УДК 616.12-008.46-02:616.127-005.8-07

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ ВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСА ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

Павлюкова Е.Н., Реброва Т.Ю., Кузьмичкина М.А., Афанасьев С.А., Карпов Р.С.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт кардиологии» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Томск, e-mail:tursky@mail.ru

Проведена оценка возможности использовать курс аурикулярной электростимуляции центральных ядер n. vagus для коррекции вегетативного статуса при сердечной недостаточностью ишемического генеза тяжелых функциональных классов. Проявление симпатической гиперактивности и состояние вегетативной регуляции оценивали по изменению частоты сердечных сокращений (ЧСС), контролируемых по суточным записям ЭКГ. Состояние эндогенных стресс-лимитирующих систем у пациентов оценивали по присутствию белков теплового шока (hsp70), определяемых иммуноферментным методом в лимфоцитах периферической крови. Показано, что даже при оптимально переносимой медикаментозной терапии, у всех пациентов, на момент включения в исследование, ЧСС была более 60 уд/мин, а фракция выброса левого желудочка менее 40%. У пациентов контрольной группы после sham-лечения мы не выявили статистически значимых изменений их клинического состояния. У пациентов, которым был проведен курс аурикулярной электростимуляции, установился новый баланс симпатической и парасимпатической иннервации, что выражалось в урежение ЧСС на фоне неизмененной базовой терапии. Изменение вегетативной регуляции сердца способствовало поддержанию функциональной состоятельности миокарда за счет дополнительной активации эндогенных стресс-лимитирующих систем организма. При этом установлена зависимость между урежением ЧСС и увеличением содержания белков hsp70. Сделано заключение, что при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза эффективная немедикаментозная коррекция вегетативного статуса достигается в том случае, когда организм пациента сохраняет возможность инициировать в лимфоцитах периферической крови дополнительный синтез стресс-белков hsp70.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, белки теплового шока, стресс-белки, вегетативная регуляция сердца, гиперсимтатикотония

NON-DRUG CORRECTION OF THE VEGETATIVE STATUS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART FAILURE

Pavlioukova E.N., Rebrova T.Y., Kuzmihkina M.A., Afanasiev S.A., Karpov R.S.

FSBI «Research Institute for Cardiology» of Siberian Branch under the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, e-mail:tursky@mail.ru

The assessment is carried out of possibility to use the course of aurikulyarny electrostimulation of the central kernels of n. vagus for correction of the vegetative status at ischemic heart failure. Manifestation of a sympathetic hyperactivity and condition of vegetative regulation were estimate by change of heart rate (HR) by 24 hours electrocardiogram monitoring. Condition of endogenic a stress – limiting systems in patients were estimated on presence of heart shock proteins (hsp70) which were defined by immunofermental method in lymphocytes of peripheral blood. Tolerable limit of drug – therapy, all patients had HR more than 60 beat/min, ejection fraction of left ventricle less than 40% at the moment of inclusion in research. We didn't reveal significant changes of patient clinical conditions after sham therapy. The new balance of a sympathetic and parasympathetic innervation was established at patients whom were performed course of auricular electrostimulation and it was expressive of reduced HR on a concurrent not changed drug therapy. Change of vegetative regulation of heart was conduced of sustentation of left ventricle myocardial functional due to of additional activation of endogenic stress-limiter systems of an organism. We found relation between reduce HR and increased level of hsp70. Conclusion, at chronic heart failure due to ischemic heart disease effective non-drug correction of the vegetative status is reached in that case when the organism of the patient keeps possibility to initiate in lymphocytes of peripheral blood additional synthesis hsp70 stress- proteins

Keywords: chronic heart failure, heat shock proteins, stress proteins

У больных с ишемической болезнью сердца, с тяжелой левожелудочковой дисфункцией наблюдается дисбаланс автономной нервной системы, сопровождающийся изменением вариабельности ритма сердца (ВСР). В настоящее время показана связь сниженной ВСР с прогнозом у больных с постинфарктным кардиосклерозом.

Установлено, что у больных ИБС с признаками тяжелой систолической сердечной недостаточности наблюдается перестройка адренорецепторного аппарата и структуры мембран [15]. В условиях хронической патологии это состояние закрепляется, в том числе и на уровне центральных ядер блуждающего нерва [15]. Развитие сердечной недостаточности является частым итогом хронической коронарной недостаточности (ИБС) [6, 11]. При этом у пациентов с такой патологией на клеточном уровне происходят морфофункциональные изменения сердечной мышцы. Так, показано, что при ИБС в кардиомиоцитах происходит перестройка адренорецепторного аппарата и структуры мембран [15]. При ИБС изменяется баланс вегетативной регуляции сердца с развитием выраженной гиперсимтатикотонией [10, 14]. В условиях хронической патологии это состояние закрепляется, в том

числе и на уровне центральных ядер блуждающего нерва [15].

