

- prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) investigators. *Lancet*. 1998; 351: 478—84.
3. Lechat P., Hulot J.S., Escolano S. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II trial. *Circulation*. 2001; 103: 1428—33.
 4. Schwartz P.J., Vanoli E., Stramba-Badiale M., De Ferrari G.M., Billman G.E., Foreman R.D. Autonomic mechanisms and sudden death. New insights from analysis of baroreceptor reflexes in conscious dogs with and without a myocardial infarction. *Circulation*. 1988; 78: 969—79.
 5. Vanoli E., De Ferrari G.M., Stramba-Badiale M., Hull S.S., Foreman R.D., Schwartz P.J. Vagal stimulation and prevention of sudden death in conscious dogs with a healed myocardial infarction. *Circ. Res.* 1991; 68: 1471—81.
 6. De Ferrari G.M., Vanoli E., Stramba-Badiale M., Hull S.S., Foreman R.D., Schwartz P.J. Vagal reflexes and survival during acute myocardial ischemia in conscious dogs with a healed myocardial infarction. *Am. J. Physiol.* 1991; 261: H63—69.
 7. De Ferrari G.M., Vanoli E., Schwartz P.J. Cardiac vagal activity, myocardial ischemia and sudden death. In: Zipes DP, Jalife J. Cardiac electrophysiology. From cell to bedside. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co.; 1995: 422—34.
 8. Li M., Zheng C., Sato T., Kawada T., Sugimachi N., Sunagawa K. Vagal nerve stimulation markedly improves long-term survival after chronic heart failure in rats. *Circulation*. 2004; 109: 120—4.
 9. Zamotrinsky A.V., Kondratiev B., de Jong J.W. Vagal neustimulation in patients with coronary artery disease. *Autonom. Neurosci.: Basic and Clin.* 2001; 88: 109—16.
 10. Solomon S.D., Anavekar N., Skali H. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation*. 2005; 112: 3738—44.
 11. Uriel N., Torre-Amione G., Milo O., Kaluski E., Perchenet L., Blatt A. et al. Echocardiographic ejection fraction in patients with acute heart failure: correlations with hemodynamic, clinical, and neurohormonal measures and short-term outcome. *Eur. J. Heart Fail.* 2005; 7(5): 815—9.
 12. Sutherland G.R., Hatle L., Claus P., D'hooge J., Bijnens B.H. Doppler tissue imaging. BSWK, Belgium; 2006.
 13. Geyer H., Caracciolo G., Abe H., Wilansky S., Carerj S., Gentile F. et al. Assessment of myocardial mechanics using Speckle Tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2010; 23: 351—69.
 14. Reisner S.A., Lysyansky P., Agmon Y., Mutlak D., Lessick J., Friedman Z. Global longitudinal Strain: a novel index of left ventricular systolic function. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2004; 17: 630—3.
 15. Павлюкова Е.Н., Трубина Е.В., Карпов Р.С. Деформация левого желудочка у больных с ишемической и дилатационной кардиомиопатией по данным ультразвуковой технологии «след пятна». *Сибирский медицинский журнал*. 2012; 27 (3): 38—45.
 16. Песиков Я.С., Рыбалко С.Я. Атлас клинической аурикулотерапии. М.: Медицина; 1990: 12—3.
 17. Синельников Р.Д. Атлас анатомии человека. М.: Медицина; 1974; т. 3.
 18. Klein H.U., Ferrari G.M. Vagus nerve stimulation: A new approach to reduce heart failure. *Cardiol. J.* 2010; 17(6): 638—44.
 19. Schwartz P.J. Vagal stimulation for heart diseases: from animals to men. An example of translational cardiology. *Circ. J.* 2011; 75: 20—7.
 20. De Ferrari G.M., Crijns H.J.G.M., Borggrefe M., Milasinovic G., Smid J., Zabel M. et al. Chronic vagus nerve stimulation: a new and promising therapeutic approach for chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 847—55.
 21. Sabbah H.N., Imai M., Zaretsky A. Therapy with vagus nerve electrical stimulation combined with beta-blockade improves left ventricular systolic function in dogs with heart failure beyond that seen with beta-blockade alone. *Eur. J. Heart Fail.* 2007; 6(Suppl.): 114, abstr. 509.
 22. Sabbah H.N., Ihsar I., Zaretsky A., Rastogi S., Wang M., Gupta R.C. Vagus nerve stimulation in experimental heart failure. *Heart Fail. Rev.* 2011; 16: 171—8.
 23. Brown J., Jenkins C., Marwick T.H. Use of myocardial strain to assess global left ventricular function: a comparison with cardiac magnetic resonance and 3-dimensional echocardiography. *Am. Heart J.* 2009; 157: 102.e1—5.
 24. Павлюкова Е.Н., Карпов Р.С. Деформация, ротация и поворот по оси левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца с тяжелой левожелудочковой дисфункцией. *Терапевтический архив*. 2012; 9: 11—6.
 25. Zamotrinsky A., Afanasiev S., Karpov R.S., Cherniavsky A. Effects of electrostimulation of the vagus afferent endings in patients with coronary artery disease. *Coronary Artery Dis.* 1997; 8 (8/9): 551—7.

Поступила 13.12.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013
УДК 615.224.03:616.12-009.72].015.4

ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ ВЕГЕТАТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ОРГАНИЧЕСКИХ НИТРАТОВ У БОЛЬНЫХ С НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

Э.А. Сафронова, Т.Ф. Миронова, И.М. Шадрина

ГБОУ ВПО Челябинская государственная медицинская академия Минздрава России, 454092 Челябинск, ул. Воровского, 64, Россия

В парной фармакологической пробе с применением ритмокардиографии высокого разрешения для анализа вариабельности сердечного ритма, связанного с периферической вегетативной регуляцией синоатриального узла сердца, изучали эффекты органических нитратов — нитроглицерина и изосорбида мононитрата у 41 больного с нестабильной стенокардией в разовой дозе. Ритмокардиограммы регистрировали до и после сублингвального приема нитратов утром до приема лекарств. Получены результаты, свидетельствующие об отрицательных эффектах нитратов на периферическую вегетативную регуляцию пейсмекерной активности синоатриального узла сердца.

