



Е.В. Хоролец, Л.А. Хаишева, С.В. Шлык

ЧАСТОТА СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ – МАРКЕР ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

*Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра внутренних болезней № 4 ФПК и ППС*

Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер.Нахичеванский, 29. E-mail: kata_maran@mail.ru

Цель: изучение влияния ЧСС на клинические особенности течения и показатели пуринового обмена у больных ИмпST.

Материалы и методы: 91 пациент, средний возраст $60,86 \pm 1,2$ лет, с диагнозом ИмпST. Учитывая ЧСС менее и более 70 уд./мин. все больные ИмпST были разделены на две группы. Оценивали объективные данные и показатели пуринового обмена (активность 5'-нуклеотидазы, аденозиндезаминазы, ксантинооксидазы и уровень мочевой кислоты).

Результаты: повышение ЧСС у пациентов ИмпST коррелирует с более выраженными нарушениями гемодинамики и данных липидограммы, что усугубляет тяжесть течения заболевания. ЧСС является маркером интенсивности метаболизма пуринового обмена, что отражает более выраженный дефицит энергии у больных ИмпST.

Выводы: Увеличение ЧСС отражает интенсивность метаболизма пуринового обмена и более выраженный дефицит энергии у больных ИмпST. Повышение ЧСС усугубляет тяжесть течения ИмпST.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, частота сердечных сокращений.

E. V. Khorolets, L. A. Khaisheva, S. V. Schlyk

FREQUENCY OF WARM REDUCTIONS - THE MARKER OF WEIGHT OF THE CURRENT IN ST EVALUTION ACUTE MYOCARIAL INFARCTION

*Rostov State Medical University,
Department of Internal Medicine №4*

29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: kata_maran@mail.ru

Purpose: Studying of influence frequency of warm reductions (FWR) on clinical features of a current and indicators of purine an exchange at patients ST evaluation acute myocaride infarction (AMI).

Materials and Methods: 91 patient, middle age $60,86 \pm 1,2$ years, with the diagnosis of ImpST. Considering FWR less and more than 70 ud./minutes all patients AMI have been divided on two groups. Estimated the objective data and indicators of purine an exchange (activity 5-nukleotidazy, adenosine deaminase, xanthine oxidase and level of uric acid).

Results: Increase FWR at patients AMI correlates with more expressed infringements of haemodynamics and the data of lipidogram that aggravates weight of a current of disease. FWR is a marker of intensity of a metabolism purine an exchange that reflects more expressed deficiency of energy at sick AMI.

Summary: Increase FWR reflects intensity of a metabolism пуринового an exchange and more expressed deficiency of energy at patients AMI. Increase FWR aggravates weight of a current of (HAMslST).

Keywords: a heart attack of a myocardium, frequency of cordial reductions.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной смертности населения во всем мире, в том числе и в России. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST (ОКСпST) с последующим формированием инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИмпST) яв-

ляется основной причиной смерти на стационарном этапе лечения [1]. Несмотря на изученные факторы риска развития заболевания, современные возможности диагностики и лечения, сохраняются высокие показатели осложненного течения и летальных исходов ИмпST [2].

К концу XX века стало очевидно, что для улучшения прогноза пациентов, страдающих ССЗ, необходимо до-



бываться устойчивой стабилизации ряда физиологических параметров на целевых уровнях: цифр артериального давления (АД), уровня глюкозы крови, гликелированного гемоглобина, данных липидограммы, индекса массы тела (ИМТ). В начале XXI века внимание кардиологов привлек такой показатель, как частота сердечных сокращений (ЧСС) [3].

По результатам исследования BEUTIFUL (2008) ЧСС ≥ 70 уд./мин. у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) является независимым предиктором острого инфаркта миокарда (ОИМ) и других сердечно-сосудистых осложнений. ЧСС провоцирует усугубление ишемии за счет увеличения потребности миокарда в кислороде у пациентов с ОИМ [4].

По данным А. Hjalmarson при госпитализации пациентов с ОИМ повышение ЧСС более 90 уд./мин. при сравнении с ЧСС менее 70 уд./мин. является независимым предиктором внутригоспитальной смертности и смертности в течение года [5].

