

УДК 612.014.464

## КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ВО ВРЕМЯ ВНУТРИВЕННЫХ ИНФУЗИЙ РАСТВОРОВ НИТРОГЛИЦЕРИНА И ЭУФИЛЛИНА

**В.А. Семёнов, В.В. Гноевых, С.Е. Козырецкий**

*Ульяновский государственный университет*

В статье проведен анализ изменений функционального состояния миокарда у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) во время внутривенных инфузий нитроглицерина и эуфиллина. Для мониторинга процессов деполяризации и реполяризации миокарда применен метод дисперсии ЭКГ-сигнала с регистрацией интегрального показателя «миокард» (ПМ). Оказалось, что внутривенные инфузии как эуфиллина, так и нитроглицерина у большинства больных улучшают функциональное состояние миокарда. Примерно у 27 % больных ИБС, вероятно за счет «синдрома обкрадывания» миокарда, во время инфузии нитроглицерина мы зарегистрировали увеличение ПМ, что связано с усилением функциональной негомогенности миокарда.

**Ключевые слова:** дисперсия ЭКГ-сигнала, функциональное состояние миокарда у больных ИБС, внутривенные инфузии растворов эуфиллина и нитроглицерина.

**Введение.** Ишемическая болезнь сердца доминирует в группе сердечно-сосудистых заболеваний и одновременно является важнейшей причиной смертности кардиологических больных [8]. Для выявления ранних доклинических нарушений процессов деполяризации и реполяризации миокарда в различных клинических ситуациях применяется построение информационно-топологической модели малых колебаний ЭКГ-сигнала (метод ИТМ ЭКГ, метод дисперсионного картирования сердца – ДКС), основанное на анализе низкоамплитудных хаотических колебаний ЭКГ-сигнала [4; 13].

Микропроцессорные технологии значительно улучшили технические характеристики и функциональные возможности аппаратуры, применяемой для проведения ДКС. Высокая точность цифровой регистрации, автоматическое измерение количественных параметров ЭКГ, эффективная визуализация ЭКГ-сигнала и расчетных параметров, автоматическое создание базы данных – неполный перечень новейших усовершенствований, реализованных в современном приборе, применяемом для дисперсионного картирования сердца [6; 9].

Дисперсионное картирование – ценная скрининговая методика. Показано, что с помощью ДКС можно выявить субклинические дисфункции миокарда, которые в ряде случаев способны повысить риск фатальных осложнений, например угрожающих аритмий [11; 12]. Ряд авторов указывает на значимость динамических изменений интегрального показателя «миокард» при нескольких последовательных измерениях [3].

Больным ИБС по известным показаниям применяют в/в капельное введение различных лекарственных растворов, в т.ч. растворов нитроглицерина и эуфиллина, однако в современной литературе отсутствуют данные о влиянии вышеназванных препаратов на функциональное состояние миокарда непосредственно в момент их введения, а также данные о взаимосвязи между основным показателем ДКС «миокард» и длительностью стационарного лечения.

**Цель исследования.** Оценить клиническое значение изменений функционального состояния миокарда у больных ИБС во время внутривенной инфузии растворов нитроглицерина или эуфиллина.

**Материалы и методы.** Выборку составили 30 больных ИБС (19 мужчин и 11 женщин, средний возраст –  $65,13 \pm 10,76$  года), находившихся на стационарном лечении в кардиологическом отделении ГУЗ ЦК МСЧ г. Ульяновска. Выборку разделили на 2 группы.

Первую группу составили 15 пациентов (9 мужчин и 6 женщин в возрасте  $64,5 \pm 11,7$  года) в удовлетворительном состоянии с диагнозом ИБС, стенокардия напряжения III ФК; артериальная гипертензия I–III степени, III стадии, риск 4; хроническая сердечная недостаточность IIА-Б стадии, III функциональный класс, в плановом порядке получавшие в/в инфузии эуфиллина в основном для улучшения мозгового и периферического кровообращения. Средняя продолжительность койко-дня в первой группе составила  $20,0 \pm 10,5$  дней.

Вторую группу составили 15 пациентов (10 мужчин и 5 женщин в возрасте  $65,8 \pm 10,0$  года) в среднетяжелом состоянии с диагнозом ИБС, стенокардия, III функциональный класс; артериальная гипертензия I–III степени, III стадии, риск 4; хроническая сердечная недостаточность IIА стадии, III функциональный класс, в плановом порядке с антиангинальной целью получавшие в/в инфузии нитроглицерина. Средняя продолжительность койко-дня во второй группе составила  $17,2 \pm 3,9$  года.