Ключевые слова: органические нитраты; ритмокардиография; периферическая вегетативная регуляция; синоатриальный узел.

AUTONOMOUS PHARMACODYNAMICS OF ORGANIC NITRATES IN PATIENTS WITH UNSTABLE ANGINA

E.A. Safronova, T.F. Mironova, I.M. Shadrina

Chelyabinsk State Medical Academy

The pharmacological test with the use of high-resolution rhythmocardiography for the analysis of cardiac rhythm variability associated with peripheral vegetative regulation of the synoatrial node was applied to study effects of a single dose of organic nitrates (nitroglycerin and mononitrate isosorbide) in 41 patients with unstable angina. Rhythmocardiograms were obtained before and after a morning sublingual dose of nitrates preceding intake of basal drugs. The results suggest negative action of nitrates on peripheral vegetative regulation of pacemaker activity of the synoatrial node.

Key words: organic nitrates; rhythmocardiography; peripheral vegetative regulation; synoatrial node.

Сохраняющийся приоритет ишемической болезни сердца (ИБС) как причины летальных исходов и инвалидизации населения, а также относительная эффективность широкомасштабных кооперативных программ в лечении и профилактике ИБС — EACPR, SUPRIM, RAMIT, STREAM, CZECH и др. [3—5] — являются основанием для поиска новых подходов к лечению атеросклеротического поражения венечных сосудов и, возможно, новой оценки свойств давно утвердившихся и все еще применяющихся в кардиологии лекарственных средств (ЛС). В этом отношении заслуживает внимания диссоциация между широкой распространенностью в России и длительной историей применения в клинической практике антиангинальных органических нитратов (ОН), с одной стороны, и недостаточной изученностью их воздействия на периферическую вегетативную регуляцию сердца — с другой.

Совершенно очевиден периферический сосудистый адрес направленности ОН при купировании приступов стенокардии, хотя и не исключительно. В патогенезе ишемических эпизодов участвует вегетативная регуляция сосудистого тонуса через адренергическое (в мелких сосудах) влияние на их гладкомышечные клетки. Сужение сосуда над атеросклеротической бляшкой при физической и/или эмоциональной нагрузке доводит окклюзию венечных сосудов до критических величин с соответствующими клиническими признаками приступа. Это происходит отчасти из-за активности эндотелина-1, отчасти из-за эндотелиальной дисфункции внутренней выстилки сосудов. Затем начинается тромбообразование с клинической манифестацией, которая соотносится с нестабильной стенокардией (НС). Подача с нитратами оксида азота способна ненадолго прервать приступ, однако есть некоторые уже доказанные особенности этой группы ЛС, вызывающие сомнения в их пользе.

В стрессорной ситуации дилатирующего действия ОН на венечные артерии облигатно участвует автономная регуляция тонуса периферических сосудов. В соматических органах и системах это единственная регуляция, обеспечивающая быстрое и адекватное изменение функций сердечно-сосудистой системы, преобладающая над гуморально-метаболической средой, которая влияет на ионные токи при формировании медленных потенциалов в синусном узле (СУ); α_1 -, α_2 -, β_1 , β_2 -интерорецепция на пре- и постсинаптическом уровне при поддержании оптимальной перфузии тканей сердца является конечным регуляторным процессом. Реализуется он через медиацию из симпатических и парасимпатических терминалей и варикозных расширений. Есть основания предполагать ассоциированность автономной регуляции пейсмекерной активности СУ и тонуса коронарных сосудов, в том числе коллатеральных, в связи с реперкусивными свойствами вегетативной нервной системы и особенностями интрамуральных рецепторов и медиаторов (их более 20!) в сердце [1, 2, 6]. Вместе с анализом волновой структуры вариабельности сердечного ритма (ВСР) появилась возможность клинико-инструментальной оценки периферической регуляции пейсмекера СУ 1-го порядка и опосредованно — воздействия ЛС на тонус венечных сосудов, особенно при высоком разрешении регистрации (1000 Гц, т. е. 1000 опросов в 1 с) и хранения в памяти компьютера продолжительности межсистолических интервалов с той же точностью, а также, разумеется, при корректном компьютерном программном обеспечении и анализе ВСР.

Целью исследования явились дифференцированное изучение влияния ОН на периферическую вегетативную регуляцию пейсмекерной активности СУ у больных с НС, а также научное обоснование применения ритмокардиографии для изучения периферического вегетативного действия ЛС.

Материалы и методы

Обследован 41 пациент с НС (мужчины в возрасте $55,2 \pm 6,97$ года). Контрольную группу составили 42 здоровых мужчины сопоставимого возраста без сердечно-сосудистой патологии. Помимо стандартных методов кардиологического обследования (электрокардиография с велоэргометрией, доплерэхокардиография, холтеровское мониторирование, суточное мониторирование артериального давления — АД, чреспищеводная электростимуляция с ишемическим тестом по показаниям) в обеих группах проводили ритмокардиографию высокого разрешения (дискретизация электрокардиографии 0,001 с) на диагностическом комплексе КАП-РК-01-Микор (Регистрационное удостоверение Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения № ФС 002262005/2447.06) с временным статистическим и спектральным анализом ВСР. В основной группе регистрацию проводили дважды в парном фармакологическом тесте до, и через 5 мин после сублингвального приема 0,0005 г нитроглицерина и до и через 1 ч после такого же приема 20 мг изосорбида мононитрата. Исследование проводили в первые сутки утром до приема лекарственной терапии в соответствии с периодом полувыведения ЛС. Применяли нитроглицерин в таблетках по 0,5 мг и изосорбида мононитрат в таблетках по 20 мг.