По результатам исследования TIMI для оценки риска смерти больного ИМПСТ в ранние сроки используется ряд критериев, в том числе и ЧСС [1].

Известно, что увеличение ЧСС приводит к развитию клеточного ацидоза, нарушению ионного равновесия, уменьшению образования аденозинтрифосфата (АТФ) и нарушению сократительной функции миокарда [6].

Одним из направлений в изучении клеточного метаболизма при гипоксии является нарушение пуринового обмена. В его основе лежит представление об усиленном распаде пуриновых нуклеотидов, активации анаэробного гликолиза в условиях гипоксии, что проявляется дефицитом АТФ и избыточным накоплением продуктов распада макроэрга – аденозиндифосфата (АДФ) и аденозинмонофосфата (АМФ). За счет 5-нуклеотидазы, а далее ксантиноксидазы активируется распад пуринов до МК. В свою очередь ксантиноксидаза являясь источником активных форм кислорода, инициирует чрезмерную липопероксидацию и играет ведущую роль в генезе апоптоза клеток (рисунок 1) [7].

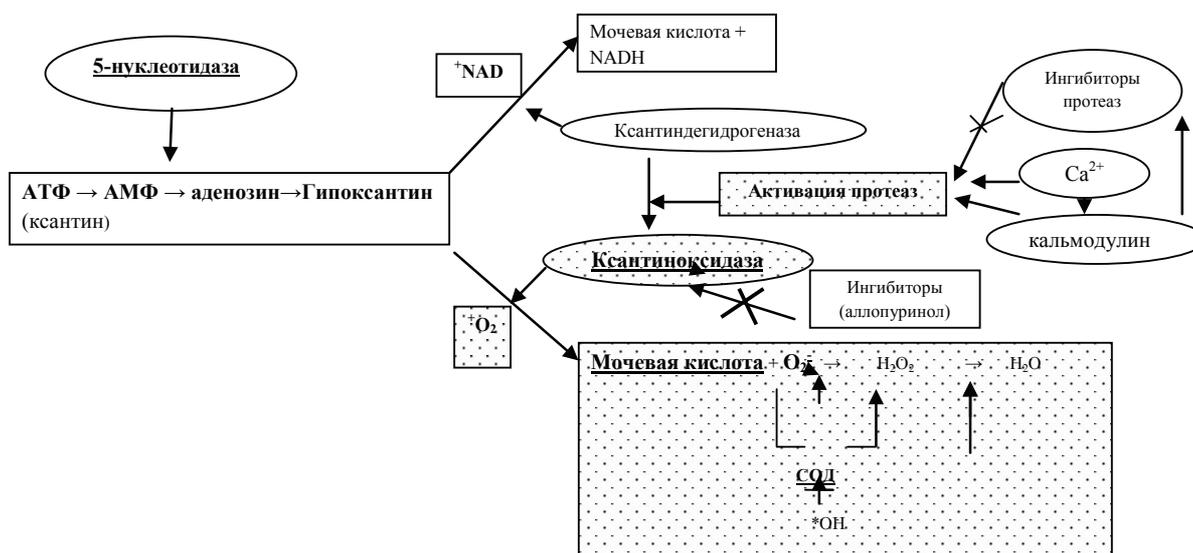
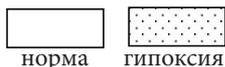


Рис. 1. Пути активации и ингибции ксантиноксидазы в реакциях образования МК (АТФ-аденозинтрифосфорная кислота, АМФ - аденозинмонофосфорная кислота, ДМСО - диметилсульфоксид, СОД- супероксиддисмутаза, H_2O_2 - перекись водорода) (Адаптировано М.В.Биленко, 1989).



В последнее время встречается все больше данных о роли МК в развитии ССЗ, сопоставимой с другими факторами риска.

Цель исследования – изучить влияние ЧСС на клинические особенности течения и показатели пуринового обмена у больных ИМПСТ.

