

В.В.Тодосийчук, В.А.Кузнецов, О.Ю.Нохрина, Е.А.Лыкасова, Ю.А.Лаптева

ФЕНОМЕН ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ МИОКАРДА, ЖЕЛУДОЧКОВАЯ ЭКСТРАСИСТОЛИЯ И ДИСПЕРСИЯ ИНТЕРВАЛА QT: ОЦЕНКА МЕТОДОМ ПАРНЫХ ТРЕДМИЛ-ТЕСТОВ

Филиал ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН «Тюменский кардиологический центр», Тюмень, Россия

С целью оценки влияния феномена ишемического preconditioning на спровоцированную ишемией желудочковую extrasystole и величину скорректированной дисперсии интервала QT при проведении парных тредмил-тестов у больных ишемической болезнью сердца обследовано 16 мужчин со стенокардией напряжения II-III функционального класса.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, тредмил-тест, ишемическое preconditioning, желудочковая extrasystole, дисперсия интервала QT.

To assess the influence of ischemic preconditioning on ischemia-induced ventricular premature beats and the corrected QT-interval dispersion (d-QT) during paired treadmill tests in the patients with coronary artery disease, 16 male patients (mean age 54.3±2.6 years) with typical angina of II-III functional classes were examined.

Key words: coronary artery disease, angina on exertion, treadmill test, ischemic preconditioning, ventricular premature beats, QT-interval dispersion.

Описанный в 1986 году С.Мургу и соавт. [5] феномен ишемического preconditioning (ИП) миокарда (ischemic preconditioning) проявляется повышением устойчивости миокарда к ишемии после одного или нескольких коротких ишемических эпизодов и сохраняется в течение 1-2 часов. Экспериментальные и немногочисленные клинические исследования показали, что феномен ИП сопровождается также антиаритмическим эффектом, в частности, уменьшением количества желудочковых extrasystoles (ЖЭ) высоких градаций, пароксизмов желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков при повторных эпизодах миокардиальной ишемии [6, 8]. В то же время описана взаимосвязь величины дисперсии интервала QT (d-QT) (разницы между максимальной и минимальной продолжительностью интервала QT, измеренного в 12-ти отведениях ЭКГ одного сердечного цикла), косвенно отражающей неомогенность процессов реполяризации миокарда и желудочковых нарушений ритма сердца [1, 7]. Увеличение d-QT также может быть связано с преходящей ишемией миокарда [2, 3, 4]. Поэтому представляется актуальным изучение взаимосвязи изменения d-QT и ИП при проведении парных нагрузочных тестов, которые используются для клинического моделирования феномена ИП.

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния феномена ишемического preconditioning на спровоцированную ишемией желудочковую extrasystole и величину скорректированной дисперсии интервала QT (d-QTc) при проведении парных тредмил-тестов (ТТ) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 16 мужчин (средний возраст 54,3±2,6 года) со стенокардией напряжения II-III функционального класса (по классификации Канадской ассоциации кардиологов) с типичной клиникой ангинозных болей и положительными результатами нагрузочных тестов (развитие ангинозного присту-

па в сочетании с горизонтальной или косо-нисходящей депрессией сегмента ST на 1 мм и более на расстоянии 0,08 с. от точки J как минимум в двух отведениях стандартной ЭКГ).

У всех пациентов при проведении селективной коронароангиографии был выявлен стенозирующий атеросклероз (более 70% просвета) хотя бы одного из коронарных сосудов. Парные ТТ по стандартному протоколу Bruce проводились на компьютеризированной стресс-системе «Marquette-Hellige 2000» (Германия - США). Интервал времени между окончанием первого и началом второго ТТ составлял 20 мин. Определяли продолжительность нагрузки, двойное произведение (ДП), уровень максимальной депрессии сегмента ST, количество ЖЭ во время нагрузочной фазы каждого из ТТ, величину d-QTc (автоматический компьютерный анализ в состоянии покоя и на высоте нагрузочных тестов).