Характеристика ОН, используемых в исследовании:

- нитроглицерин короткого действия (30 мин); используется сублингвально, начало действия — через 1—3 мин, выводится почками в виде неактивных метаболитов;
- изосорбида мононитрат (доза 20 мг); продолжительность действия 8—10 ч, начало действия через 60 мин, метаболизируются в печени с образованием неактивных метаболитов, выводится почками в виде неактивных метаболитов.

Ритмокардиограммы (РКГ) записывали в покое (Ph), в пробах Вальсальвы—Бюркера (Vm), Ашнера (pA), активной ортостатической (Aop). Осуществляли компьютерный анализ стационарной постстимульной части проб, которая является комплексом стимуляционных и восстановительных автономных изменений ВСР. В статистическом временном анализе на РКГ определяли следующие показатели: RR — средняя величина межсистолических интервалов, SDNN — средняя стандартной дисперсии интервалов, средние квадратические отклонения гуморально-метаболических (σ), симпатических (σ_m) и парасимпатических (σ_s) волн ВСР. Для оценки соотношения регулирующих факторов с учетом акцентированного антагонизма в СУ определяли спектральные доли гуморально-метаболического (VLF%), симпатического (LF%) и парасимпатического (HF%) влияния.

Статистическую обработку материала проводили с помощью программы STAT PLUS (2009). Выполнена проверка на нормальность распределения по критериям Колмогорова—Смирнова, Лиллифорса, Шапиро—Уилка, асимметрии Д'Агостино. Вычисляли параметрический *t*-критерий методом парного двухвыборочного *t*-теста с разными дисперсиями (гетероскедастического) для независимых выборок при сравнении групп, а также *z*-критерий для зависимых выборок большого объема.

Результаты и обсуждение

В анамнезе у всех пациентов был инфаркт миокарда (ИМ), из них у 7 (17%) повторный, у 8 (19,5%) больных выполнено аортокоронарное шунтирование.

НС класса 2в по Браунвальду выявлена у 22 (53,66%) больных, класса 1в — у 8 (19,51%), 3в — у остальных. В анамнезе у 26 (63,41%) обследованных был острый ИМ, из них у 7 (17,07%) повторный. Аортокоронарное шунтирование произведено в 8 (19,51%) случаях.

Таблица 1. Показатели временно́го статистического анализа ВСР в контрольной группе (верхняя строка; n = 42) и у больных ИС до (средняя строка; n = 41) и после (нижняя строка; n = 41) приема нитроглицерина (M ± m)

Показатель ВСР, с	Ph	Vm	pA	Aop
RR — средняя величина межсистолических интервалов, с	0,987 ± 0,162 1,002 ± 0,129 0,894 ± 0,081	0,950 ± 0,139 0,990 ± 0,121 0,911 ± 0,104	1,002 ± 0,138 0,922 ± 0,089 0,902 ± 0,101	0,737 ± 0,119 0,809 ± 0,111 0,754 ± 0,097
z	0,5	7,0	4,0	3,6
t	4,466***	3,482**	0,929	6,374****
SDNN — стандартная дисперсия всех волн ВСР, с	0,058±0,018 0,020 ± 0,007 0,033 ± 0,01	0,058±0,019 0,019 ± 0,008 0,021 ± 0,009	0,054 ± 0,019 0,020 ± 0,008 0,026 ± 0,009	0,038 ± 0,013 0,019 ± 0,009 0,021 ± 0,009
z	19,2	19,5	17,1	5,2
t	3,492**	0,655	2,957**	1,512
σ _i — среднеквадратическое отклонение гуморальных волн ВСР, с	0,028 ± 0,010 0,021 ± 0,006 0,037 ± 0,017	0,027 ± 0,013 0,023 ± 0,011 0,025 ± 0,011	0,028 ± 0,011 0,016 ± 0,008 0,023 ± 0,01	0,023 ± 0,009 0,018 ± 0,007 0,017 ± 0,008
z	13,75	1,5	6,25	3,3
t	4,856***	0,669	2,944*	0,749
σ _m — среднеквадратическое отклонение симпатических волн ВСР, с	0,025 ± 0,010 0,012 ± 0,004 0,015 ± 0,006	0,026 ± 0,009 0,014 ± 0,006 0,017 ± 0,006	0,025 ± 0,008 0,013 ± 0,006 0,015 ± 0,006	0,024 ± 0,001 0,013 ± 0,005 0,014 ± 0,007
z	10,1	12,0	12,0	15,7
t	2,961**	2,308*	1,538	1,048
σ _s — среднеквадратическое отклонение парасимпатических волн ВСР, с	0,042 ± 0,016 0,013 ± 0,006 0,008 ± 0,004	0,041 ± 0,017 0,012 ± 0,006 0,007 ± 0,003	0,036 ± 0,017 0,010 ± 0,005 0,007 ± 0,003	0,035 ± 0,007 0,009 ± 0,004 0,006 ± 0,003
z	14,5	14,5	13,1	16,2
t	4,545***	5,07****	6,01****	3,846**

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3: * — p < 0,05; ** — p < 0,01; *** — p < 0,001; **** — p < 0,0001.

z — критерий сравнения показателей в контрольной группе и у больных до приема нитроглицерина, t — критерий сравнения показателей у больных до и после приема нитроглицерина.

Жирным шрифтом выделены критерии, достоверно отвергающие гипотезу равенства сравниваемых величин с учетом коэффициентов асимметрии, вариации и эксцесса.