Материалы и методы

Критериями включения в исследование были: возраст старше 45 лет, артериальная гипертензия (АГ) в анамнезе, установление предварительного диагноза ОКСПСТ передней стенки левого желудочка, осложненного острой сер-

дечной недостаточностью (ОСН) по классификации Killip (I–III степени), поступившие в первые 24 часа от начала развития заболевания. Критерии исключения: пациенты, которым планировалось стентирование, ОСН Killip IV степени, сахарный диабет, мочекаменная болезнь, хроническая почечная и печеночная недостаточность, онкологические заболевания, патология опорно-двигательного аппарата, требующая назначения нестероидных противовоспалительных препаратов, женщины репродуктивного возраста, больные подагрой или повышение уровня МК в анамнезе.

В обследование включен 91 пациент, средний возраст $60,86 \pm 1,2$ лет. Диагноз ИМПСТ подтверждался на основа-



нии: клинических данных - продолжительность болевого синдрома более 20 мин., не купирующаяся приемом нитроглицерина; динамики электрокардиографии: подъем сегмента ST в двух и более последовательных отведениях, состояние которого оценивали по уровню точки J $\geq 0,2$ мВ у мужчин или $\geq 0,15$ мВ у женщин в отведениях $V_2 - V_3$ и/или $\geq 0,1$ мВ в других отведениях; лабораторных данных: при госпитализации в течение первых суток определяли динамику повышения МВ КФК с интервалом 6 ч, а через 12 ч от момента заболевания проводили качественное определение тропонина Т тест-полосками «ТРОП сенситив» [1]. В исследование включались пациенты, у которых продолжительность заболевания которых от момента возникновения болевого синдрома составила не более суток.

В первые 24 часа после госпитализации, кроме общепринятых клинических исследований, изучали показатели, характеризующие состояние пуринового обмена по активности 5'-нуклеотидазы, ксантинооксидазы и уровню МК. Активность 5'-нуклеотидазы в сыворотке крови определяли - методом N.L.Edwards (1980), аденозиндезаминазы - методом Kalckar с модификацией (Tritsch, 1983), ксантинооксидазы в плазме крови - по уровню образования в результате реакции МК [8,9]. Содержание МК в плазме крови определяли колориметрическим методом с использованием фосфорновольфрамового реактива Фолина - Дениса с помощью набора фирмы «Эко-Сервис» (Россия) [10].

Статистическую обработку полученных результатов исследования проводили с помощью программы Statistika-6,0. При нормальном распределении применялся t-критерий Стьюдента для оценки статистических различий между двумя группами количественных показателей. При сравнении нескольких групп использовали непара-

метрический дисперсионный анализ - критерий Крускала-Уоллиса, Манна-Уитни [11].

Результаты и обсуждение

Учитывая цель исследования, все пациенты были разделены на две группы, в зависимости от числа сердечных сокращений менее и более 71 уд./мин.: I группа - 12 человек и II группа - 79 человек. Группу контроля составили 30 практически здоровых добровольцев, средний возраст $59,83 \pm 0,79$ лет.

В настоящее время установлено, что ЧСС является маркером продолжительности жизни, определяющим прогноз при различных ССЗ и при ишемической болезни сердца (ИБС) в частности [12].

При этом необходимо отметить, что всего лишь 13% пациентов ИмпСТ, включенных в наше исследование, имели ЧСС менее 71 уд./мин.

Связь между ЧСС и риском развития ОИМ была показана в эпидемиологических исследованиях, выполнявшихся еще в 60-70-е годы прошлого века [13]. Повышение ЧСС не только непосредственно приводит к ухудшению снабжения миокарда кислородом, но и часто сочетается с другими факторами риска ИБС: АГ, гиперхолестеремией, гипергликемией, гиперинсулинемией, увеличением массы тела [14].

В таблице 1 представлена клиничко-биохимическая характеристика больных ИмпСТ в зависимости ЧСС менее и более 71 уд./мин., а также при сравнении с группой контроля. Было установлено увеличение индекса атерогенности (ИА), снижение холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) по сравнению со здоровыми добровольцами и у лиц с ЧСС > 71 уд./мин.

Таблица 1

Клиничко-биохимическая характеристика больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ в зависимости от частоты сердечных сокращений (M \pm m).

