждений пейсмеркерных клеток СУ и волокна Пуркинье проводящей системы. Резко выражен периваскулярный, перичеллюлярный отек. Выявленные на ультраструктурном уровне признаки повреждения энергетического аппарата клетки (гиперплазия и деструкция митохондрий) вероятнее всего не имеют специфичности при ИБС, хотя и связаны с основным заболеванием. Также значимым представляется установление признаков повреждения щелевых контактов вставочных дисков, что может представлять собой один из факторов для развития нарушений проводимости у больных ИБС. На рис. 4 представлен гистологический препарат ткани САУ

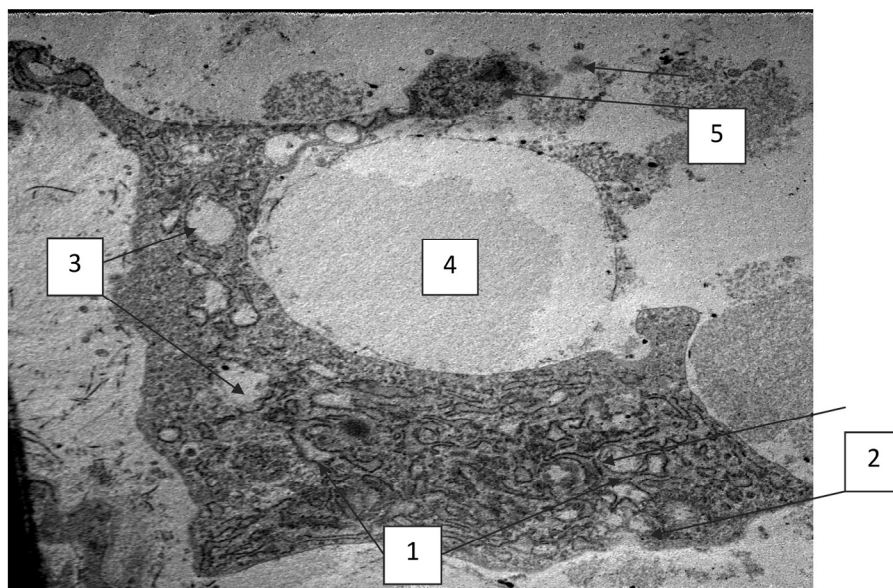


Рис. 2. Электронно-микроскопическое изображение ультраструктур пейсмекера синусового узла погибшего больного ИБС с автономной кардионейропатией. Ультратонкий срез, контрастированный уранилацетатом и цитратом свинца (увеличение 1984<sup>x</sup>). Набухание и разрушение митохондрий (1), депозиты кальция в митохондриях (2). Липидные капли на месте разрушенных митохондрий – жировая дистрофия (3), в том числе «гигантская капля» (4), липофусцин (5)

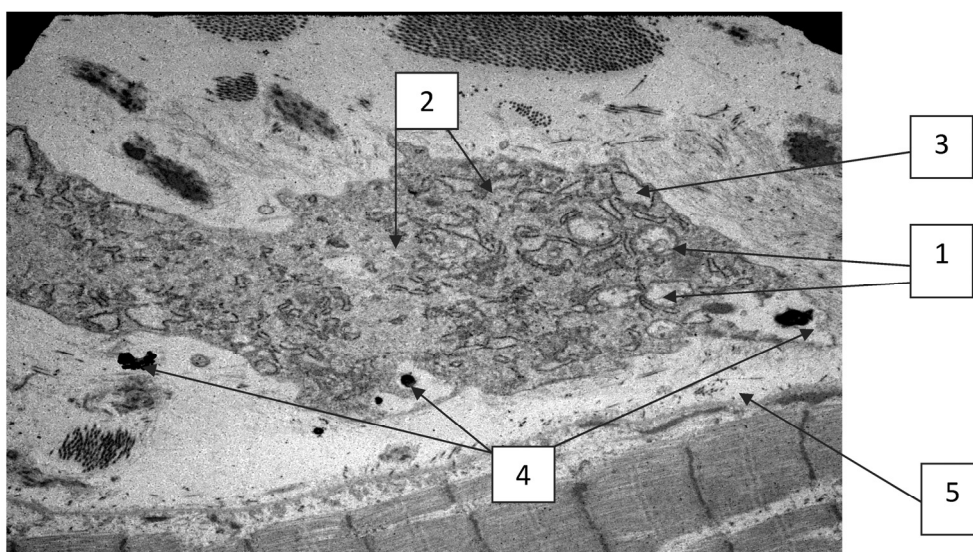


Рис. 3. Электронно-микроскопическое изображение ультраструктур пейсмекера синусового узла погибшего больного ИБС с автономной кардионейропатией. Ультратонкий срез, контрастированный уранилацетатом и цитратом свинца (увеличение 1984<sup>x</sup>). Набухание и разрушение митохондрий (1), депозиты кальция в митохондриях (2). Липидные капли на месте разрушенных митохондрий – жировая дистрофия (3), липофусцин (4), интерстициальный фиброз (5)

погибшего больного ИБС с явлениями АКНП. Отмечается гипертрофия клеточных элементов, плазморексиз, кариопикноз и вакуолизация клеточных ядер, разрастание колагеновых волокон.