В последующей фармакотерапии у 34 (83%) больных применяли β-блокаторы метапролол или бисопролол в индивидуально подобранных дозах, у 26 (63%) — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, у всех больных — антиагреганты (аспирин) и антикоагулянты (гепарин), для купирования ангинозных приступов — нитроглицерин сублингвально и внутривенно.

При сравнении ВСР в группах больных до приема нитроглицерина и у здоровых лиц в контрольной группе (табл. 1 и 2; строки 1 и 2) у больных выявлены достоверно (см. значения критерия z) отличающиеся от таковых у здоровых лиц, характерные для ИБС ритмокардиографические симптомы [2, 6]: уменьшение ВСР — показатели волновой структуры ритма (SDNN) снизились более чем в 2 раза во всех позициях, кроме Aop, пре-

имущественно за счет снижения симпто-парасимпатических показателей. Гуморально-метаболический индекс(σ_i) снизился умеренно, но достоверно — почти на 30% по сравнению с контролем. Средние значения показателя симпатического воздействия на пейсмекеры в СУ (σ_m) уменьшились почти в 2 раза на всех постстимульных РКГ всех проб. Наибольшее снижение было зарегистрировано в отношении парасимпатического показателя (σ_s), который снизился более чем в 3 раза. По данным Н. Warner (1962), впервые измерившего скорость прохождения импульсов по вагусным и симпатическим волокнам, скорость передачи импульса по парасимпатическим нервам была в 900 раз выше, чем по симпатическим. В определенной мере сохраненная способность пейсмекерных клеток также быстро отвечать

Таблица 2. Спектральные показатели ВРС в контрольной группе (верхняя строка; n = 42) и у больных ИС до (средняя строка; n = 41) и после (нижняя строка; n = 41) приема нитроглицерина (M ± m)

Показатель ВРС	Ph	Vm	pA	Aop
VLF% — доля очень низкочастотных гуморально-метаболических волн ВРС	25,95 ± 10,296 58,874 ± 15,943 80,225 ± 8,958	23,903 ± 12,98 58,013 ± 11,079 62,8 ± 12,26	28,155 ± 9,6 48,563 ± 11,961 58,725 ± 12,92	40,57 ± 17,27 58,86 ± 23,671 53,92 ± 21,373
z	11,15	12,96	7,73	4,01
t	7,152****	2,003*	3,774**	1,434
LF% — доля низкочастотных симпатических волн ВРС	21,70 ± 10,42 21,238 ± 8,442 15,538 ± 6,125	23,88 ± 11,6 25,563 ± 11,448 32,338 ± 12,445	25,45 ± 12,00 34,213 ± 10,35 34,525 ± 8,811	42,67 ± 18,14 35,43 ± 12,47 40,3 ± 11,657
z	0,22	0,66	3,59	1,54
t	3,401**	3,193**	0,087	2,001*
HF% — доля высокочастотных парасимпатических волн ВРС	52,29 ± 17,00 19,88 ± 7,25 4,225 ± 2,066	52,21 ± 17,87 16,45 ± 7,426 4,875 ± 1,495	46,39 ± 15,14 17,238 ± 8,71 6,75 ± 3,715	16,76 ± 8,52 5,72 ± 2,798 5,794 ± 6,523
z	11,5	12,1	10,79	8,05
t	10,553****	7,173****	8,364****	0,917