Примечание: • - p<0,05 достоверные различия между анализируемыми группами и контролем, * - p<0,05 достоверные различия между группами с ЧСС <i>< 71 уд./мин

| Показатель | Контроль | ЧСС уд./мин. | |
|------------------------|-------------------|-------------------|---------------------|
| | | <70 (I) | >71 (II) |
| N / % | 30 | 12/13 | 79/87 |
| Возраст, лет | 59,83 \pm 0,73 | 56,3 \pm 3,95 | 61,52 \pm 1,25 |
| ОТ, см | 93,83 \pm 2,34 | 101, \pm 4,22 | 96,27 \pm 1,4 |
| ОБ, см | 93,33 \pm 6,38 | 97,77 \pm 4,86 | 99,66 \pm 2,15 |
| ИМТ, кг/м ² | 29,28 \pm 1,07 | 29,7 \pm 0,99 | 29,89 \pm 0,31 |
| ТГ, ммоль/л | 1,5 \pm 0,08 | 1,53 \pm 0,58 | 1,54 \pm 0,03 |
| ОХС, ммоль/л | 5,03 \pm 0,03 | 5,43 \pm 0,07 | 5,61 \pm 0,04 |
| ХС ЛПВП, ммоль/л | 1,13 \pm 0,02 | 1,06 \pm 0,02• | 1,0 \pm 0,01•* |
| ХС ЛПНП, ммоль/л | 3,16 \pm 0,07 | 3,71 \pm 0,1• | 3,88 \pm 0,05• |
| Индекс атерогенности | 3,44 \pm 0,07 | 4,1 \pm 0,18• | 4,67 \pm 0,09•* |
| ЧДД, в мин | 16,5 \pm 0,34 | 19,89 \pm 0,48• | 19,84 \pm 0,25• |
| ЧСС, в мин | 70,33 \pm 0,33 | 60,67 \pm 2,11• | 84,06 \pm 0,96•* |
| САД, мм.рт.ст. | 116,67 \pm 2,11 | 108,89 \pm 6,76 | 136,21 \pm 2,44•* |
| ДАД, мм.рт.ст. | 78,33 \pm 2,11 | 71,11 \pm 2,61 | 80,08 \pm 0,92* |
| ПАД, мм.рт.ст. | 38,33 \pm 1,05 | 36,67 \pm 4,41 | 55,65 \pm 1,81•* |
| ОСН Killip I, n (%) | - | 7 (7,7%) | 16 (17,6%) |
| ОСН Killip II, n (%) | - | 3 (3,3%) | 45 (49,4%)* |
| ОСН Killip III, n (%) | - | 2 (2,2%) | 18 (19,8%)* |



При изучении объективных данных пациентов ИМпСТ в группе пациентов с ЧСС < 71 уд./мин. получено достоверное увеличение частоты дыхательных движений (ЧДД), ЧСС по сравнению с контролем. А в группе больных с ЧСС > 71 уд./мин. установлено увеличение ЧДД, ЧСС, систолического артериального давления (САД), пульсового АД (ПАД) ($p < 0,05$) по сравнению со здоровыми добровольцами. При сравнении изучаемых показателей в зависимости от ЧСС отмечено достоверное увеличение САД, диастолического артериального давления (ДАД), пульсового АД.

Клинические признаки дисфункции левого желудочка (артериальная гипотония, тахикардия, ритм галопа в сочетании с появлением третьего тона, ухудшение периферической перфузии, застой в малом круге кровообращения) позволяют выявлять больных с высоким риском смерти и отражают степень ОСН по классификации Т. Killip [2].

Необходимо отметить, что большинство пациентов ИМпСТ, включенных в исследование, с ОСН Killip II-III класса имели ЧСС более 71 уд./мин.

Так по данным авторов [15], высокая ЧСС ассоциируется с увеличенной частотой ангиографически подтвержденного разрыва бляшки у больных ИБС. Вероятным фактором разрыва бляшки при высокой ЧСС является увеличение напряжения сдвига в стенке сосуда и повы-

шение турбулентности в стенозированном участке сосуда. Предполагается, что высокая ЧСС является маркером гиперактивности симпатической нервной системы и провоспалительного системного воспаления, которые играют основную роль в провоцировании разрыва бляшки [16].

Таким образом, у пациентов ИМпСТ ЧСС > 71 уд./мин. установлены наиболее выраженные изменения липидограммы и нарушение гемодинамики, что влияет на увеличение потребности миокарда в кислороде и, в свою очередь, на тяжесть течения и прогноз заболевания.

