

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 маркёром высокого риска летального исхода. Сейчас следует сказать, что эмпирические данные свидетельствуют, что АКНП – это синдром вторичный полиэтиологичный [5]. Он является маркёром 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 – σ_{RR} , σ_1 , σ_m , σ_s . В частотном анализе определялось соотношение σ_1 %, σ_m %, σ_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****
σ_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****
σ_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****
σ_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*
ΔRR , %	–	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; σ_l – амплитуда очень низкочастотных гуморально-метаболических волн СР и их доля в общем волновом спектре ВСП – VLF %; σ_m – амплитуда низкочастотных симпатических волн СР и их доля в общем волновом спектре ВСП – LF %; σ_s – амплитуда высокочастотных парасимпатических волн СР и их доля в общем волновом спектре ВСП – HF %; ΔRR , % – 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 (σ_l) в 3 раза, симпатических (σ_m) – в 6 раз и парасимпатических (σ_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 (ΔRR , %) 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 нитроvasодилатора 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

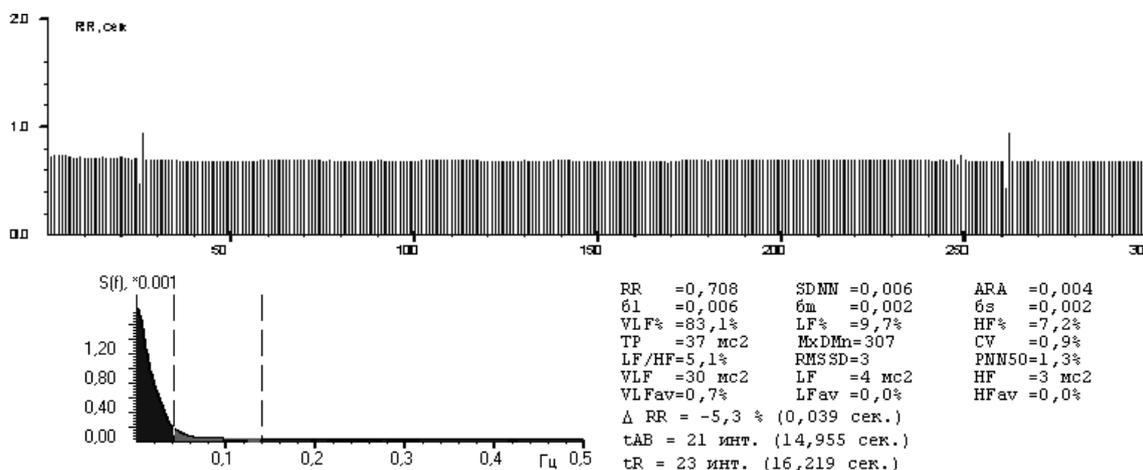


Рис. 1. Ритмокардиограмма больного М., 53 лет с ИБС с признаками автономной кардионейропатии

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

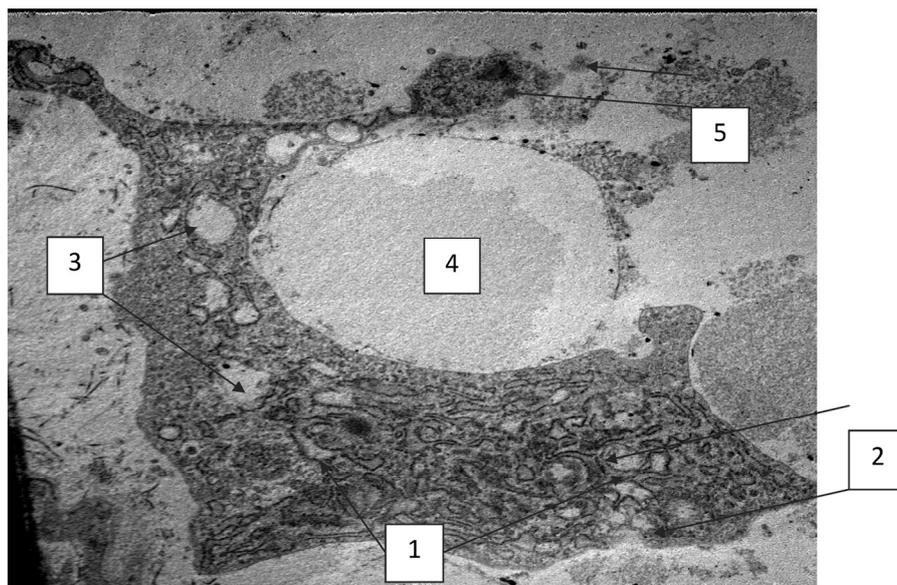


Рис. 2. Электронно-микроскопическое изображение ультраструктур пейсмекера синусового узла погибшего больного ИБС с автономной кардионейропатией. Ультратонкий срез, контрастированный уранилацетатом и цитратом свинца (увеличение 1984^x). Набухание и разрушение митохондрий (1), депозиты кальция в митохондриях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

