

БИОХИМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА И НЕЙРОВЕГЕТАТИВНЫЙ СТАТУС У БОЛЬНЫХ ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ

А.И. Гиривенко

Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова

Изучено состояние нейровегетативного гомеостаза, перекисного окисления липидов и емкости антиоксидантных систем у больных прогрессирующей стенокардией напряжения, их изменения под влиянием терапии нитратами, β -адреноблокаторами, ингибиторами АПФ и дезагрегантами, а также при добавлении к лечению липоевой кислоты.

В последние годы большое внимание в патогенезе ишемической болезни сердца (ИБС) уделяется перекисному окислению липидов (ПОЛ). Известно, что при ишемии происходит выключение дыхательной цепи митохондрий, а возникающая боль запускает механизм стресса, что приводит к гиперактивации симпатoadреналовой системы и избыточному накоплению катехоламинов в организме. При их автоокислении генерируются высокотоксичные $O_2^{\bullet}$, $H^{\bullet}$, H_2O_2 [6]. Эти радикалы, вступая в реакцию с мембранами клеток, инициируют ПОЛ, что приводит к нарушению метаболизма клеток и их дистрофическим изменениям. Взаимоотношения перекисного статуса и нейровегетативного гомеостаза при ишемической болезни сердца все шире привлекают внимание современных исследователей, однако отдельные вопросы данной проблемы остаются малоизученными, особенно при различных формах ИБС. Относительно взаимного влияния данных систем имеется мало работ. Представляло интерес изучить у больных прогрессирующей стенокардией напряжения взаимное влияние нейровегетативного гомеостаза и ПОЛ, возможности использования липоевой кислоты для коррекции выявленных изменений.

Материалы и методы

Обследовано 32 больных ИБС: прогрессирующей стенокардией напряжения (18 мужчин и 14 женщин), средний возраст $57,2 \pm 7,13$ лет. Диагноз установлен на основании клинико-анамнестических, биохимических и электрокардиографических данных. В связи с тем, что некоторые болезни могут сопровождаться интенсификацией процессов ПОЛ, из исследования были исключены пациенты с сопутствующими: острыми и хроническими воспалительными заболеваниями в стадии обострения; эндокринными заболеваниями (тиреотоксикоз, сахарный диабет, болезнь Иценко-Кушинга и другие); паренхиматозными болезнями печени; лица, злоупотребляющие алкоголем, наркоманы. Нейровегетативный статус изучали методом кардиоинтервалографии. Оценивались следующие показатели: среднеквадратическое отклонение кардиоинтервалов (СКО), вариационный размах (dX), амплитуда моды (АМо), индекс напряжения регуляторных систем организма (ИН), мощность спектра в диапазоне дыхательных движений (S_d) и в «нулевой» точке (S_0), отражающая суммарную мощность спектра. Активность ПОЛ и состояние

антиоксидантных систем определяли по кинетике накопления малонового диальдегида (МДА) в гемолизате эритроцитов.

В первые сутки после поступления проводилась кардиоинтервалометрия и определение показателей ПОЛ. Запись ЭКГ в память персонального компьютера производили с помощью аналого-цифрового преобразователя. Посредством специальной программы («ИСКИМ», производства ООО «Рамена») производили математический анализ ЭКГ с вычислением искомых показателей. МДА определяли в гемолизате эритроцитов спектрофотометрическим методом Носс в модификации И.Д. Стальной и Т.Г. Гаришвили (1977) [9]. Измерение поглощения окрашенного раствора проводилось на спектрофотометре «Shimadzu». Концентрацию МДА рассчитывали по формуле, предложенной для данного анализа Е.А.Строевым с соавт. (1986) и выражали в нмоль/мл. Кинетику накопления МДА проводили по A.L. Tappel (1959) [5]. Исследования повторяли через 14 дней лечения.

Все больные в зависимости от добавления к лечению липоевой кислоты были разделены на 2 группы. 1 группу составили 17 больных, получавшие комплексную терапию, включавшую β-адреноблокаторы, нитраты, ингибиторы АПФ, аспирин и гепарин. Во 2 группу вошли 15 больных, дополнительно к стандартной терапии получавшие липоевую кислоту в дозе 300 мг в 2 приема per os. Группу контроля составили 17 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с исследуемыми. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Microsoft Excel.