В исследование не включали пациентов с признаками застойной сердечной недостаточности, артериальной гипертензией II-III степени (по классификации ВОЗ), заболеваниями системы органов дыхания, с изменениями на ЭКГ, затрудняющими интерпретацию конечной части желудочкового комплекса, нарушениями внутрижелудочковой и атриовентрикулярной проводимости, дефектами опорно-двигательного аппарата. Все антиангинальные препараты, кроме сублингвального приема нитроглицерина (при необходимости купирования приступа стенокардии), были отменены за 3 дня, а β-адреноблокаторы - за 4 дня до исследования. Статистическую обработку показателей проводили с помощью пакета прикладных программ STATISTICA, версия 4.3. Показатели представлены в виде $M \pm m$, где M - среднее значение, m - его стандартная ошибка. Для сравнения средних величин с нормальным распределением (продолжительность нагрузки, ДП, уровень d-QT) использовали парный критерий Стьюдента. При ненормальном распределении значений (количество ЖЭ) использовали критерий Манна-Уитни. Критический уровень значимости p принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У всех пациентов критерием прекращения нагрузки явился типичный ангинозный приступ в сочетании с горизонтальной или косо-нисходящей депрессией сегмента ST более 1 мм ниже изоэлектрической линии. Параметры парных ТТ представлены в табл. 1. Во время второго ТТ, по сравнению с первым, отмечено повышение толерантности к ишемии, которое характеризовалось статистически значимым увеличением продолжительность нагрузки на 43,6% ($p < 0,001$) и ДП на 15,9% ($p < 0,001$), что характеризует проявление феномена ИП у обследуемых нами больных ИБС. Наряду с этим, количество ЖЭ во время нагрузочной фазы повторного ТТ было на 71,3% меньшим, по сравнению с первым ТТ ($p = 0,021$), что может быть обусловлено антиаритмическим эффектом феномена ИП. Наряду с вышеперечисленными параметрами, на высоте выполнения нагрузки при втором ТТ величина d-QTc была на 24,9% меньше ($p < 0,001$), по сравнению с таковой при первом ТТ. Необходимо отметить, что величины d-QTc в состоянии покоя до начала каждого из ТТ не отличались между собой ($p = 0,47$), однако значимое увеличение уровня d-QT (на 48%, $p < 0,001$) произошло только на высоте первого ТТ, в то время как при повторном ТТ прирост d-QT был значительно менее выраженным (на 7,8%, различия статистически не значимы, $p = 0,6$) (см. рис. 1).

С одной стороны, такая динамика d-QT является дополнительной демонстрацией уменьшения выраженности ишемии при проведении повторного парного ТТ и характеризует проявление феномена ИП у обследуемых больных ИБС, с другой - уменьшение ЖЭ при повторном тестировании может быть ассоциировано со снижением уровня d-QT - предиктора желудочковых нарушений сердечного ритма. Остается предметом дискуссии вопрос о том, что повышение толерантности к ише-

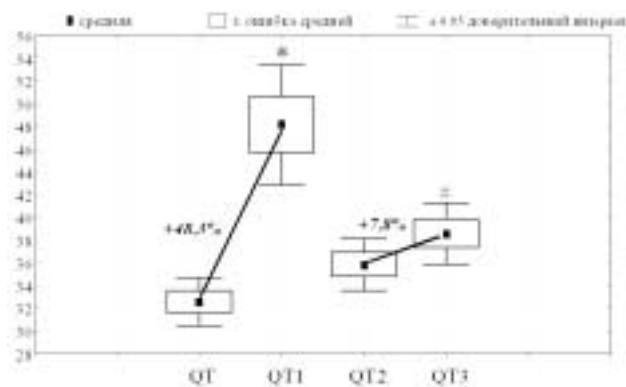


Рис. 1. Динамика уровня скорректированной d-QT при проведении парных тредмил-тестов (ТТ): исходно в покое до начала первого (QT) и второго (QT2) ТТ, а также на высоте первого (QT1) и второго (QT3) ТТ, где * - $p < 0,001$; # - $p = 0,6$.

мии и антиаритмический эффект при повторных нагрузочных тестах у больных ИБС могут быть связаны со стимуляцией и усилением коллатерального кровотока во время первого нагрузочного теста и, соответственно, улучшением перфузии ишемизированных регионов миокарда при повторной нагрузке. Однако, при проведении коронароангиографической оценки индекса коллатерального кровотока до и после нагрузочного тестирования, а также при повторных раздуваниях внутрикоронарного баллона во время проведения коронарной ангиопластики, были получены убедительные данные о независимости кардиопротективного эффекта коротких ишемических эпизодов от выраженности коллатерального кровотока [9, 10]. Кроме того, получены данные о том, что клеточные механизмы прямого антиаритмического действия феномена ИП связаны с его положительным влиянием на потенциал действия, длительность рефрактерного периода и трансмембранную проводимость миокарда при повторных коротких ишемических эпизодах [11].

