

УДК 616.12-008.318-008.615+611.018.2-007.17

**ВРЕМЕННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА
У ПАЦИЕНТОВ С АРИТМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ
С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ НА ФОНЕ ПРИЕМА ПРЕПАРАТА
МАГНЕРОТ**

Г.И. Нечаева, Ю.В. Москвина, И.В. Друк, Е.Н. Логинова

ГОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России
E-mail: osma-genpract@yandex.ru

**TIME-DOMAIN HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH
ARRHYTHMIAS COMBINED WITH CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA
ASSOCIATED WITH TAKING OF MAGNEROT**

G.I. Nechaeva, Yu.V. Moskvina, I.V. Druk, E.N. Loginova

Omsk State Medical Academy

Проведено исследование variability сердечного ритма у 72 пациентов с дисплазией соединительной ткани в зависимости от расположения очага эктопического возбуждения в миокарде и тяжести аритмического синдрома. У пациентов с желудочковыми экстрасистолами на фоне дисплазии соединительной ткани наблюдается снижение активности парасимпатического звена вегетативной регуляции сердечного ритма на фоне повышенного

симпатического звена вегетативной регуляции. У пациентов с суправентрикулярной экстрасистолией отмечалась высокая активность обоих отделов ВНС с преобладанием симпатической активности. Прием препарата Магнерот в течение 4 мес. оказал достоверное корректирующее действие на вегетативное обеспечение сердечной деятельности у пациентов с дисплазией соединительной ткани.

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма, экстрасистолия, аритмия, дисплазия соединительной ткани.

Dependences of heart rate variability and disposition of ectopic focus stimulation in myocardium and severity of arrhythmic syndrome was studied. 72 participants of the study suffered from arrhythmias combined with connective tissue dysplasia. Patients with ventricular ectopic beat had lowering activity of parasympathetic control. Participants with supraventricular extrasystoles had high activity of both parts autonomic nervous system with predominance sympathetic control. Taking of Magnerot for 4 months had reliable corrective effect on the vegetative provision of heart activity.

Key words: heart rate variability, extrasystole, arrhythmia, ectopic beat, connective tissue dysplasia.

Введение

Аритмический синдром является одним из частых патологических феноменов, сопровождающих ДСТ [1, 5]. Несомненным является то, что в генезе нарушения ритма и проводимости играют роль как кардиальные, так и экстракардиальные факторы, среди которых не последнее место принадлежит вегетативному дисбалансу. К настоящему времени накоплены многочисленные данные о важной роли автономной нервной системы в происхождении различных сердечных аритмий. Постоянное воздействие симпатических и парасимпатических влияний происходит на всех уровнях сегментарного отдела вегетативной нервной системы. Отношения между двумя системами сегментарного отдела вегетативной нервной системы сложны. Их сущность заключается в различной степени активности одного из отделов сегментарной вегетативной системы при изменении активности другого [11].

Большинство исследований посвящено изучению роли симпатического отдела ВНС при патологии сердечно-сосудистой системы. При этом сложилось представление о прогностически неблагоприятном значении гиперсимпатикотонии [2, 7].

Этими и многими другими исследователями утверждалось благоприятное значение ваготонии в прогнозе внезапной смерти от нарушений ритма [8, 9], что, по-видимому, связано со способностью парасимпатического звена ингибировать отрицательные адренергические влияния на сердце, чем и объясняется протекторное, антиаритмическое действие вагуса при наличии некоронарогенных “стресс-индуцированных” нарушений ритма [10].

Однако сравнительно недавно стали появляться сообщения о том, что гиперпарасимпатикотония также способна создать условия для развития фатальных нарушений ритма [6, 7].

Поскольку вегетативные нарушения является обязательными признаками пациентов с ДСТ, а наиболее информативным и распространенным неинвазивным методом для оценки тонуса вегетативной нервной системы является анализ вариабельности сердечного ритма, нами предпринята попытка изучения показателей ВСР у группы пациентов с нарушениями сердечного ритма на фоне ДСТ с оценкой их прогностической значимости.

Материал и методы

В исследование методом лотерейной рандомизации из генеральной совокупности (выборка пациентов, соответствующих критериям включения и находящихся на динамическом медицинском наблюдении в центре по изучению дисплазии соединительной ткани, в общем количестве 584 человека) включено 72 пациента (38 мужчин и 32 женщины) в возрасте от 18 до 40 лет. Все пациенты были разделены: I группа 23 человека (11 мужчин и 12 женщин), медиана возраста составила 23 года $P_{25-75\%} = 22 \div 32$ лет, пациенты с желудочковой экстрасистолией с высокой градацией по Lown (3 и 4-й класс), II группа 20 человек (9 мужчин и 11 женщин), медиана возраста 27,5 лет $P_{25-75\%} = 23,5 \div 33$, пациенты с желудочковой экстрасистолией низкой градации, III группа 29 пациентов (20 мужчин и 9 женщин) с суправентрикулярной экстрасистолией, медиана возраста 25 лет $P_{25-75\%} = 21 \div 29$. Группу контроля составили 30 здоровых добровольцев (20 мужчин и 10 женщин), медиана возраста 23 года $P_{25-75\%} = 21 \div 29$ лет. При сравнении на однородность группы сопоставимы по полу и возрасту (Mann-Whitney U тест).