В обеих группах больные по показаниям получали терапию дезагрегантами,  $\beta$ -адреноблокаторами и ингибиторами ангиотензинпревращающего фактора. Каждому больному для оценки функционального состояния миокарда исходно проводилось дисперсионное картирование сердца с помощью скрининг-анализатора Карди2/4™ [КардиоВизор-06с]. Картирование сердца продолжали во время внутривенной капельной инфузии 10 мл 2,4 % раствора эуфиллина, разведенного в 200 мл физиологического раствора (в первой группе) или 1 мл 1 % раствора нитроглицерина, разведенного в 200 мл физиологического раствора, со скоростью введения 10 капель в минуту (во второй группе) с помощью последовательных непрерывных 30-секундных записей ЭКГ-сиг-

нала. Все исследования проводили через 4 часа после приема препаратов и через 2 часа после приема пищи в утреннее время.

У каждого больного определяли интегральный показатель «миокард» до и во время в/в инфузии указанных выше препаратов (15 исходных измерений и 15 измерений во время инфузии). Динамику показателя «миокард» в обеих группах оценивали по непараметрическому тесту Уилкоксона для связанных выборок. Достоверными считали изменения с вероятностью  $\alpha$ -ошибки  $< 0,05$ .

В каждой группе проводили кластерный анализ для выявления двух кластеров пациентов, максимально различающихся по следующим показателям:  $M_{min}$ ,  $M_{max}$ ,  $M_{me}$  (минимальное, максимальное значение показателя «миокард» и медиана данного показателя соответственно), ИШ (интерквартильная широта показателя «миокард»), возраст, число проведенных в стационаре койко-дней. В обеих группах число итераций устанавливалось равным 10 [2].

Оценка зависимости исходных показателей  $M_{me}$ , ИШ, возраста и числом койко-дней проводилась с помощью рангового коэффициента Спирмена.

**Результаты и обсуждение.** В первой группе пациентов, получавших в/в инфузии эуфиллина, отмечено достоверное уменьшение показателя «миокард» и его интерквартильной широты – ИШ, что свидетельствует в пользу улучшения функционального состояния миокарда. Данные представлены в табл. 1 и на рис. 1.

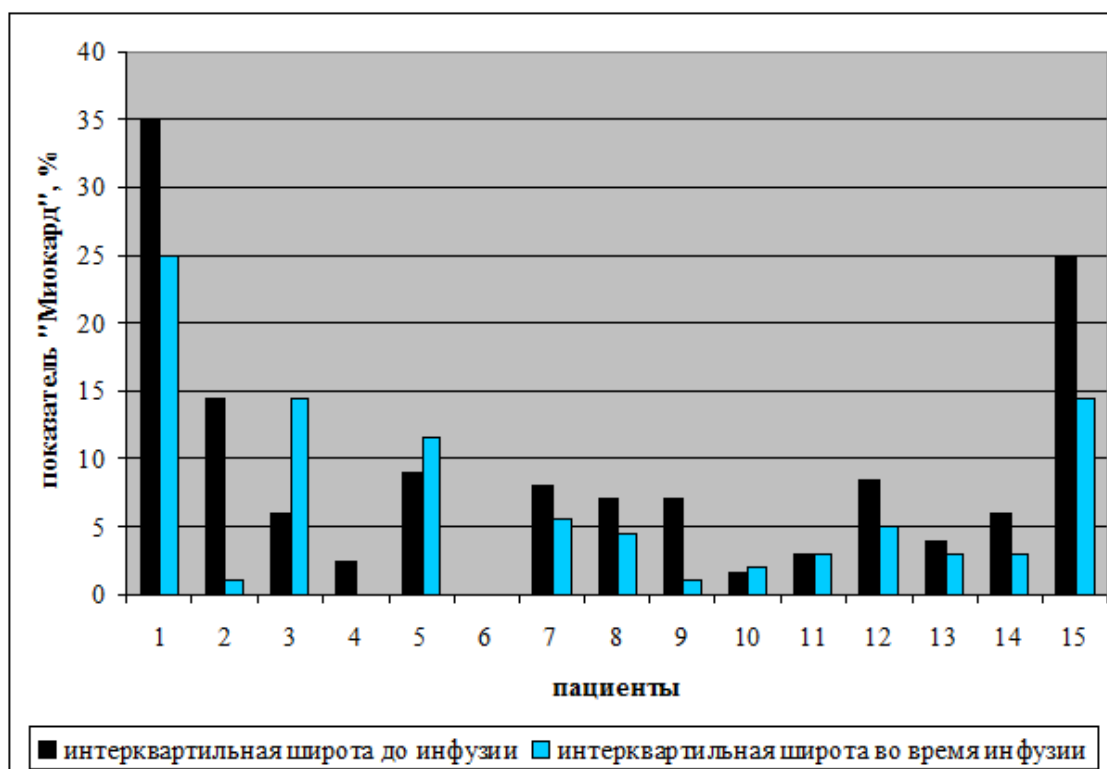
У 0,27 (95 % ДИ 0,01–0,52) пациентов, получавших в/в инфузии нитроглицерина, статистически значимых изменений показателя «миокард» и его интерквартильной широты отмечено не было ( $p=0,19$  и  $p=0,14$  соответственно). Однако у значительно большей части больных второй группы (с относительной частотой 0,73 (95 % ДИ 0,48–0,99)) во время инфузии нитроглицерина показатель «миокард» и его интерквартильная широта достоверно уменьшились, что свидетельствует об улучшении функционального состояния миокарда (табл. 2, рис. 2).