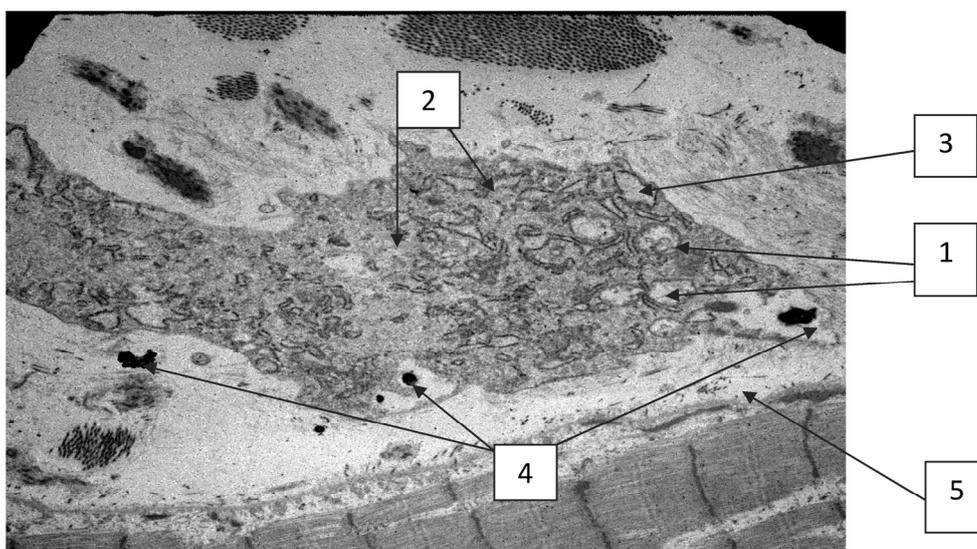


Рис. 3. Электронно-микроскопическое изображение ультраструктур пейсмекера синусового узла погибшего больного ИБС с автономной кардионейропатией. Ультратонкий срез, контрастированный уранилацетатом и цитратом свинца (увеличение 1984^x). Набухание и разрушение митохондрий (1), депозиты кальция в митохондриях (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, перестающем адекватно реагировать на стимулы.

3. Выявленные при светооптическом и электронно-микроскопическом исследовании проводящей

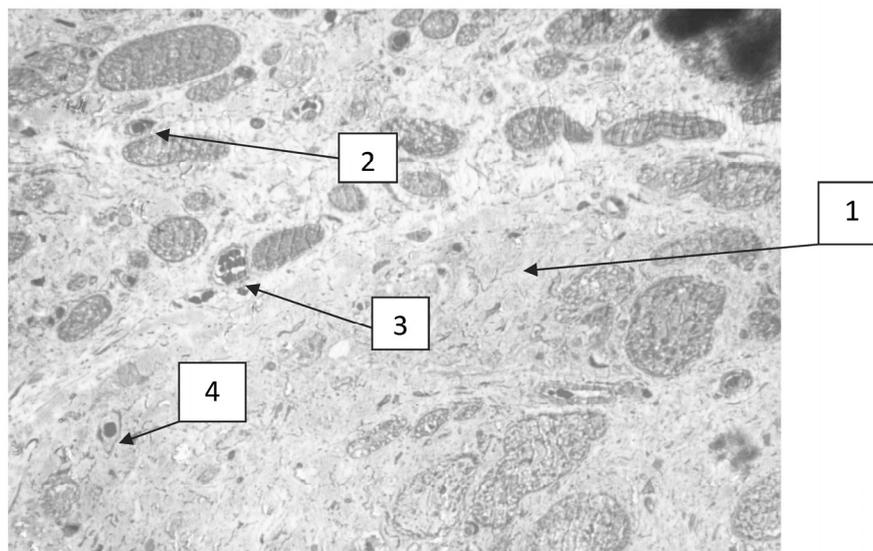


Рис. 4. На гистологическом препарате ткани синусового узла погибшего больного ИБС с явлениями автономной кардионейропатии, интерстициальная ткань в области синусового узла с умеренным диффузным отеком (1). Гипертрофия клеток переходного типа. Плазмореяксис (2), кариопикноз (3), вакуолизация клеточных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