Всем лицам, участвующим в исследовании, проведено: общеклиническое обследование (жалобы, анамнез, полное физикальное обследование), электрокардиография по общепринятой методике (электрокардиограф Schiller), мониторинг ЭКГ по Холтеру (MT – 200, Schiller). Из временных показателей ВСР были оценены: SDNN – стандартное отклонение интервала RR (мс); SDANN – стандартное отклонение средних значений RR-интервалов за все 5-минутные фрагменты (мс); pNN50 – процент последовательных интервалов, различающихся более чем на 50 мс (%); RMSSD – корень квадратный из средней суммы квадратов разницы между соседними нормальными RR-интервалами (мс). Общий тонус вегетативной нервной системы отражает SDNN, тонус симпатического отдела – SDANN, парасимпатический отдел отражают показатели – pNN50 и RMSSD. Оценивались среднесуточные показатели. Для обработки данных использовался пакет статистических программ Statistica 7.0 и стандартные математические таблицы Microsoft Excel. Для определения типа распределения изучаемых выборок применялся тест Shapiro-Wilk. При получении значимых показателей критерия нулевой гипотеза о соответствии анализируемых данных закону нормального распределения отвергалась. В случае несоответствия данных закону

нормального распределения для описания данных вместо среднего арифметического использовалась медиана (Me), с указанием межквартильного размаха. Для выявления различий между анализируемыми группами был применен метод попарного сравнения групп с использованием непараметрического критерия Mann–Whitney U Test. Учитывая множественность сравнений, применялась поправка Бонферрони, уточняющая уровень значимости, при котором значения p ниже рассчитанного расценивались как достоверные.

Результаты и обсуждение

У пациентов I и II группы (табл. 1) отмечаются более низкие значения всех среднесуточных показателей ВСР. При сравнении этих групп между собой у лиц с высокой градацией экстрасистол по Lown наблюдаются наименьшие значения показателей, отражающих парасимпатический тонус (RMSSD, pNN50), а также показателя, отражающего ВСР в целом (SDNN). Максимальные значения показателей ВСР отмечены в группе пациентов с наджелудочковыми экстрасистолами, что значимо отличает ее от остальных групп (табл. 1).

Суточный профиль сердечного ритма может быть оценен по показателю – циркадный индекс (ЦИ), который представляет собой отношение средней ЧСС в период бодрствования (с 07 до 22 часов) и средней ЧСС в период ночного сна (с 22 до 6 часов). По данным исследований, ЦИ у здоровых детей и взрослых от 3 до 77 лет не зависит от пола и возраста и колеблется от 1,24 до 1,44 (1,32±0,05) [3].

Нарушение циркадного ритма сердца отмечалось только у лиц с ДСТ, в группе контроля циркадный индекс был в пределах нормальных значений. В первой группе медиана ЦИ составила 1,26 ($P_{25-75\%} = 1,25 \div 1,3$), во второй – 1,3 ($P_{25-75\%} = 1,29 \div 1,32$), в третьей – 1,42 ($P_{25-75\%} = 1,4 \div 1,44$), в четвертой группе – 1,34 ($P_{25-75\%} = 1,32 \div 1,36$). С учетом поправки Бонферрони ($K=6$), все группы достоверно отличались друг от друга.

Величина ЦИ была ниже нормы у каждого четвертого пациента ($n=5$) из 1-й группы и, в основном, была связана с отсутствием адекватного снижения ЧСС в ночное время, а также обусловлено недостаточным тонусом парасимпатического отдела на сердечный ритм днем, что приводило к феномену ускользания сердечного ритма из-под контроля парасимпатической нервной системы и увеличению ЧСС. Сглаживание циркадного профиля, по данным литературы, сопряжено с плохим прогнозом и высоким риском внезапной смерти и требует активных терапевтических вмешательств [3, 4]. По литературным данным, снижение циркадного индекса наблюдается при изолированном поражении парасимпатического звена регуляции с полной вегетативной блокадой [4].

У 7 (24%) пациентов из 3-й группы наблюдался высокий циркадный профиль, увеличение ассо-

циируется с повышением чувствительности ритма сердца к симпатическим влияниям. Данный феномен у пациентов этой группы формировался за счет брадикардии в ночное время и учащенного сердцебиения днем. Нормальные значения ЦИ для пациентов с ДСТ являлись показателем стабильной вегетативной организации суточного ритма.