Таблица 1

## Динамика показателя «миокард» во время в/в инфузии эуфиллина

Показатель	Me	Min	Max	Квартили	
Возраст, лет	62,0	44,0	84,0	57,0	76,0
Койко-день	17,0	14,0	57,0	15,0	20,0
М	27,0	12,0	71,0	15,0	35,0
МЭ1	19,0	15,0	97,0	15,0	39,0
МЭ2	19,0	12,0	70,0	15,0	37,0
МЭ3	16,0	12,0	71,0	15,0	35,0
МЭ4	19,0	12,0	70,0	15,0	35,0
МЭ5	20,0	12,0	70,0	15,0	35,0
МЭ6	18,0	10,0	70,0	14,0	48,0
МЭ7	18,0*	11,0	58,0	15,0	25,0
МЭ8	16,0	12,0	70,0	15,0	35,0
МЭ9	18,0	14,0	70,0	14,0	35,0
МЭ10	19,0*	12,0	58,0	15,0	35,0
МЭ11	18,0*	12,0	70,0	14,0	35,0
МЭ12	19,0	12,0	56,0	14,0	35,0
МЭ13	15,0*	12,0	70,0	15,0	29,0
МЭ14	17,0*	12,0	61,0	14,0	27,0
МЭ15	18,0*	12,0	72,0	15,0	35,0

**Примечание.** М – показатель «миокард» перед инфузией эуфиллина; МЭ1–15 – показатель «миокард» в процессе непрерывной регистрации во время инфузии эуфиллина; \* – достоверное (тест Уилкоксона для связанных выборок) уменьшение показателя «миокард» с вероятностью  $\alpha$ -ошибки 0,05.



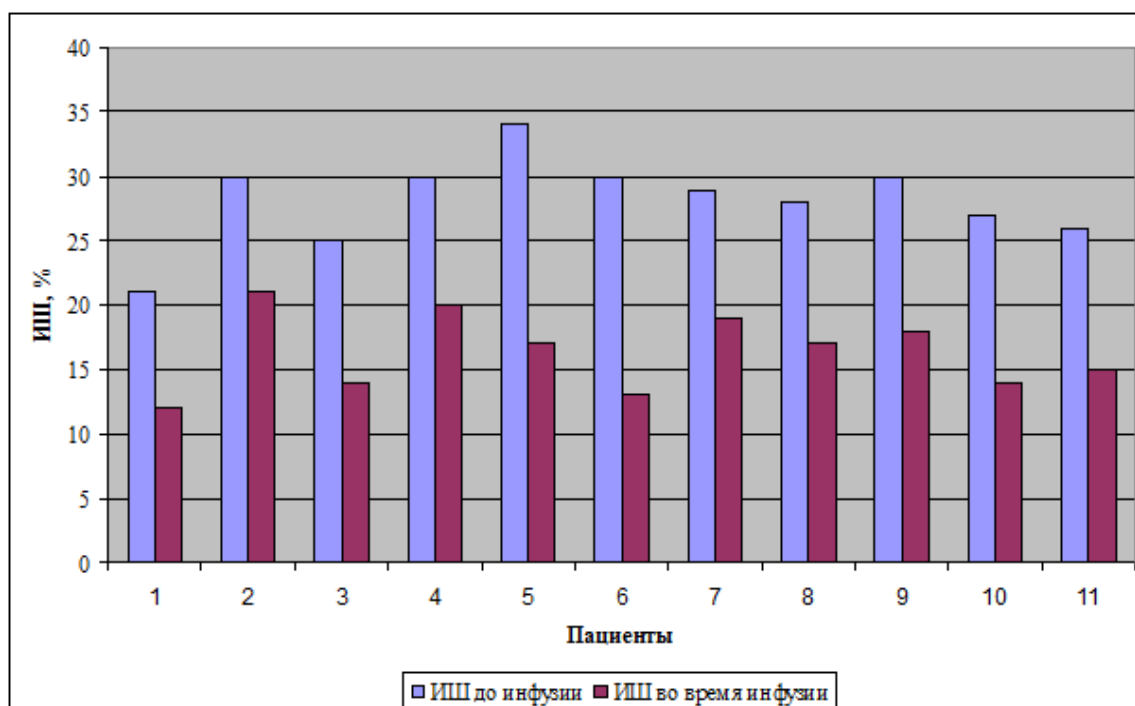
**Рис. 1.** Динамика интерквартильной ширины интегрального показателя «миокард» у каждого пациента первой группы

