

Е.В.Давыдова

Расстройства регуляции пейсмекерной активности синусового узла сердца при кардиопатиях на фоне пневмокониозов

ГОУ ВПО "Челябинская государственная медицинская академия Росздрава", Челябинск

E.V.Davydova

Dysregulation of cardiac sinus pace-making activity in cardiopathy with underlying pneumoconiosis

Summary

Pneumoconiosis has one of the leading positions in occupational pathology at most industrial regions of Russia. This disease is characterized by torpid, slowly progressive course. The most frequent cause of death of working-aged patients with pneumoconiosis is the heart involvement. Using rhythmocardiography, the present authors have detected autonomic cardioneuropathy which is a pathogenic basis for early clinical manifestations of ischaemic heart disease in patients with pneumoconiosis.

Резюме

Пневмокониозы занимают одно из первых мест в структуре профессиональных заболеваний большинства промышленных регионов нашей страны, характеризуются медленно прогрессирующим течением. Наиболее частой причиной смерти в работоспособном возрасте больных пневмокониозом является сердечно-сосудистая патология. С помощью ритмокардиографии выявлена автономная кардионейропатия на фоне пневмокониоза, составляющая патогенетическую основу для ранней клинической манифестации ишемической болезни сердца.

В современной социально-экономической ситуации [1] в России наблюдается тенденция к ухудшению здоровья работающих, росту профессионально обусловленной заболеваемости и смертности в трудоспособном возрасте. Челябинская область является высокоразвитым промышленным регионом. В структуре профессиональной заболеваемости Челябинской области пневмокониоз (ПК) является преобладающим.

Анализ публикаций различных авторов [2–4] свидетельствует о формировании вегетативной дисфункции как одного из патогенетических звеньев в развитии сопутствующей сердечно-сосудистой патологии при ПК. Современные методы исследования периферической вегетативной регуляции пейсмекерной активности синусового узла (СУ), например высокоразрешающая ритмокардиография (РКГ), предоставляют такую возможность [5–7].

Целью данного исследования было изучение с помощью метода РКГ особенностей вегетативного статуса сегментарно-периферического уровня у больных ПК, влияющих на формирование клинически манифестированной сердечно-сосудистой патологии у этих пациентов.

Задачи исследования предполагали выявить с помощью РКГ и эхокардиографии (ЭхоКГ) признаки неспецифического вторичного поражения миокарда (кардиопатию) под воздействием производственной пыли фиброгенного характера; с помощью анализа variability сердечного ритма (СР) определить факторы регуляции СР у больных ПК; сопоставить

с помощью статистического анализа показатели ВСР при изолированном ПК и при сочетании его с ишемической болезнью сердца (ИБС); определить влияние вторичных неспецифических поражений миокарда на фоне ПК на ранний дебют ИБС у этих больных.

Материалы и методы

В Челябинском областном центре профпатологии в течение 5 лет были обследованы около 2 тыс. работников предприятий металлургической, машиностроительной, горнодобывающей отраслей промышленности. Из их числа выделены 132 пациента с силикозом и силикоантракозом (группа ПК). Контрольную группу (группа К) составили 48 здоровых мужчин, проходившие обследование во время медицинских осмотров, проводимых на предприятиях города. Все привлеченные к исследованию пациенты были мужского пола и сопоставимого возраста. Средний возраст в группах составил $39,3 \pm 4,6$ и $40,1 \pm 3,4$ года соответственно.

Критериями включения в группу больных ПК были длительный профессиональный контакт с высокофиброгенной пылью на производстве, доказанный стандартными методами исследования диагноз ПК, а также отсутствие других значимых соматических заболеваний, способных повлиять на результаты специального исследования.

Критериями включения в контрольную группу были отсутствие признаков патологии сердечно-

сосудистой системы и внутренних органов, а также контакта с вредными производственными профессиональными факторами.

Наряду с общеклиническими методами исследования было предпринято исследование волновой variability CP с помощью метода РКГ на аппаратно-программном комплексе КАП-РК-01 "Микор" (Россия) высокого разрешения с временным статистическим и непараметрическим спектральным анализом в покое (Ph) и в пробах: (Vm) – Вальсальвы–Бюркера, направленной преимущественно на парасимпатическую стимуляцию; (Pa) – Ашнера, направленной преимущественно на гуморально-метаболическую стимуляцию; (AOP) – активной ортостатической, направленной преимущественно на симпатическую стимуляцию; (PWC-120) – пробе с физической нагрузкой, дозированной по частоте сердечных сокращений (ЧСС) – 120 в минуту синхронно с электрокардиограммой в реально текущем времени.