Таким образом, у больных ИБС спровоцированные физической нагрузкой эпизоды ишемии миокарда ассоциируются с увеличением d-QT. Менее выраженное увеличение d-QT, а также уменьшение количества ЖЭ при проведении парных ТТ может быть обусловлено антиаритмическим эффектом феномена ИП.

Таблица 1.

Данные парных тредмил-тестов у больных ИБС ($n = 16$, $M \pm m$)

Параметры ТТ	Тест 1	Тест 2	P1-2
Продолжительность нагрузки (с.)	239,6 $\pm$ 23,1	344,0 $\pm$ 26,9	<0,001
ДП (уд/мин ⁻¹ *САД ⁻¹⁰)	154,2 $\pm$ 6,0	178,8 $\pm$ 7,2	<0,001
Количество ЖЭ во время нагрузки	7,8 $\pm$ 4,6	2,2 $\pm$ 0,7	0,021
Уровень d-QT (мс) в покое	32,5 $\pm$ 4,3	35,7 $\pm$ 4,7	0,47
Уровень d-QT (мс) на высоте нагрузки	48,1 $\pm$ 6,9	38,5 $\pm$ 5,6	<0,001

ЛИТЕРАТУРА

1. Жданов А.М., Шестаков В.А., Пономаренко В.Б. Неоднородность процессов реполяризации в прогнозе жизнеопасных желудочковых нарушений ритма сердца у больных с полной атриовентрикулярной блокадой // Вестник аритмологии. - 2002. - №30. - С.12-21.
2. Пшеничников И., Шипилова Т., Лане П. и соавт. Динамика дисперсии интервала QT при проведении велоэргометрии в оценке тяжести функционального состояния и прогноза у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. - 2004. - №12. - С.27-30.
3. Ashikaga T., Nishizaki M., Arita M. et al. Opening of KATP channel attenuates the increase in QT dispersion produced

- by the first balloon inflation during coronary angioplasty // Circ. J. - 2002. - Vol. 66. - P.469-472.
4. Ueda H., Hayashi T., Tsumura K. et al. Intravenous nicorandil can reduce QT dispersion and prevent bradyarrhythmia during percutaneous transluminal coronary angioplasty of the right coronary artery // J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. - 2004. - Vol.9. - P.179-184.
5. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: A delay of lethal cell injury in ischemic myocardium // Circulation. - 1986. - Vol.74. - P.1124-1136.
6. Ravingerova T., Pancza D., Ziegelhoffer A., Styk J. Preconditioning modulates susceptibility to ischemia-induced

arrhythmias in the rat heart // *Physiol. Res.* - 2002. - Vol.51. - P.109-119

7. Shah R.R. Drug-induced QT dispersion: Does it predict the risk of torsade de pointes? // *J. Electrocardiol.* - 2005. - Vol.38(1). - P.10-18.

8. Taggart P., Yellon D. Preconditioning and Arrhythmias // *Circulation.* - 2002. - Vol.106. - P. 2999-3001.

9. Lambiase P., Edwards R., Cusack M. et al. Exercise-induced ischemia initiates the second window of protection in humans independent of collateral recruitment // *J. Am. Coll.*

Cardiol. - 2003. - Vol.41. - P.1174-1182.

10. Argauda L., Rioufolc G., Lie'vred M. et al. Preconditioning during coronary angioplasty: no influence of collateral perfusion or the size of the area at risk // *Eur. Heart. J.* - 2004. - Vol.25. - P.2019-2025.