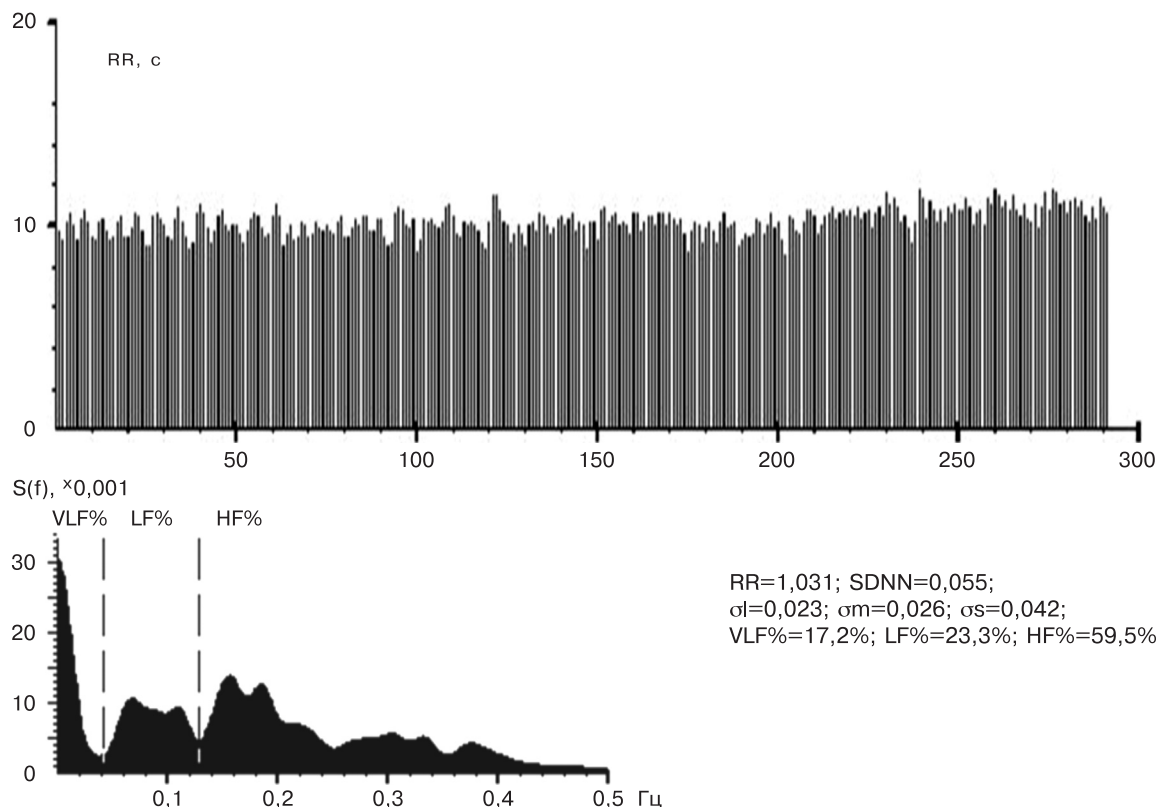


Рис. 1. РКГ и спектрограмма у здорового лица. Хорошо выражена трехкомпонентная волновая структура ВСП, в которой преобладают парасимпатические единичные удлинения интервалов RR (s-волны короткого периода). На спектрограмме наибольшая спектральная площадь — в высокочастотном диапазоне (HF%), соответствующем парасимпатическому влиянию.

на импульсы, поступающие по вагусным нервам, является показателем сохранности не только трехкомпонентной нормальной регуляции, но и Р-клеток центральной зоны СУ [2], а столь значительное снижение показателя относительно нормы σ_s — признаком глубины ишемического процесса.

Спектральное соотношение регулирующих факторов в СУ показало выраженное отклонение ВСП от нормальных показателей. В 2—3 раза уменьшилась степень влияния высокочастотной части спектра (HF%), ответственной за парасимпатическую регуляцию пейсмекерной активности в СУ. Гуморально-метаболическое влияние (VLF%) соответственно увеличилось.

Такой переход регуляции в СУ на медленный гуморальный уровень (преобладающий у простейших организмов) является показателем давно существующего ишемического процесса и тяжести ИБС. Спектральный индекс (LF%) у больных исходно продемонстрировал умеренное снижение энергетического вклада симпатических колебаний в общий тотальный спектр ВСП, что обусловлено различиями показателей спектрального и статистического видов анализа. Иными словами, симпатические волны имели низкую амплитуду, что показал статистический анализ, но их количество было уменьшено неадекватно амплитуде.

Давность ухудшения самочувствия в виде учащения пароксизмов, увеличения продолжительности и интенсивности жгучей и давящей загрудинной боли имела большой разброс — от 2 сут до 3 нед. Клиническая картина приступов у всех пациентов была типичной. По данным ЭКГ, у 19 (45,2%) пациентов была депрессия сегмента ST, у 10 (23,8%) — элевация сегмента ST, у 13 (30,9%) пациентов изменений на ЭКГ не выявлено, но отмечено учащение клинически типичных ангинальных пароксизмов. На исходной РКГ были участки стабилизации ВСП с разницей между соседними интервалами $3,55 \pm 1,02$ мс. Суммарная (по всем пробам) про-

должительность эпизодов столь предельно низкой ВСП, которая на компьютерных экранах современной чувствительности и дает визуальную стабилизацию, — от 13,34 до 31,2 мин (в среднем $21,5 \pm 8,53$ мин). Они были зарегистрированы не только в активном ортостазе, но и в других позициях — на постстимульных РКГ в Ph, Vm, pA. У 33 (78,5%) пациентов эти ишемические эпизоды совпадали с указанными смещениями ST, но не в каждом ишемическом эпизоде. Результаты сравнения групп, а также сравнения ВСП до и после приема нитроглицерина представлены в табл. 1 и 2 и на рис. 1 и 2.

После сублингвального приема нитроглицерина у пациентов с НС значения среднего RR (соответственно частота сердечных сокращений увеличилась), компенсаторно уменьшились стойко во всех позициях. Стандартная дисперсия всех волн ВСП (SDNN) достоверно увеличилась в Ph и Aop, но преимущественно за счет увеличения амплитуды гуморально-метаболических колебаний и незначительного увеличения в Ph и Vm симпатических волн ВСП (σ_m). Наиболее же выраженные и достоверные во всех позициях изменения произошли в средних значениях парасимпатической периодики (σ_s). Их среднеквадратичные отклонения после приема нитроглицерина уменьшились с высокой степенью значимости. В спектральном анализе (см. табл. 2) доли влияния регулирующих факторов в СУ перераспределились. Гуморально-метаболический показатель (VLF%) значительно повысился за счет снижения в 3—4 раза относительно исходных (до приема нитроглицерина) показателей влияния на пейсмекеры СУ протективного парасимпатического фактора (HF%). Иными словами, получены результаты холинолитического воздействия нитроглицерина на автономную регуляцию в СУ. Обращали на себя внимание изменившиеся после приема нитроглицерина паттерны реагирования в пробах. Исходно патологически отличающаяся от показателей в контрольной группе, после приема нитроглицерина реакция на стимулы