Проведенные эпидемиологические исследования подтвердили положительную корреляцию между увеличением уровня МК и риском коронарных заболеваний в общей популяции [17] и у пациентов с АГ [18].

Повышенный уровень МК усиливает оксигенацию липопротеидов низкой плотности и способствует липидной пероксигенации. Оксидантный стресс и повышение оксигенации липопротеидов низкой плотности в стенке артерий может играть роль в прогрессировании атеросклероза. МК может быть вовлечена в адгезию и агрегацию тромбоцитов [18].

Предполагают, что ЧСС отражает интенсивность метаболизма, которая определяется увеличением потребления кислорода миокардом [3]. При гипоксии отмечается быстрое уменьшение содержания АТФ, что приводит к увеличению активности 5-нуклеозидазы.

Таблица 2

Клиническая характеристика больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в зависимости от частоты сердечных сокращений (M±m)

| Показатель | Контроль | ЧСС уд./мин. | |
|----------------------------------|-----------|--------------|------------|
| | | <70 (I) | >71 (II) |
| n | 30 | 12 | 79 |
| 5-нуклеотидаза, нмоль/мин мг | 5,39±0,12 | 7,96±0,62 | 9,08±0,17* |
| Аденозиндезаминаза, нмоль/мин мг | 1,81±0,06 | 7,04±0,34 | 6,34±0,17 |
| Ксантинооксидаза, нмоль/мин/л | 15,9±0,44 | 47,58±7,7 | 45,51±1,65 |
| МК, ммоль/л | 0,28±0,01 | 1,79±0,21 | 1,98±0,12 |

Примечание: Все изучаемые показатели имеют достоверные ($p < 0,05$) различия с контрольной группой; * - $p < 0,05$ достоверные различия между анализируемыми группами ЧСС < и > 70 уд./мин..

При дефиците АТФ нарушаются процессы энергозависимого транспорта ионов через биологические мембраны, возникает перегрузка клеток ионами Ca^{2+} . Последний активирует железо, переводя его из депонированной формы в свободную, что усиливает конверсию ксантинооксидазы и ксантиндегидратазы. При этом усиливается продукция свободных радикалов, активируются процессы липопероксидации. При гипоксии происходит увеличение количества предшественников МК, которые быстро подвергаются распаду до гипоксантина. При вовлечении гипоксантина в ксантинооксидазную реакцию катаболизм пуринов становится необратимым. Гипоксантин при участии ксантинооксидазы вначале окисляется в ксантин, а затем, при участии того же фермента, ксантин переходит в МК [7].

По данным ряда авторов [19], у пациентов с первичным ОИМ на раннем госпитальном этапе установлено достоверное увеличение активности ферментов пуринового

обмена: аденозиндезаминазы, 5-нуклеотидазы ($p < 0,05$). Были сделаны выводы о возможном прогнозировании развития сердечной недостаточности у больных ОИМ при дисбалансе активности ферментов пуринового обмена (снижение аденозиндезаминазы, повышение 5-нуклеотидазы).

При изучении средних значений показателей пуринового обмена у больных ИМпСТ было установлено достоверное увеличение по сравнению с группой контроля. А также выявлено увеличение активности 5-нуклеотидазы у пациентов ИМпСТ с ЧСС выше 71 уд./мин. (таблица 2). Значения показателей активности аденозиндезаминазы, ксантинооксидазы, уровня МК у больных ИМпСТ в зависимости от ЧСС достоверно не отличались.

По данным литературы, повышенный уровень МК отражает повреждение эндотелия. [20]. В эндотелиальных



клетках присутствует ксантиноксид, который является генератором свободных кислородных радикалов и определяется гораздо в большей концентрации в сосудах, пораженных атеросклерозом, чем в здоровой сосудистой ткани. Таким образом, повышенный уровень МК тесно связан с прогрессированием атеросклероза, не являясь непосредственно причиной развития процесса сосудистого повреждения, в котором виновен ксантиноксид [16].

Таким образом, выявленное увеличение активности 5-нуклеозидазы у пациентов ИМпСТ с ЧСС больше 71 уд./мин. отражает более выраженный дефицит энергии при ишемии миокарда, что отрицательно влияет на тяжесть течения заболевания.