Таблица 2

## Динамика показателя «миокард» во время в/в инфузии нитроглицерина

	Me	Min	Max	Квартили	
Возраст, лет	68,0	38,0	80,0	62,0	73,0
Койко-день	16,0	14,0	30,0	15,0	18,0
M	25,0	15,0	64,0	17,0	40,0
MН1	21,0*	15,0	70,0	17,0	29,0
MН2	23,0*	12,0	51,0	14,0	35,0
MН3	23,0	12,0	70,0	15,0	35,0
MН4	23,0	14,0	50,0	17,0	35,0
MН5	22,0	15,0	61,0	16,0	35,0
MН6	22,0	14,0	70,0	15,0	31,0
MН7	25,0	12,0	71,0	15,0	35,0
MН8	18,0*	14,0	61,0	15,0	29,0
MН9	23,0	14,0	59,0	15,0	36,0
MН10	21,0*	15,0	52,0	15,0	35,0
MН11	24,0*	12,0	51,0	16,0	33,0
MН12	22,0*	13,0	55,0	15,0	28,0
MН13	23,0*	12,0	61,0	16,0	35,0
MН14	19,0*	12,0	59,0	15,0	32,0
MН15	20,0*	14,0	51,0	15,0	33,0

**Примечание.** M – показатель «миокард» перед инфузией нитроглицерина; MН1–15 – показатель «миокард» в процессе серийной регистрации во время инфузии нитроглицерина; \* – достоверное (тест Уилкоксона для связанных выборок) уменьшение показателя «миокард» с вероятностью  $\alpha$ -ошибки  $<0,05$ .



**Рис. 2.** Динамика интерквартильной широты интегрального показателя «миокард» у каждого пациента второй группы с  $p < 0,05$

В первой группе кластерный анализ продемонстрировал следующие результаты (табл. 3).

Таблица 3

## Результаты кластерного анализа по 2 средним в 1 группе

Показатель	Кластер 1	Кластер 2
Возраст	66,60	63,40
ПГ	27,40	16,30
Mmin1	32,60	14,80
Mmin2	28,20	13,40
Mmax1	71,40	26,40
Mmax2	69,40	21,00
Mme1	44,60	18,50
ИШ1	16,40	5,50
Mme2	45,00	15,80
ИШ2	14,00	2,35

**Примечание.** ПГ – продолжительность госпитализации в койко-днях, Mmin1 – среднее минимальное значение показателя «миокард» до инфузии эуфилина по 15 исходным измерениям; Mmin2 – среднее минимальное значение показателя «миокард» по 15 измерениям во время инфузии эуфилина; Mmax1 – среднее максимальное значение показателя «миокард» до инфузии; Mmax2 – среднее максимальное значение показателя «миокард» во время инфузии; Mme1 – среднее значение медианы до инфузии; Mme2 – среднее значение медианы во время инфузии; ИШ1 – средняя интерквартильная широта до инфузии; ИШ2 – средняя интерквартильная широта во время инфузии.

В первом кластере (5 пациентов, 33,3 %) оказались больные с большим числом проведенных койко-дней и со значительно более высокими цифрами основных характеристик показателя «миокард» и ИШ, в отличие от больных второго кластера (10 пациентов, 66,6 %) с достоверно меньшим числом койко-дней, у которых наблюдалась положительная динамика (снижение) характеристик показателя «миокард» и ИШ, что отражает функ-

циональное состояние миокарда.