Результаты и их обсуждение

В контрольной группе показатели вариабельности сердечного ритма (BCP) составили: СКО $0,047 \pm 0,005$, dX $0,23 \pm 0,02$, AMo $41,1 \pm 5,32$, ИН $109,23 \pm 44,68$, S₀ $0,166 \pm 0,015$ S_d $0,071 \pm 0,007$ ПАРС $2,3 \pm 0,4$. В 1 группе при поступлении: СКО $0,021 \pm 0,007$, dX $0,125 \pm 0,034$ AMo $64,69 \pm 9,71$ ИН $381,88 \pm 147,33$ S₀ $0,178 \pm 0,015$ S_d $0,053 \pm 0,007$ ПАРС $4,3 \pm 0,85$. Во 2 группе: СКО $0,024 \pm 0,008$, dX $0,122 \pm 0,027$ AMo $62,78 \pm 10,23$ ИН $396,82 \pm 153,54$ S₀ $0,185 \pm 0,011$ S_d $0,049 \pm 0,006$ ПАРС $4,2 \pm 0,79$. По сравнению с контрольной в обеих группах отмечалось достоверное повышение AMo, ИН, ПАРС и снижение СКО, dX ($p < 0,05$). Между 1 и 2 группами достоверных отличий не было.

В 1 группе на фоне 14 дневного лечения показатели СКО $0,025 \pm 0,007$, dX $0,142 \pm 0,054$ AMo $65,73 \pm 7,78$ ИН $396,36 \pm 131,51$ S₀ $0,159 \pm 0,017$ S_d $0,067 \pm 0,013$ ПАРС $4,3 \pm 0,85$. Во 2 группе эти показатели составили СКО $0,023 \pm 0,006$, dX $0,124 \pm 0,017$ AMo $64,56 \pm 10,12$ ИН $384,71 \pm 142,61$ S₀ $0,166 \pm 0,012$ S_d $0,058 \pm 0,007$ ПАРС $4,2 \pm 1,1$. В обеих группах уменьшилось S₀ ($p < 0,05$). При этом изучаемые показатели не приблизились к группе контроля. При сравнении 1 и 2 групп достоверных отличий не было.

Нами была принята следующая физиологическая интерпретация полученных данных. СКО расценивалось как мера или показатель изменчивости кардиоинтервалов, отражающий, в первую очередь, выраженность синусовой аритмии [1, 2, 3]. При этом низкий уровень этого параметра, классифицируемый как «монотонный ритм», свидетельствует о подавлении регуляторных влияний на сердце и считается неблагоприятным в плане прогноза [2, 8, 10, 11, 13]. dX расценивался как показатель активности парасимпатической, AMo и ИН – симпатической нервной систем [2, 7, 8, 12, 13, 14]. S_d и S₀ рассматривались как показатели активности подкорковых нервных центров, используя подход,

интерпретирующий ВСР как результат воздействия сложноорганизованной многоступенчатой системы регуляции сердечного ритма [2, 3].

Таким образом, у больных прогрессирующей стенокардией напряжения имеется достоверное повышение активности симпатoadреналовой системы, снижение активности парасимпатической нервной системы и повышение активности регуляторных систем организма в целом, что может оказать неблагоприятное влияние на прогноз у этих пациентов.

На фоне лечения у больных прогрессирующей стенокардией напряжения происходило достоверное уменьшение S_0 , что могло свидетельствовать о снижении активности подкорковых нервных центров (уменьшении централизации регуляции) у этой категории больных [2].

Кинетика накопления МДА в контрольной группе была следующая: фоновая концентрация $36,7 \pm 11,7$; на 5 минуте инкубации $49,8 \pm 12,8$, 10 – $51,9 \pm 10,2$, 15 – $64,4 \pm 14,1$, 20 – $62,3 \pm 2,0$, 25 – $80,3 \pm 17,7$, 30 – $87,9 \pm 19,2$ нмоль/мл. В 1 группе при поступлении: фоновая концентрация $41,5 \pm 3,3$; на 5 минуте инкубации $51,2 \pm 3,3$, 10 – $49,8 \pm 4,4$, 15 – $49,8 \pm 4,4$, 20 – $44,3 \pm 3,0$, 25 – $50,2 \pm 5,3$, 30 – $63,7 \pm 5,3$ нмоль/мл. Отличий между контрольной и опытными группами мы не получили. При повторном исследовании эти показатели составили $32,0 \pm 2,6$, $33,8 \pm 3,57$, $29,0 \pm 9,99$, $29,4 \pm 9,99$, $36,3 \pm 2,23$, $38,9 \pm 1,66$, $70,1 \pm 1,05$ нмоль/мл соответственно. Отмечалось достоверное снижение концентрации МДА на 5, 10 и 15 минутах ($p < 0,05$).

Во 2 группе при поступлении наблюдались следующие данные: фоновая концентрация – $41,3 \pm 4,36$; на 5 минуте $50,9 \pm 4,24$, 10 – $47,7 \pm 5,23$, 15 – $47,2 \pm 4,11$, 20 – $46,5 \pm 3,52$, 25 – $52,2 \pm 5,05$, 30 – $64,8 \pm 4,99$ нмоль/мл. На 14 день лечения: $31,2 \pm 3,2$, $22,8 \pm 2,16$, $27,9 \pm 8,97$, $28,9 \pm 8,89$, $37,1 \pm 2,13$, $36,5 \pm 1,87$, $68,1 \pm 2,11$ нмоль/мл соответственно. В этой группе также отмечалось достоверное снижение концентрации МДА на 5, 10 и 15 минутах ($p < 0,05$).