В настоящее время ведется активный поиск препаратов обеспечивающих вегетативный баланс в ВНС, нами выбран препарат Магнерот, имеющий, на наш взгляд, ряд преимуществ у пациентов с аритмическим синдромом на фоне ДСТ.

Магнерот является комбинированным препаратом, 1 таблетка содержит: магния оротат 500 мг. Магний принимает активное участие в регуляции многих физиологических процессов человеческого организма:

- участие магния в ферментах по обслуживанию энергетических реакций (обмена углеводов и АТФ);
- магний участвует в процессах возбуждения клетки, являясь физиологическим антагонистом кальция. При дефиците ионов Mg^{2+} нарушается обмен катионов на мембране клеток, электрическая возбудимость клеток повышается и клетка становится перевозбудимой;
- структурообразующая роль магния в медиаторном обмене: магний образует участки в структуре ряда рецепторов (NMDA-, AMPA-рецепторов к ацетилхолину, норадреналину и дофамину); магний необходим для нормального обмена нейромедиаторов (катехоламинов, тирозина, дофамина, норадреналина, серотонина, γ -аминомасляной кислоты);
- доказанный дефицит данного макроэлемента у пациентов с дисплазией соединительной ткани.

Пациенты с аритмическим синдромом на фоне ДСТ принимали препарат Магнерот по схеме 2 таблетки 3 раза в день в течение недели, затем по 1 таблетке 3 раза в день на протяжении 4 мес. Пациенты отмечали хорошую переносимость препарата, не было зарегистрировано ни одного случая побочного действия.

По окончании курса терапии в группе пациентов с аритмическим синдромом на фоне ДСТ отмечена достоверная динамика по ряду субъективных проявлений. Так, уменьшилась частота регистрации жалоб астенического характера ($p<0,01$), на сердцебиение жаловались меньше трети пациентов, перебои в работе сердца стали реже и их отмечали меньше половины пациентов, кардиалгии беспокоили лишь каждого четвертого пациента; а также

Таблица 1

Показатели variability сердечного ритма у лиц с ДСТ, Me ($P_{25-75\%}$)

Показатели	I группа (n=23)	II группа (n=20)	III группа (n=29)	Mann–Whitney U Test		
				P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
SDNN, мс	119 (110÷125)	114 (100÷126)	176 (170÷186)	0,2468	0,0000	0,0000
SDANN, мс	90 (83÷96)	80,5 (65÷92)	160 (139÷175)	0,1160	0,0000	0,0000
RMSSD, мс	37 (33÷41)	47,5 (43÷57,5)	79 (66÷89)	0,0004	0,0000	0,0000
pNN50, %	6,8 (4,5÷8,4)	14,6 (9,4÷17,3)	29 (26,5÷34,8)	0,0009	0,0000	0,0000

Примечание: выделенные жирным шрифтом значения p – меньше 0,00833 с учетом поправки Бонферрони ($K=6$).

Таблица 2

Показатели вариабельности сердечного ритма у лиц с ДСТ на фоне приема препарата Магнерот через 4 мес., Ме (P_{25-75%})

Показатели	I группа (n=23)	II группа (n=20)	III группа (n=29)
SDNN, мс	122(114+128)	123(115+131)	168(162+176)
SDANN, мс	94(83+98)	97(85+101)	130(122+155)
RMSSD, мс	44(36+47)	46 (43+52)	56(51+66)

Примечание: статистически значимые изменения ($p < 0,05$) показателей вариабельности сердечного ритма до и после курса лечения выделены жирным шрифтом, Wilcoxon Test.

достоверно улучшилась переносимость умеренной физической нагрузки ($p < 0,001$).

По данным суточного мониторирования ЭКГ, уменьшение количества желудочковых экстрасистол в группах I и II отмечено у трети пациентов, у каждого седьмого пациента из I группы исчезли экстрасистолы высокой градации, стали регистрироваться редкие монотопные экстрасистолы, у четверти пациентов из II группы ($p < 0,05$) желудочковые экстрасистолы после лечения не зарегистрированы. В III исследовательской группе у 10 случаях вместо политопных и парных суправентрикулярных экстрасистол стали отмечаться монотопные и одиночные эктопии. Антиаритмическая активность препаратов магния в данном случае связана, прежде всего, с тем, что магний, входящий в его состав, является естественным антагонистом кальция, обладает мембраностабилизирующим свойством, присущим антиаритмическим препаратам I класса, способен препятствовать потере калия клеткой, уменьшать дисперсию длины интервала QT на ЭКГ, а также ингибировать симпатические влияния на сердце [5].