В отличие от первой группы во второй группе больных, получавших инфузии нитроглицерина, в обоих кластерах оказались больные со статистически идентичной продолжительностью госпитализации (5 и 10 пациентов соответственно), но с достоверным различием между основными характеристиками показателя «миокард» и его интерквартильной широты (табл. 4).

Таблица 4

## Результаты кластерного анализа по 2 средним во 2 группе

Показатель	Кластер 1	Кластер 2
Возраст	68,80	64,30
ПГ	17,40	17,10
Mmin1	30,40	15,90
Mmin2	33,00	15,20
Mmax1	56,80	25,60
Mmax2	52,60	24,00
Mme1	43,40	19,50
ИШ1	9,10	2,65
Mme2	39,00	18,60
ИШ2	10,70	3,00

**Примечание.** ПГ – продолжительность госпитализации в койко-днях, Mmin1 – среднее минимальное значение показателя «миокард» до инфузии нитроглицерина по 15 исходным измерениям; Mmin2 – среднее минимальное значение показателя «миокард» по 15 измерениям во время инфузии нитроглицерина; Mmax1 – среднее максимальное значение показателя «миокард» до инфузии; Mmax2 – среднее максимальное значение показателя «миокард» во время инфузии; Mme1 – среднее значение медианы до инфузии; Mme2 – среднее значение медианы во время инфузии; ИШ1 – средняя интерквартильная широта до инфузии; ИШ2 – средняя интерквартильная широта во время инфузии.

Корреляционный анализ (по Спирмену) не выявил достоверной зависимости между продолжительностью госпитализации и возрастом больных (в первой группе  $r=0,43$ ,  $p=0,11$ , во второй группе  $r=-0,31$ ,  $p=0,25$ ), но позволил обнаружить взаимосвязь между показателем «миокард» и числом койко-дней в группе больных, получавших инфузии эуфиллина ( $r=0,84$ ,  $p=0,00$ ). Известно, что снижение показателя «миокард» отражает улучшение его функционального состояния.

Во второй группе достоверной связи между показателем «миокард» и продолжительностью госпитализации не было ( $r=0,41$ ,  $p=0,12$ ). Тем не менее в обеих группах мы обнаружили связь между интерквартильной шириной показателя «миокард» с продолжительностью госпитализации (в первой группе  $r=0,76$ ,  $p=0,001$ , во второй группе  $r=0,58$ ,  $p=0,02$ ).

Заключение. Известно, что механизм действия эуфиллина заключается в ингибировании фосфодиэстеразы, стабилизации цАМФ, блокаде аденозиновых рецепторов и снижении концентрации внутриклеточного кальция, что может способствовать расширению коронарных артерий [1]. Внутривенные инфузии эуфиллина за счет вышеназванных эффектов улучшили функциональное состояние миокарда, что подтверждается снижением показателя «миокард» и его интерквартильной ширины.

Нитроглицерин увеличивает содержание свободного радикала оксида азота (NO), активирующего гуанилатциклазу и увеличивающего содержание цГМФ (цГМФ, в свою очередь, контролирует дефосфорилирование легких цепей миозина) в гладкомышечных клетках сосудов [5; 7]. Расширяя преимущественно венозные сосуды, нитроглицерин вызывает депонирование крови в венозной системе и снижает венозный возврат крови к сердцу (преднагрузку) и конечное диастолическое наполнение левого желудочка. Системная артериальная вазодилатация (расширяет в основном крупные артерии) сопровождается снижением общего периферического сосудистого сопротивления и артериального давления, т.е. постнагрузки. Снижение пред- и постнагрузки на сердце и ослабление со-

противления коронарных артерий с одной стороны приводит, к уменьшению потребности миокарда в кислороде, с другой стороны, не исключает развития «синдрома обкрадывания» [10; 14].

Уменьшением потребности миокарда в кислороде и расширением коронарных сосудов объясняется зафиксированное нами у большинства больных стенокардией улучшение функционального состояния миокарда. «Синдром обкрадывания», в свою очередь, можно рассматривать в качестве возможной причины отсутствия снижения и/или даже прироста показателя «миокард» и его интерквартильной ширины.