При повторном исследовании между первой и второй группами наблюдалось достоверное снижение концентрации МДА на 5 минуте ($p < 0,05$).

Вышеприведенная кинетика накопления МДА свидетельствует о повышении емкости антиоксидантных систем в процессе лечения, причем это повышение более выражено при добавлении к лечению липоевой кислоты.

Выводы

1. Таким образом, у больных прогрессирующей стенокардией напряжения наблюдается повышение активности симпатической и снижение парасимпатической систем. На фоне лечения происходит снижение степени централизации сердечного ритма и активности ПОЛ.
2. Добавление к лечению липоевой кислоты приводит к более выраженному повышению емкости антиоксидантных систем, не сопровождаясь при этом изменением состояния вегетативной нервной системы.
3. Отсутствие нормализации измененных показателей ВСР на фоне лечения, возможно, связано с недостаточной дозой лекарственных препаратов, что требует дальнейших исследований в этой области.
4. Независимое от состояния вегетативной нервной системы повышение емкости антиоксидантных систем под влиянием липоевой кислоты является дополнительным свидетельством благоприятного воздействия антиоксидантов при ишемической болезни сердца.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамкин Д. В. Сравнение значения изменений ЧСС во время рефлекторных тестов и вариабельности ритма сердца для прогноза внезапной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда./ Абрамкин Д. В., Явелов И. С., Грацианский Н.А. //Кардиология.- 2004.- №9.- с. 34-41.
2. Баевский Р.М. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе./ Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З.- М.: Наука, 1984.- 220 с.
3. Баевский Р.М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии./ Баевский Р.М.- М.: Медицина, 1979. - 295 с.
4. Болдуева С.А. Прогностическое значение временных и спектральных показателей вариабельности сердечного ритма в отношении внезапной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда./ Болдуева С.А, Жук В.С, Леонова И. А. и др.// Вестник аритмологии.- 2001.- № 24.- с. 17-21.
5. Габибов М.М. Изучение процессов окисления липидов в различных тканях крыс при гипероксии и в постгипоксическом периоде. /М.М. Габибов, К.Г. Карагезян // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1981. - №6. – с. 682 – 684.
6. Канунго М. Биохимия старения: Пер. с англ. / М. Канунго.- М., 1982.- 312 с.
7. Лапкин М.М. «Системные механизмы целенаправленного поведения человека и животных при изменении значимости подкрепляющих раздражителей»/ М.М. Лапкин // Дисс. на соискание уч. степени доктора медицинских наук. - 1994 г. – с. 31
8. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Анализ вариабельности ритма сердца.// Кардиология.- 1996.- №10.- С.87 – 97.
9. Стальная И.Д. Метод определения малонового альдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. Современные методы в биохимии / И.Д. Стальная, Т.П. Гаришвили.- М., 1977.- 157 с.
10. Явелов И.С. Вариабельность ритма сердца при острых коронарных синдромах: Значение для оценки и прогноза заболеваний./ Явелов И.С., Грацианский Н.А., Зуйков Ю.А. //Кардиология.- 1997.- №2.- С.61 - 67.
11. Явелов И.С. Прогностическое значение средней частоты сердечных сокращений и вариабельности ритма сердца, оцененных за короткое время в стандартных условиях в ранние сроки инфаркта миокарда. /Явелов И. С, Деев А. Д., Травина Е. Е. и др. //Кардиология.- 1999.- №6.- с. 6-14.
12. Appel ML. Beat to beat variability in cardiovascular variables: noise or music?/ Appel ML, Berger RD, Saul JP et al. //J Am Coll Cardiol.- 1989.- V.14 (5).- p. 1139-1148.
13. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. //Circulation.- 1996.- V. 93 (5).- p. 1043-1065.
14. Kieger RE, Heart rate variability; measurement and clinical utility./ Kieger RE, Stein PK, Bigger JT. //Ann. Noninvasive Electrocardiol. 2005.- V. 10 (1).- p. 88-101.
- 15.

**BIOCHEMICAL ESTIMATION AND NEUROVEGETATIVE STATUS AT UNSTABLE
EXERTIONAL ANGINA PECTORIS PATIENTS**

A.I. Girivenko

We have studied neurovegetative homeostasis, lipid peroxidation and capacity of antioxidant system and theirs modifications under the influence of therapy the nitrates, ACE inhibitors, β -blockers and aspirin with or without lipoic acid at unstable exertional angina pectoris patients.