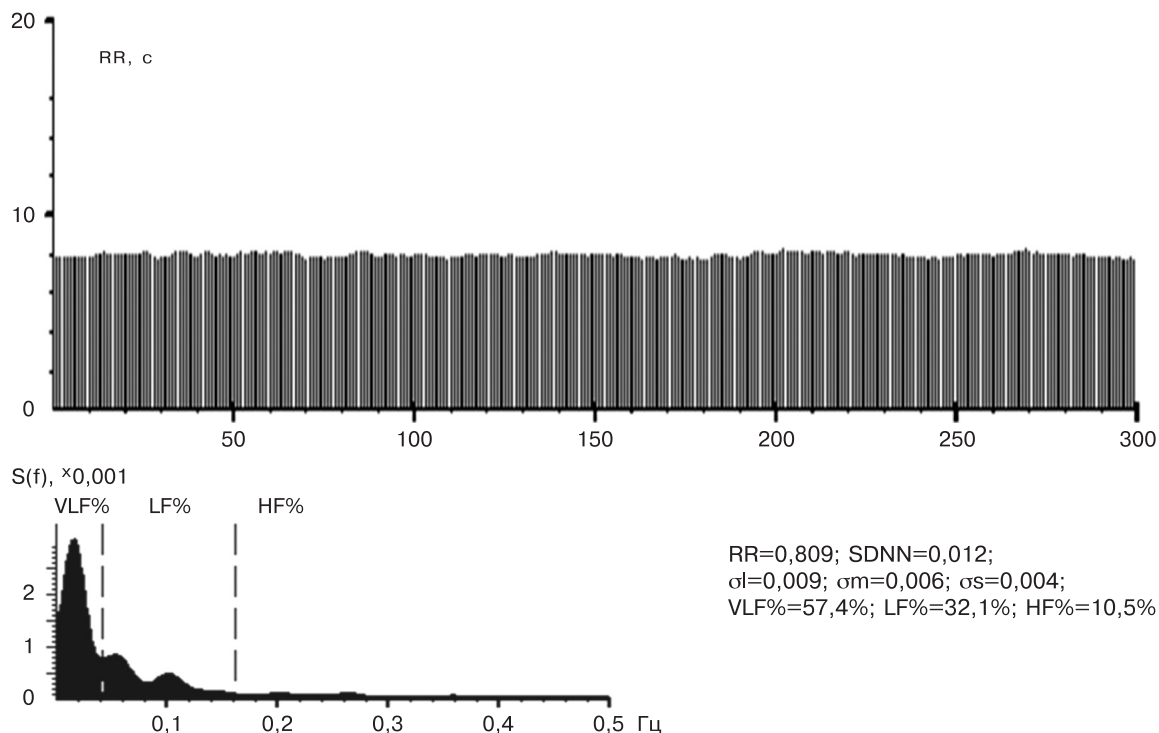


Рис. 2. ПКГ в Ph у больного с ИС 59 лет до приема нитроглицерина. Показатель SDNN снижен за счет уменьшения амплитуды гуморально-метаболических (σ), симпатических (σ_m) и в большей степени парасимпатических (σ_s) волн. Соотношение спектральных мощностей показывает преобладание неэффективной гуморально-метаболической регуляции (VLF%) за счет угнетения протективной парасимпатической регуляции (HF%).

в постстимульных характеристиках стала еще слабее и более патологической. Например, до приема нитроглицерина показатель RR в Vm, pA, Aop снижался, а после фармакологической пробы повышался в Vm, pA. Показатель SDNN до приема нитроглицерина почти не изменялся, а после снижался относительно исходного зна-

чения. Показатель парасимпатической регуляции (σ_s), предельно снизившийся после приема нитроглицерина, почти ни на какие стимулы в пробах не реагировал.

Таким образом, прием разовой дозы нитроглицерина ухудшил регуляцию пейсмекерной функции в СУ, переводя таковую на филогенетически низкий гуморальный

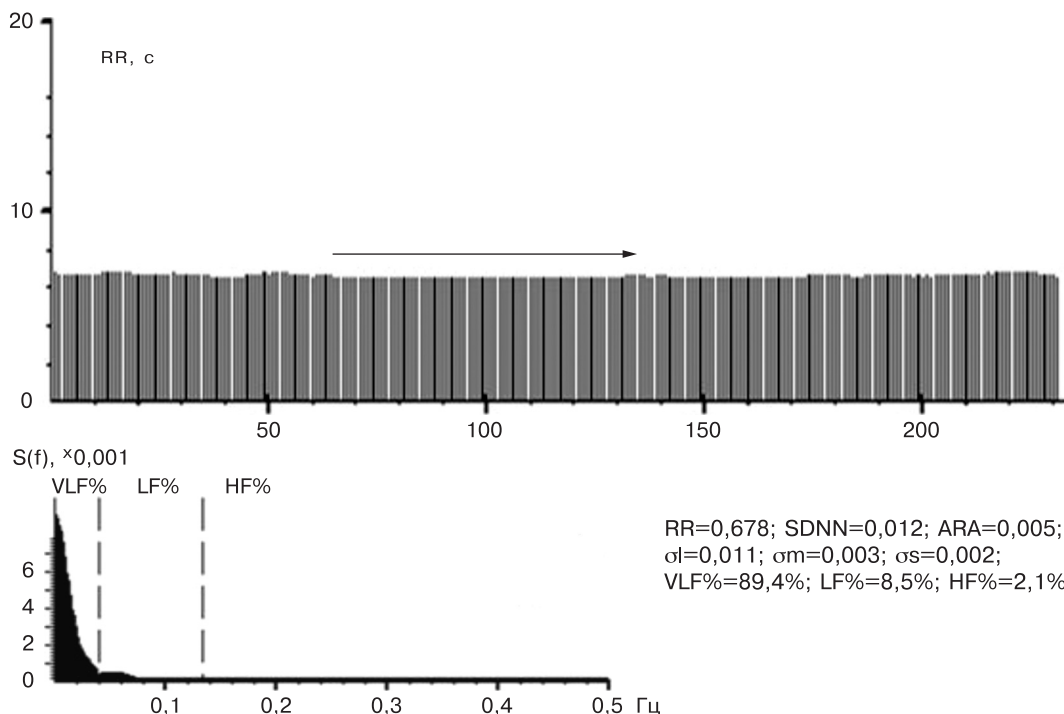


Рис. 3. ПКГ в Ph у того же больного после приема нитроглицерина. Автономная регуляция в СУ ухудшилась. ПКГ почти стабилизирована, значения среднеквадратичных отклонений симпатических и парасимпатических волн ВСП составляет всего лишь 2 и 3 мс, что соответствует автономной кардионевропатии, спектральная доля гуморально-метаболического влияния (VLF%) еще больше возросла, влияние же симпто-парасимпатической регуляции предельно снижено. Горизонтальной стрелкой показан участок предельно выраженного снижения ВСП, соответствующий ишемическому эпизоду. На спектрограмме спектральная плотность HF% и LF% почти отсутствует.