Прием орота магния лицами с ДСТ привел к заметному изменению вегетативного обеспечения различных форм деятельности, определяемого при анализе ВСР. На фоне лечения у пациентов I и II группы выявлена положительная динамика в вегетативном статусе – уменьшение симпатического влияния ВНС и усиление парасимпатической активности, что привело к увеличению общей ВСР. Препараты магния восстанавливают вагусную защиту сердца за счет увеличения RMSSD. Тонус симпатического отдела, отраженный показателем SDANN, изменился незначительно.

У пациентов из III группы зарегистрировано снижение показателей вариабельности за счет уменьшения тонуса обоих отделов ВНС. Кроме того, произошло перераспределение парасимпатического тонуса на протяжении суток (табл. 2).

Таким образом, прием препаратов магния у пациентов с ДСТ восстанавливает гомеостаз в вегетативной нервной системе, повышая парасимпатическую составляющую ВСР. Это может иметь благоприятное влияние на дальнейший прогноз пациентов с ДСТ.

Выводы

1. У пациентов с желудочковыми НСР наблюдается снижение активности парасимпатического звена вегетативной регуляции сердечного ритма на фоне повы-

шенного симпатического звена вегетативной регуляции, при этом признаки максимального истощения парасимпатического влияния наблюдались в группе пациентов с “потенциально опасными” желудочковыми экстрасистолами.

2. У пациентов с суправентрикулярной экстрасистолой отмечалась высокая активность обоих отделов ВНС с преобладанием симпатической активности.
3. Снижение временных показателей ВСР у пациентов с ДСТ может свидетельствовать о вегетативной недостаточности и снижении компенсаторно-адаптационных механизмов. Высокие значения временных показателей ВСР у пациентов с ДСТ могут говорить об избыточном влиянии вегетативной нервной системы на сердечный ритм, о напряжении в ВНС, которое с течением времени может приводить к истощению.
4. Курсовое назначение препарата Магнерот оказывает корректирующее действие на клинические, электрофизиологические показатели у пациентов с аритмическим синдромом на фоне ДСТ.

Заключение

Оценка временных показателей вариабельности сердечного ритма у пациентов с нарушениями сердечного ритма на фоне ДСТ позволяет выявить особенности нейровегетативных нарушений, что может быть использовано при дифференцированном подборе лекарственных препаратов с учетом выраженности их антиадренергического действия.

Применение препарата Магнерот у пациентов с аритмическим синдромом на фоне дисплазии соединительной ткани патогенетически обоснованно и эффективно. Курсовое назначение Магнерот привело к улучшению субъективного самочувствия у большинства пациентов, купировало проявления астении. Объективно улучшило электрофизиологические показатели сердечной деятельности (уменьшило выраженность и частоту регистрации аритмических эпизодов), а также оказало корректирующее действие на вегетативное обеспечение сердечной деятельности.

Литература

1. Абдулаев Р.Ф., Рельфгат Е.Б., Бабаев З.М. Нарушения сердечного ритма и изменения интервала QT при синдроме пролабирования митрального клапана // Кардиология. – 1991. – № 12. – С. 74–76.
2. Земцовский Э.В., Тихоненко В.М., Реева С.В. и др. Функциональная диагностика состояния вегетативной нервной системы. – СПб.: ИНКАРТ, 2004. – 80 с.
3. Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование. – М.: Медпрактика, 2000. – 216 с.
4. Мартынов А.И., Степура О.Б., Остроумова О.Д. Соотношение симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы при ортостатической пробе при синдроме дисплазии соединительной ткани сердца // Вторая научно-практическая конференция. – М., 2002. – С. 27–32.
5. Нечаева Г.И., Друк И.В., Тихонова О.В. и др. Терапия препаратами магния при первичном пролапсе митрального клапана // Лечащий врач. – 2007. – № 6. – С. 82–84.

6. Трешкур Т.В., Киреев И.С., Капаназе С.Т. Случай идиопатической фибрилляции желудочков, индуцированный вагусной активностью // Вестник аритмологии. – 2000. – № 20. – С. 76–79.
7. Царегородцев Д.А. Проблема медикаментозно-резистентных аритмий // Российский кардиологический журнал. – 2001. – № 2. – С. 2–9.
8. Algra A., Tijssen J.G., Roelandt J.R. et al. Heart rate variability from 24-hour electrocardiography and the 2-year risk for sudden death // Circulation. – 1993. – Vol. 88. – P.180–185.
9. Bigger J.T., Fleiss J.L., Steinman R.S. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction // Circulation. – 1992. – Vol. 85. – P. 164–171.
10. Kawada T., Sugimachi T., Ikeda Y. Dynamic vagosympathetic interaction augments heart rate response irrespective of stimulation patterns // Am. J. Physiol. – 1997. – Vol. 272. – P. H2180–H2187.
11. Malik M., Camm A.J. Components of heart rate variability. What they really mean and what we really measure // Am. J. Cardiol. – 1993. – Vol. 72. – P. 821–822.

Поступила 12.05.2011