Ранее нами было показано, что стимуляция центральных ядер блуждающего нерва в результате курса электроимпульсных воздействий на *r. auricularis,* расположенной на внутренней поверхности ушной раковины [7] позитивно влияет на состояние пациентов с сердечной недостаточностью ишемического генеза [9, 12]. При этом была установлена возможность влияния на такие факторы эндогенной стресс-лимитирующей системы, как белки теплового шока семейства hsp70. Было показано, что в организме больных хронической ИБС сохраняется возможность дополнительной активации синтеза белков теплового шока [4].

Целью данной работы являлась оценка возможности немедикаментозной коррекции вегетативного статуса у больных с сердечной недостаточностью ишемического генеза тяжелых функциональных классов.

Материал и методы исследования

В исследование включено 54 пациента в возрасте от 50 до 68 лет с хронической ИБС, тяжелой левожелудочковой дисфункцией и сердечной недостаточностью III–IV функционального классов (ФК) по классификации NYHA. У всех пациентов на момент включения в исследование частота сердечных сокращений (ЧСС) была более 60 уд/мин, а фракция выброса левого желудочка менее 40 %.

За месяц до включения в это исследование всем больным была подобрана оптимально переносимая медикаментозная терапия, включающая ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, β-адреноблокаторы, диуретики, нитраты и сердечные гликозиды. Данная терапия не изменялась в течение всего периода наблюдения. Всеми пациентами было подписано письменное информированное согласие на участие в исследовании, а сам протокол (№ 59) проведения клинического исследования был обсужден и одобрен комитетом по биомедицинской этике при ГУ НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН (ныне ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН) 10 января 2010 года.

Пациентам основной группы АЭВС ($n = 49$) медикаментозная терапия была дополнена курсом электровагусной стимуляции (АЭВС), включающим 15 сеансов, направленным на коррекцию вегетативного дисбаланса путем воздействии на *r. auricularis* n.vagi [7, 8]. Воздействие осуществляли биполярными импульсами электрического тока низкой частоты. В течение курса увеличивали силу тока и продолжительность воздействия от 0,05 до 0,15 мА и с 5 до 30 мин, соответственно. Подробное описание курса физиопроцедур и техника его выполнения даны в наших ранее опубликованных работах [9, 12]. Остальным пациентам (группа плацебо) выполняли имитацию лечения (sham-лечение). По основным клинико-демографическим характеристикам пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы.

Поскольку наиболее очевидным проявлением симпатической гиперактивности является частота сердечных сокращений (ЧСС) [11], состояние вегетативной регуляции оценивали именно по изменению этого показателя. ЧСС всех пациентов оценивали по суточным записям ЭКГ (исходно и через сутки после курса АЭВС).

Присутствие белков теплового шока hsp70 оценивали иммуноферментным методом, используя коммерческие наборы фирмы «ELISA Kit» (США) по протоколу производителя. Определение проводили в лизате лимфоцитов, полученных из периферической крови пациентов [2, 3]. Образцы крови брали на этапе включения пациентов в исследование и через сутки после последнего сеанса АЭВС.

Оценку статистической достоверности проводили с помощью теста Вилкоксона (Wilcoxon). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05 [1]. Результаты представлены в виде $M \pm SD$ (где M – среднее арифметическое, SD – среднеквадратичное отклонение), медианы и нижней и верхней квартилей.

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам обследования пациентов контрольной группы после sham-лечения мы не выявили статистически значимых изменений их клинического состояния. Иной результат был получен в основной группе пациентов, где произошло своеобразное расщепление эффекта (табл. 1). Оказалось, что у 34 пациентов произошло статистически значимое снижение ЧСС на 9,3 %, а у 15 пациентов подобный эффект отсутствовал. Поскольку урежение ЧСС, выявленное в основной группе пациентов, происходило на фоне неизмененной базовой терапии, но после АЭВС, нам представляется, что оно отражает изменения в вегетативной регуляции сердца. Установление нового баланса симпатической и парасимпатической иннервации должно способствовать поддержанию функциональной состоятельности сердечной мышцы.

Таблица 1

Показатели ЧСС у рассматриваемых групп пациентов до и после проведения курса АЭВС

Группы пациентов	Показатели ЧСС	
	Исходно	После лечения
Плацебо ($n = 5$)	73,666 ± 7,571	73,166 ± 6,753 $p = 0,4$
АЭВС группа ($n = 49$) – урежение ($n = 34$) – без урежения ($n = 15$)	73,326 ± 11,134 76,205 ± 10,863 66,800 ± 8,860	69,306 ± 9,376 $p = 0,0000001$ 69,058 ± 9,177 $p = 0,0000001$ 69,866 ± 9,950 $p = 0,000018$

Примечание. P – различие между исходными состояниями пациентов до и после лечения.