Таблица 3. Показатели ВСР у больных с НС до (верхняя строка; n = 41) и после (нижняя строка; n = 41) приема изосорбида мононитрата (M ± m)

Показатель ВСР	Ph	Vm	pA	Aop
RR — средняя величина межсистолических интервалов, с	0,962±0,206 0,974 ± 0,166 0,687	0,969 ± 0,206 0,982 ± 0,152 0,62	0,916 ± 0,187 0,972 ± 0,172 1,889	0,847 ± 0,137 0,79 ± 0,102 1,994*
SDNN — стандартная дисперсия всех волн ВСР, с	0,013 ± 0,003 0,013 ± 0,006 0,098	0,019 ± 0,007 0,015 ± 0,006 2,61	0,018 ± 0,007 0,014 ± 0,005 2,328*	0,019 ± 0,005 0,015 ± 0,006 2,761*
σ_r — среднеквадратичное отклонение гуморальных волн ВСР, с	0,010 ± 0,004 0,010 ± 0,003 0,226	0,016 ± 0,006 0,011 ± 0,004 2,26*	0,016 ± 0,006 0,010 ± 0,004 3,667**	0,014 ± 0,004 0,010 ± 0,004 3,542**
σ_m — среднеквадратичное отклонение симпатических волн ВСР, с	0,006 ± 0,002 0,006 ± 0,002 0,352	0,008 ± 0,003 0,009 ± 0,003 0,336	0,008 ± 0,003 0,006 ± 0,002 3,571**	0,011 ± 0,004 0,009 ± 0,004 2,112*
σ_s — среднеквадратичное отклонение симпатических волн ВСР, с	0,004 ± 0,002 0,004 ± 0,001 0,294	0,006 ± 0,002 0,005 ± 0,001 2,716*	0,005 ± 0,002 0,005 ± 0,003 0,727	0,004 ± 0,002 0,004 ± 0,001 0,017
VLF% — доля очень низкочастотных гуморально-метаболических волн ВСР, %	60,333 ± 12,123 66,25 ± 16,841 2,545*	55,633 ± 12,727 62,467 ± 12,218 2,05*	52,72 ± 14,62 75,2 ± 8,366 5,085****	52,1 ± 18,57 56,75 ± 18,557 1,191
LF% — доля низкочастотных симпатических волн ВСР, %	26,6 ± 8,958 21,933 ± 8,045 2,5*	33,283 ± 14,595 24,367 ± 9,772 2,526*	33,26 ± 10,076 15,12 ± 6,194 4,85****	37,70 ± 18,079 37,51 ± 13,438 0,036
HF% — доля высокочастотных парасимпатических волн ВСР, %	13,067 ± 5,89 11,817 ± 3,23 0,864	13,18 ± 3,072 11,9 ± 4,18 1,98	14,04 ± 5,045 9,68 ± 4,553 2,523*	10,183 ± 4,392 5,7 ± 2,33 4,699***

уровень, недостаточный, медленный и неадекватный, в отдельных случаях парадоксальный.

После приема разовой дозы изосорбида мононитрата интегральный показатель SDNN снизился почти во всех позициях, что было связано с уменьшением амплитуды гуморальных колебаний ВСР (табл. 3, рис. 3). Симпатические и парасимпатические колебания (σ_m , σ_s) после приема изосорбида мононитрата почти не изменились, исходно достигнув своего предельного снижения в миллисекундах уже до приема препарата. Амплитуда гуморально-метаболических колебаний (σ_r) уменьшилась, но в пробах она имела хотя бы какую-то динамику в отличие от симпато-парасимпатических волн ВСР. Реагирование на стимулы в пробах после приема изосорбида мононитрата формировалось гуморальными волнами. Спектральная мощность разночастотного соотношения после приема препарата изменилась в сторону повышения показателя VLF% за счет снижения и симпатических, и парасимпатических показателей — LF%, HF%. Такая диссоциация между величинами σ_r , σ_m , σ_s , с одной стороны, и их частотными аналогами VLF%, LF% и HF% — с другой, обусловлена различиями статистического и спектрального видов анализа; при этом мощность в 100% тотальном спектре снизилась в диапазонах LF% и HF%. Иными словами, амплитуда колебаний почти не изменилась, но после приема изосорбида мононитрата симпато-парасимпатических колебаний стало меньше, а гуморальных — больше, поэтому основное регулирующее влияние в СУ осуществлялось гуморально-метаболическим фактором, что следует считать ухудшением. В отличие от действия нитроглицерина при приеме изосорбида мононитрата уменьшилось влияние симпатического фактора регуляции в СУ, в чем, вероятно, проявился более выраженный, чем при приеме нитроглицерина, вазодилатирующий эффект препарата почти во всех позициях — Ph, Vm, pA. Спектральная доля парасимпатической регуляции после приема изосорбида мононитрата, однако, тоже уменьшилась.