Следует считать закономерным, что улучшение функционального состояния миокарда по данным дисперсионного картирования сердца коррелирует с уменьшением сроков госпитализации. Проведение дисперсионного картирования миокарда необходимо для решения вопросов об индивидуальной безопасности и эффективности внутривенных инфузий тех или иных лекарственных препаратов, в частности эуфиллина и нитроглицерина.

1. Бархатов, Д.Ю. Ишемия в вертебробазилярной системе: терапевтические подходы / Д.Ю. Бархатов, М.М. Танащян. – М. : Изд-во МАИ, 2010. – 8 с.

2. Герасимов, А.Н. Медицинская статистика : учебное пособие / А.Н. Герасимов. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 480 с.

3. Грачев, С.В. Новые методы электрокардиографии / С.В. Грачев, Г.Г. Иванов, А.Л. Сыркин. – М. : Техносфера, 2007. – 552 с.

4. Гришаев, С.А. Электрическая нестабильность миокарда у больных ишемической болезнью сердца: особенности клинико-инструментальной диагностики и прогнозирование течения : дис. ... д-ра мед. наук / С.А. Гришаев. – СПб., 2006. – 278 с.

5. Журавлева, И.А. Роль окиси азота в кардиологии и гастроэнтерологии / И.А. Журавлева, И.А. Мелентьев, Н.А. Виноградов // Клиническая медицина. – 1997. – №4. – С. 18–21.

6. Иванов, Г.Г. Дисперсионное ЭКГ-картирование: теоретические основы и клиническая практика / Г.Г. Иванов, А.С. Сулла. – М. : Техносфера, 2009. – 196 с.

7. Карпов, Ю.А. Внутривенные инфузии нитроглицерина при нестабильной стенокардии

/ Ю.А. Карпов, Е.А. Ноева, М.Я. Руда // Клиническая медицина. – 1990. – №2. – С. 39–43.

8. Карпов, Ю.А. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Стратегия и тактика лечения / Ю.А. Карпов, Е.В. Сорокин. – М. : Реафарм, 2003. – 256 с.

9. Пивченко, Н.А. Электрическая нестабильность миокарда у больных с артериальной гипертонией : дис. ... канд. мед. наук / Н.А. Пивченко. – М., 2004. – 132 с.

10. Поздняков, Ю.М. Стенокардия / Ю.М. Поздняков, В.С. Волков. – М., 2006. – 336 с.

11. Рязова, Е.Г. Электрическая негетерогенность и нестабильность сердечной мышцы у больных с осложненным и неосложненным течением гипертонической болезни : дис. ... канд. мед. наук / Е.Г. Рязова. – М., 2008. – 158 с.

12. Сулла, А.С. Дисперсионное картирование – новый метод анализа ЭКГ. Биофизические основы электродинамической модели биогенератора сердца / А.С. Сулла. – Режим доступа : [http://old.consilium-medicum.com/media/cardio/07\\_01/49.shtml](http://old.consilium-medicum.com/media/cardio/07_01/49.shtml).

13. Сулла, А.С. ЭКГ-анализатор КардиоВизор-06с: новые возможности выявления ишемии миокарда при скрининговых обследованиях и перспективы использования в функциональной диагностике / А.С. Сулла, Г.В. Рябыкина, В.Г. Гришин // Функциональная диагностика. – 2003. – №2. – С. 69–77.

14. Фрид, М. Кардиология в таблицах и схемах / М. Фрид, С. Грайнс. – М. : Практика, 2003. – 736 с.

## CLINICAL IMPORTANCE OF THE MIOCARDIAL FUNCTIONAL CONDITION CHANGES AT THE CORONARY HEART DISEASE PATIENTS DURING INTRAVENOUS INFUSIONS OF EUPHYLLINUM AND NITROGLYCERINUM SOLUTIONS

V.A. Semenov, V.V. Gnoevykh, S.E. Kozyretsky

*Ulyanovsk State University*

The analyse of functional condition changes at the coronary heart disease (CHD) patients during intravenous infusions of nitroglycerinum and euphyllinum is developed in the article. The method of ECG-signal dispersion is used for the monitoring of depolarisation and repolarisation processes within registration of an integral indicator «myocardium» (IM). We've found that either euphyllinum or nitroglycerinum infusions improve myocardial functional condition at the majority of patients. We've registered increasing of IM during nitroglycerinum infusion at approximately 27 % CHD patients, perhaps, because of the «robbing» syndrome, which has the link with increasing functional myocardial ahomogeneity.

**Keywords:** ECG-signal dispersion, myocardial functional condition at the CHD patients, intravenous infusions of nitroglycerinum and euphyllinum solutions.