Согласно существующим представлениям более благоприятные функциональные условия для миокарда в результате коррекции вегетативного статуса при сердечной недостаточности достигаются, в том числе, и за счет дополнительной активации эндогенных стресс-лимитирующих систем. К числу последних относят и белки теплового шока [5, 13]. По нашим данным (табл. 2) после sham-лечения у пациентов контрольной группы содержание hsp70 практически не отличалось от показателей, полученных на момент их включения в исследование. Данные, полученные после аналогичных исследований в основной группе пациентов, усилили проявившуюся в этой группе неоднородность по изменению ЧСС. Так, содержание hsp70 оказалось увеличенным на 25 % именно у пациентов ответивших на АЭВС урежением ЧСС. Выявленное изменение содержания белков теплового шока было статистически значимо. Для пациентов, у которых АЭВС не привела к урежению ЧСС, мы не получили статистически значимого изменения содержания стресс-белков (см. табл. 2).

Таблица 2

Уровень стресс-белков в лимфоцитах периферической крови исследуемых групп пациентов

Показатель	Группы пациентов					
	Плацебо (n = 10)		АЭВС			
			С урежением ЧСС (n = 28)		Без урежения ЧСС (n = 10)	
	1	2	1	2	1	2
hsp 70	9,416 ± 6,741	14,342 ± 12,283 P = 0,326	12,545 ± 5,935	15,681 ± 7,848 P = 0,048	7,949 ± 2,814	13,938 ± 15,170 P = 0,674

Примечание. 1 и 2 – пробы, взятые в начале и в конце исследования; Р – различие между состояниями 1 и 2 в каждой группе.

Полученные результаты, хорошо согласуются с исследованиями других авторов, показавших, что при сердечной недостаточности, развившейся в результате постинфарктного ремоделирования, снижение или отсутствие изменений уровня белков теплового шока в лимфоцитах крови свидетельствует об истощении адаптивных эффектов эндогенной стресс-лимитирующей системы, связанной с этими белками [2, 3]. При этом авторы отмечают, что такой результат является неблагоприятным прогностическим фактором дальнейшего развития сердечной недостаточности. Вполне вероятно, что неспособность части пациентов, включенных в наше исследование, скомпенсировать гиперактивность симпатической иннервации сердца даже после курса АЭВС определяется более значительными морфофункциональными изменениями сердечной мышцы, обусловленными хроническим характером заболевания.

На основании полученных данных можно сделать заключение, что при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза эффективная коррекция вегетативного статуса с урежением ЧСС в результате проведения курса аурикулярной электровагусной стимуляции достигается в том случае, когда организм пациента сохраняет возможность инициировать в лимфоцитах периферической крови дополнительный синтез белков теплового шока hsp70.

Список литературы

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1999. – 459 с.

2. Драпкина О.М. Особенности синтеза белков теплового шока у больных постинфарктным кардиосклерозом // Клиническая медицина. – 2004. – № 9. – С. 25–28.

3. Ивашкин В.Т., Задорожная О.О. Клиническое значение содержания стресс-белка в лимфоцитах периферической крови больных инфарктом миокарда // Клиническая медицина. – 2001. – № 2. – С. 33–37.

4. Инициация синтеза стресс-белков в миокарде человека при ишемической болезни/ С.А. Афанасьев, Е.Н. Павлюкова, Ш.Д. Ахмедов и др.// Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2004. – 137 (10). – С. 368–370.

5. Меерсон Ф.З., Малышев И.Ю. Феномен адаптивной стабилизации структур и защита сердца. – М.: Наука, 1993. – 158 с.

6. Пархоменко Ю.В., Чистякова М.В. Особенности систолической и диастолической дисфункции левого и правого желудочков у больных пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса при формировании хронической сердечной недостаточности // Кардиология. – 2008. – № 1. – С. 30–36.

7. Песиков Я.С., Рыбалко С.Я. Атлас клинической аурикулотерапии. – М.: Медицина, 1990. – 257 с.

8. Патент РФ № 2327492 / 27.06.2008.

9. Писклова А.В., Афанасьев С.А., Антонченко И.В. Немедикаментозная коррекция вегетативного тонуса в лечении желудочковой экстрасистолии у пациентов с ишемической болезнью сердца // Вестник аритмологии. – 2006. – № 43. – С. 23–27.

10. Azevedo E.R., Parker J.D. Parasympathetic control of cardiac ympathetic activity: normal ventricular function versus congestive heart failure// Circulation. – 1999. – Vol. 100. – P. 274–279.

11. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial

Infarction) / La Rovere M.T., Bigger Jr. J.T., Marcus F.I., Mortara A., Schwartz P.J. // Investigators. Lancet. – 1998. – Vol. 351. – P. 478–484.