11. Wu Z., Iivainen T., Pehkonen E. et al. Antiarrhythmic Effect of Ischemic preconditioning in recent unstable angina patients undergoing coronary artery bypass grafting // *World. J. Surg.* - 2004. - Vol.28. - P.74-79

**ФЕНОМЕН ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ МИОКАРДА, ЖЕЛУДОЧКОВАЯ
ЭКСТРАСИСТОЛИЯ И ДИСПЕРСИЯ ИНТЕРВАЛА QT: ОЦЕНКА МЕТОДОМ ПАРНЫХ ТРЕДМИЛ-ТЕСТОВ**
В.В.Тодосийчук, В.А.Кузнецов, О.Ю.Нохрина, Е.А.Лыкасова, Ю.А.Лантева

С целью оценки влияния феномена ишемического preconditionирования (ИП) на спровоцированную ишемией желудочковую extrasystoliю и величину скорректированной дисперсии интервала QT ($d-QT_c$) при проведении парных тредмил-тестов (ТТ) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в исследование было включено 16 мужчин (средний возраст $54,3 \pm 2,6$ года) со стенокардией напряжения II-III ф.к. с типичной клиникой ангинозных болей и положительными результатами нагрузочных тестов. У всех пациентов при проведении селективной коронароангиографии был выявлен стенозирующий атеросклероз. Парные ТТ проводили по стандартному протоколу Bruce с интервалом между окончанием первого и началом второго ТТ 20 мин. Определяли продолжительность нагрузки, двойное произведение (ДП), уровень максимальной депрессии сегмента ST, количество ЖЭ во время нагрузочной фазы каждого из ТТ, величину $d-QT_c$.

У всех пациентов ТТ были положительны. Во время второго ТТ, по сравнению с первым, отмечено повышение толерантности к ишемии с увеличением продолжительности нагрузки на 43,6% ($p < 0,001$) и ДП на 15,9% ($p < 0,001$), что характеризует проявление феномена ИП у обследуемых нами больных ИБС. Наряду с этим, количество ЖЭ во время нагрузочной фазы повторного ТТ было на 71,3% меньше, по сравнению с первым ТТ ($p = 0,021$), на высоте выполнения нагрузки при втором ТТ величина $d-QT_c$ была на 24,9% меньше ($p < 0,001$), по сравнению с таковой при первом ТТ. Таким образом, у больных ИБС спровоцированные физической нагрузкой эпизоды ишемии миокарда ассоциируются с увеличением $d-QT$. Менее выраженное увеличение $d-QT$, а также уменьшение количества ЖЭ при проведении парных ТТ может быть обусловлено антиаритмическим эффектом феномена ИП.

**ISCHEMIC PRECONDITIONING, VENTRICULAR EXTRASYSTOLES, AND QT-INTERVAL DISPERSION:
ASSESSMENT WITH PAIRED TREADMILL TESTS**

V.V. Todosiichuk, V.A. Kuznetsov, O.Yu. Nokhrina, E.A. Lykasova, Yu.A. Lapteva

To assess the influence of ischemic preconditioning on ischemia-induced ventricular premature beats and the corrected QT-interval dispersion ($d-QT_c$) during paired treadmill tests in the patients with coronary artery disease, 16 male patients (mean age 54.3 ± 2.6 years) with typical angina of II-III functional classes and positive stress test were enrolled into the study. All patients had significant coronary lesions according to the coronary angiography data. Paired treadmill tests were performed using the standard Bruce protocol with an interval between termination of first test and onset of second one of 20 minutes. The duration of exercise, product of heart rate and systolic blood pressure, maximal level of the ST-segment depression, number of ventricular extrasystoles during each treadmill test, and the $d-QT_c$ were evaluated.

All patients had positive treadmill tests. During the second treadmill tests (in comparison with the first one), an increase of tolerance to ischemia was observed with an increased duration of exercise by 43.6% ($p < 0.001$) and product of heart rate and systolic blood pressure by 15.6% ($p < 0.001$) characterizing the development of ischemic preconditioning in examined patients with coronary artery disease. Alongside with this, the number of ventricular extrasystoles on exertion during the second treadmill test was decreased by 71.3% as compared with the first test ($p = 0.021$); at the top workload of the second test, the $d-QT_c$ was decreased by 24.9% ($p < 0.001$) in comparison with the data of the first treadmill test. Thus, the exercise-induced myocardial ischemia in the patients with coronary artery disease is associated with an increased $d-QT$. A less pronounced increase of $d-QT$ as well as a decrease of the ventricular extrasystole number during paired treadmill tests could be caused by antiarrhythmic effect of ischemic preconditioning.