#### Выводы

1. У пациентов с ИБС при развитии автономной кардионейропатии отмечалась выраженная дисрегуляция САУ, появляющаяся в резком снижении общей вариабельности сердечного ритма за счет уменьшения всех вегетативных волн, значи-

тельном преобладании гуморально-метаболического влияния (VLF %) при снижении парасимпатического (HF %).

2. Отмечались незначительные изменения на изосорбида динитрат у больных с автономной кардионейропатией, что свидетельствует о выраженных изменениях в синоатриальном узле, переставшем адекватно реагировать на стимулы.

3. Выявленные при светооптическом и электронно-микроскопическом исследовании проводящей

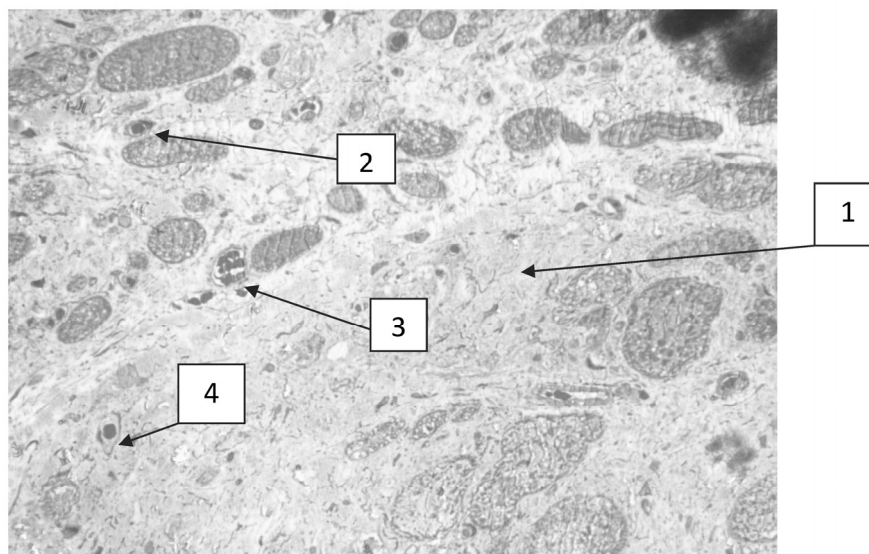


Рис. 4. На гистологическом препарате ткани синусового узла погибшего больного ИБС с явлениями автономной кардионейропатии, интерстициальная ткань в области синусового узла с умеренным диффузным отеком (1). Гипертрофия клеток переходного типа. Плазмореяксис (2), кариопикноз (3), вакуолизация клеточных ядер (4) (увеличение 400<sup>x</sup>). Окраска гематоксилином и эозином

системы сердца изменения не имели выраженной специфичности, однако могли являться субстратом для нарушения функции синоатриального узла, как водителя ритма первого порядка и формирования автономной кардионейропатии. Для выяснения механизмов дистрофических изменений в пейсмекерах с учетом особенностей при различных вариантах наступления смерти требуется более детальное исследование. В частности, особое внимание следует уделить изучению метаболизма кардиомиоцитов, в том числе ферментов цикла Кребса, ультраструктурному изучению межклеточных контактов.

### Литература

1. *Вариабельность сердечного ритма: стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования* / Рабочая группа Европейского кардиологического общества и Североамериканского общества стимуляции и электрофизиологии. – СПб.: АОЗТ «Ин-т кардиол. техники», 2001. – 64 с.

2. *Медведев, Ю.В. Гипоксия и свободные радикалы в развитии патологических состояний организма* / Ю.В. Медведев, А.Д. Толстой. – М.: ООО «Терра-Календер и Промоушн», 2000. – 232 с.

3. *Миронова, Т.Ф. Вариабельность сердечного ритма при ишемической болезни сердца* / Т.Ф. Миронова, В.А. Миронов. – Челябинск: Рекпол, 2006. – 136 с.

4. *Autonomic neuropathy, QT interval lengthening, and unexpected deaths in male diabetic patients* / D.J. Ewing, O. Boland, J.M.M. Neilson et al. // *Diabetologia*. – 1991. – Vol. 34. – P. 182–185.

5. *Mironova, T. Clinical Analysis of Heart Rate Variability* / T. Mironova, V. Mironov. – Chelyabinsk, 2000. – 208 p.

Поступила в редакцию 10 октября 2012 г.