Выводы

1. Большинство госпитализированных пациентов ИМпСТ (87%) имеют ЧСС более 71 уд./мин., контроль ЧСС при поступлении в стационар наряду с другими факторами риска может помочь выявить больных высокого риска.
2. Повышение ЧСС у пациентов ИМпСТ коррелирует с более выраженными нарушениями гемодинамики, сочетается с увеличением индекса атерогенности и снижением холестерина липопротеидов высокой плотности, что усугубляет тяжесть течения заболевания.
3. ЧСС является маркером интенсивности метаболизма пуринового обмена, что отражает более выраженный дефицит энергии у больных ИМпСТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2007. - №6 (8). Приложение 1.
2. Диагностика и лечение острой сердечной недостаточности // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2006. - № 5 (6).
3. Перепеч Н.Б. Коррекция частоты сердечных сокращений у больных стабильной ИБС: позиция β-адреноблокаторов. // Сердце. - 2008. - № 7: 4. - С.207-211.
4. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2008. - № 7 (6). - Приложение 4.
5. Hjalmarson A, Gilpin EA, Kjekshus J, et al. Influence of heart rate on mortality after acute myocardial infarction. // Am J Cardiol. - 1990. - № 65. - P. 547-553.
6. Меньщикова Е.Б., .Зенков Н.К., Ланкин В.З. и др. Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания. - Новосибирск: «АРТА», 2008. - 284с.
7. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. - Москва: «Медицина», 1989. - 368с.
8. Edwards N, Cassidy J, Fox I. Lymphocyte 5'-nucleotidase deficiency in hypogammaglobulinemia: clinical characteristics.// Clin. Immunol. Immunopathol. -1980. № 17 (1). - P. 76-88.
9. Validity of the continuous spectrophotometric assay of Kalckar for adenosine deaminase activity / Tritsch G.L. - Anal. Biochem, 1983. - Vol. 129 - N 1 - P. 207-209.
10. Медицинские лабораторные технологии. / Под ред. А.И. Карпищенко - СПб.: «Интермедика», 1999. 33-34с.
11. Стентон Гланц. Медико-биологическая статистика.- М.: 1999.- 459с.
12. Benetos A, Rudnichi A, Thomas Fetal. Influence of heart rate on mortality in a French population. // Hypertension. - 1999. - №33 (1). - P. 44-52.
13. Шальнова С. В., Деев А. Д., Оганов Р. Г. и др. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования. // Кардиология. -2005.- № 45 (10). - С. 45-50.
14. Palatini P, Gasiglia E, Pauletto P et al. Relationship of tachycardia with high blood pressure and metabolic abnormalities: a study with mixture analysis in three populations. // Hypertension. - 1997. - № 30 (5). - P.1267-1273.
15. Freemantle N, Cleland J, Young P et al. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. // BMJ. - 1999. - № 318 (7200). - P.1730-1737.
16. Hjalmarson A. cardioprotection with beta-adrenoreceptor blockers. Does lipophilicity matter? // Basic Res Cardiol. - 2000. - 95 (Suppl 1). - P. 141-145.
17. Goya Wannamethee S. Serum Uric Acid Is Not an Independent Risk Factor for Coronary Heart Disease. // Current Hypertension Reports. - 2001. - № 3. - P. 190-196.
18. Alderman M. Serum Uric Acid As a Cardiovascular Risk Factor for Heart Disease. // Current Hypertension Reports. -2001. - №3. - P. 184-189.
19. Каражанова Л.К., Танатарова Г.Н., Рысбекова А.Б. Диагностическая значимость ферментов пуринового метаболизма в оценке сердечной недостаточности у больных инфарктом миокарда. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2008. № 7 (6), Приложение 1. Материалы конгресса кардиологов.- 2008. - С. 165.
20. Bagnati M, Perugini C, Cau C, et al.: When and why a water soluble antioxidant becomes prooxidant during copperinduced lowdensity lipoprotein oxidation: a study using uric acid. // Biochem J.- 1999. - 340. - P.143-152.

ПОСТУПИЛА: 17.01.2011