12. Effects of electrostimulation of the vagus afferent endings in patients with coronary artery disease / Zamotrinsky A., Afanasiev S., Karpov R.S., Cherniavsky A. // Coronary Artery Disease. – 1997. – Vol. 8, №8/9. – P. 551–557.

13. Kregel K. C. Invited Review: Heat shock proteins: modifying factors in physiological stress responses and acquired thermotolerance // J. Applied Physiol. – 2002. – Vol. 92, № 5. – P. 2177–2186.

14. Norepinephrine stimulates apoptosis in adult rat ventricular myocytes by activation of the beta-adrenergic pathway / Communal C., Singh K., Pimentel D.R., Colucci W.S.// Circulation.- 1998. – Vol. 98. – P. 1329–1334.

15. Parasympathetic Nervous System and Heart Failure Pathophysiology and Potential Implications for Therapy / Olshansky B., Sabbah H.N., Hauptman P.J., Colucci W.S. // Circulation. – 2008. – Vol. 118. – P. 863–871.

References

1. Glants S. Medico-biologicheskaya statistika. Moscow, Praktika, 1999. 459 p.

2. Drapkina O.M. Osobennosti sinteza belkov teplovogo shoka u bolnyh postinfarktnim kardiosklerozom// Klinicheskaya medicina. 2004. no. 9. pp. 25–28.

3. Ivashkin V.T., Zadoroznaya O.O. Klinicheskoe soderzhanie stressbelka v limfocitax perefericheskoj krovi bolnyh infarktom miokarda // Klinicheskaya medicin. 2001. no. 2. pp. 33–37.

4. Afanasev S.A., Pavlyukova E.N., Ahmedov Sh.D. Initciaciya sinteza stress-belkov v miokarde cheloveka pri ishemicheskoi bolezni// Byulleten' jeksperimental'noi biologii i mediciny. 2004. no. 137 (10). pp. 368–370.

5. Meerson F.Z., Malishev I.Yu. Fenomen adaptivnoj stabilizacii struktur i zashhita serdca. Moscow, Nauka, 1993. 158 p.

6. Parhomenko Yu.V., Cistyakova M.V. Osobennosti sistolicheskoj i diastolicheskoj disfunkcii levogo i pravogo zheludochkov u bolnyh pozhilogo i starcheskogo vozrasta so stabilnoi stenokardiei napryazheniya II-II funkcionalnogo klassa pri formirovanii hronicheskoj serdechnoi nedostatochnosti // Cardiologiya. 2008. no. 1. pp. 30–36.

7. Pyesikov Ya.S., Rybalko S.Ya. Atlas klinicheskoi aurikuloterapii. Moscow, Medicina, 1990. 257 p.

8. Patent RF no. 2327492 / 27.06.2008.

9. Pisklova A.V., Afanasev S.A., Antonchenko I.V., Nemedikamentoznaya korrekciya vegetativnogo tonusa v lechenii zheludochkovoi jekstrasistolii u pacientov s ishemicheskoi bolesn'yu serdca// Vestnik aritmologii. 2006. no. 43. pp. 23–27.

10. Azevedo E.R., Parker J.D. Parasympathetic control of cardiac ympathetic activity: normal ventricular function versus congestive heart failure // Circulation. 1999. Vol. 100. pp. 274–279.

11. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) / La Rovere M.T., Bigger Jr. J.T., Marcus F.I., Mortara A., Schwartz P.J. // Investigators. Lancet. 1998. Vol.351. pp. 478–484.

12. Effects of electrostimulation of the vagus afferent endings in patients with coronary artery disease / Zamotrinsky A., Afanasiev S., Karpov R.S., Cherniavsky A. // Coronary Artery Disease. 1997. Vol.8, no. 8/9. pp. 551–557.

13. Kregel K.C. Invited Review: Heat shock proteins: modifying factors in physiological stress responses and acquired thermotolerance // J. Applied Physiol. 2002. Vol.92, no. 5. pp. 2177–2186.

14. Norepinephrine stimulates apoptosis in adult rat ventricular myocytes by activation of the beta-adrenergic pathway / Communal C., Singh K., Pimentel D.R., Colucci W.S. // Circulation. 1998. Vol.98. pp. 1329 –1334.

15. Parasympathetic Nervous System and Heart Failure Pathophysiology and Potential Implications for Therapy / Olshansky B., Sabbah H.N., Hauptman P.J., Colucci W.S. // Circulation. 2008. Vol.118. pp. 863–871.

Рецензенты:

Ласукова Т.В., д.б.н., профессор кафедры медико-биологических дисциплин ФГБОУ ВПО «Томский государственный педагогический университет», г. Томск;

Матюшин Г.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и функциональной диагностики ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», г. Красноярск.

Работа поступила в редакцию 24.09.2012.