Полученные данные инструментального исследования, вероятно, можно считать поддержкой ограничения применения ОН при лечении ангинозных приступов, осо-

бенно в случаях их длительного приема. Можно предположить, что описываемая ситуация ухудшения автономной регуляции приближает пациента к формированию сердечной недостаточности. В рекомендациях Европейского общества кардиологов — ЕОК (2011) при НС и остром коронарном синдроме без элевации сегмента ST [3, 4] нитраты описываются как ЛС, обоснованные лишь патофизиологическими соображениями и клиническим опытом. Положительный эффект ОН относится к вазодилатации, которая уменьшает преднагрузку и левожелудочковый конечный диастолический объем, снижая потребность миокарда в кислороде. ОН, однако, расширяют и нормальные, несклерозированные венечные сосуды, увеличивая коллатеральный коронарный кровоток. По мнению экспертов, в отношении полезности ОН не было рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований, подтверждающих их эффективность в снижении риска большинства кардиологических повреждений. Не отмечено защитного эффекта у ОН, принимаемых сублингвально, при хроническом применении ОН внутрь при НС или ИМ. Внутривенно введенные нитраты более эффективны в отношении регресса депрессии сегмента ST, но доза должна быть титрована до появления нежелательных побочных эффектов. Ограничением к продолжительному лечению ОН является феномен толерантности к ним, который появляется как при регламентированной дозе, так и при длительном лечении. Кроме того, возможны риск выраженной вазодилатации и критическое снижение АД при их сочетании с другими ЛС, например (об этом пишется в Task Force) при приеме ОН с ингибиторами фосфодиэстеразы-5.

В рекомендациях ЕОК (2011) для лечения ангинозных приступов ОН предлагаются как кратковременно действующие ЛС, прерывающие ишемический пароксизм. В дальнейшем положительный эффект обуславливается ЛС, действующими на патогенез, — β -адреноблокаторами, уменьшающими потребность миокарда в кислороде, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, купирующими эндотелиальную дисфункцию, и антиагрегантами, противодействующими тромбообразованию.

Результаты исследования показывают, что прием ОН не только неэффективен в силу кратковременности действия и феномена привыкания, но и, угнетая протективную парасимпатическую регуляцию, они оказывают неблагоприятное действие, влияя на снижение трофической функции периферической вегетативной нервной системы, ускоряя сердечную недостаточность и некроз при ИМ. Это и есть цена лечения нитратами в биологическом выражении. В рекомендациях ЕОК (2012) нитратам уделено совсем небольшое место. Использование ОН при стенокардии с подъемом сегмента *ST* не выявило их лечебной ценности, и они не рекомендованы для лечения. Внутривенное введение ОН может быть полезным лишь в острой фазе у больных с артериальной гипертензией или сердечной недостаточностью при условиях, что у больных нет артериальной гипотонии, правожелудочкового ИМ, что в течение последних 48 ч они не принимали фосфодиэстеразу-5.

Сведения об авторах:

ГБОУ ВПО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России
Кафедра профессиональных болезней и клинической фармакологии
Сафронова Элеонора Аркадьевна — канд. мед. наук, доц. кафедры; e-mail: safronova68@rambler.ru
Миронова Татьяна Феофановна — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой.
Шадрин Ирина Михайловна — канд. мед. наук, ассистент кафедры.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Антюфьев В.Ф., Миронова Т.Ф., Мионов В.А.** Дисфункция синусноатриального узла сердца. Челябинск: Рекпол; 2009.
2. **Миронова Т.Ф., Мионов В.А.** Вариабельность сердечного ритма при ишемической болезни сердца. 2-е изд. Челябинск; 2008.
3. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) /Task Force Members: C.W. Hamm, J. P. Bassand, S. Agewall et al. //European Heart Journal (2011) 32, 2999—3054 doi:10.1093/eurheartj/ehr236: 3012—26.
4. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). Authors/Task Force Members: Steg P., James S., Atar D., Badano L. et al. European Heart Journal (2012) 33, 1093/eurheartj/ehs215: 2595—2600.
5. **Kushner F., Hand M., Smith S.** et al. Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update)/A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. // Journal of the American College of Cardiology Vol. 54, No. 23, 2009© 2009 by the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association, Inc. ISSN 0735-1097/09/Published by Elsevier Inc. 10.1016/2009.10.015:P2207—2227.
6. **Mironova T., Mironov V.** Clinical analysis of heart rate variability. Ed. Zauralie; 2000.

Поступила 27.11.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.24+616.61]-02:616.16-031.14]-091.8-08

АНСА-АССОЦИИРОВАННЫЕ ВАСКУЛИТЫ С ПОРАЖЕНИЕМ ЛЕГКИХ И ПОЧЕК: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ИСХОДЫ

Е.В. Захарова, В.Н. Яковлев, О.В. Виноградова, Ж.В. Шейх, Н.В. Жидкова, В.Г. Алексеев

ГБУЗ Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения Москвы, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 5, Россия

До 80% всех случаев легочно-почечного синдрома приходится на долю системных васкулитов, ассоциированных с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНСА), причем при «естественном» течении заболевания большая часть пациентов умирает в течение первого года болезни, тогда как адекватная иммуносупрессивная терапия обеспечивает 5-летнюю выживаемость 65—75% больных. Мы изучили клинико-лабораторные и морфологические данные 34 пациентов с АНСА-ассоциированными васкулитами с преимущественным поражением легких и почек, лечившихся и наблюдавшихся в отделении нефрологии ГКБ им. С.П. Боткина в 1994—2012 гг. Из них 16 больных страдали гранулематозным полиангиитом (гранулематозом Вегенера), 11 — микроскопическим полиангиитом и 7 — эозинофильным полиангиитом с гранулематозом (синдромом Чарга—Стросс); в 79% случаев диагноз впервые установлен нами. Поражения легких были представлены преимущественно очаговыми, нодулярными и инфильтративными изменениями, у трети больных имели место кровохарканье/легочные кровотечения, у 15% — дыхательная недостаточность. У большинства пациентов отмечены нарушения функции почек, у 16% потребовалось экстренное проведение гемодиализа, а также поражения ЛОР-органов, кожи, суставов, периферической нервной системы и глаз. Несмотря