В работе использованы показатели, соответствующие Российским стандартам variability сердечного ритма и *Task Force* (1996 г.), представляются информативные, достоверные, нормированные на исходное значение РКГ показатели [8, 9].

Помимо РКГ проводили обследование с помощью эхокардиографа *Sonoline L 40* (Siemens, Германия).

Методика динамичного наблюдения заключалась в ежегодном осмотре больных ПК с проведением объективного, инструментального и РКГ исследований. Каждый больной был осмотрен от 2 до 4 раз. Первоначально сформированная группа без какой-либо сопутствующей патологии получила название "чистой группы ПК". За 5 лет наблюдения в этой группе была выделена подгруппа больных с клинически манифестированной кардиоваскулярной патологией (подгруппа ПККВ) – 54 человека. Подгруппа с кардиоваскулярной патологией формировалась из больных ПК при появлении у них типичных коронарных жалоб, без исключения сопутствующей артериальной гипертензии, экстрасистолии. Из исследования исключались пациенты со случаями нестабильной стенокардии, а также больные с другими формами соматической патологии. ИБС и гипертоническую болезнь диагностировали в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения.

Результаты и обсуждение

При сопоставлении РКГ-показателей в исследованной чистой группе ПК были получены достоверные отличия от соответствующих значений в контрольной группе. Статистически достоверные ($p < 0,05$) отличия по критерию Стьюдента (t) были получены по показателю σ_{RR} (SDNN), указывающие на формирование стабилизации CP у больных ПК: $sRR_K - 0,054 \pm 0,004$, $\sigma_{RR}_{ПК} - 0,036 \pm 0,007$, $t = 6,25$.

Достоверно отличались в группах сравнения временные показатели парасимпатического ($\sigma_s - HF$) и

симпатического влияния на CP ($\sigma_m - LF$): $\sigma_{sK} - 0,039 \pm 0,018$, $\sigma_{sПК} - 0,012 \pm 0,003$, $t = 12,70$; $\sigma_{mK} - 0,024 \pm 0,013$, $\sigma_{mПК} - 0,013 \pm 0,003$, $t = 7,85$.

Отличия по временному показателю, связанному с гуморально-метаболическим влиянием на CP ($\sigma_l - VLF$), оказались менее выраженными: $\sigma_{lK} - 0,026 \pm 0,011$, $\sigma_{lПК} - 0,021 \pm 0,001$, $t = 2,54$.

Таким образом, в группе ПК стабилизация синусового ритма произошла преимущественно за счет снижения влияния на пейсмекеры СУ симпатопарасимпатической регуляции и в меньшей степени – гуморально-метаболической [10, 11].

По распределению мощности спектральной плотности разночастотных колебаний в энергетическом спектре синусового ритма в группе больных ПК можно отметить снижение симпатопарасимпатической доли ($\sigma_s \% - HF \%$, $\sigma_m \% - LF \%$): $\sigma_s \%_K - 52,01 \pm 18,007$, $\sigma_s \%_{ПК} - 17,240 \pm 5,92$, $t = 12,74$; $\sigma_m \%_K - 22,26 \pm 11,971$, $\sigma_m \%_{ПК} - 19,020 \pm 4,83$, $t = 1,74$. Гуморальная доля ($\sigma_l \% - VLF$) являлась преобладающей в сравнении с контрольной группой: $\sigma_l \%_K - 25,73 \pm 12,807$; $\sigma_l \%_{ПК} - 63,740 \pm 6,31$; $t = 18,59$.

Таким образом, в группе больных ПК имело место угнетение быстрой рефлекторной регуляции хронотропной функции пейсмекерных клеток и переход регуляции синусового ритма сердца на филогенетически более низкий гуморально-метаболический уровень, неспособный обеспечить быстрое реагирование ритма на постоянно меняющиеся эндо- и экзогенные стрессоры.

При визуальном анализе ритмо- и спектрограмм по сравнению с контрольной группой у пациентов группы ПК на фоне снижения общей variability CP дополнительной преобладающей периодикой были очень низкочастотные волны (ОНВ) с гарантированной девиацией вверх в связи с медленным увеличением RR-интервалов и таким же медленным снижением до исходного уровня. Период ОНВ в среднем составлял $40,962 \pm 8,773$ с, "пик" мощности спектральной плотности находился в очень низкочастотном диапазоне ($\sigma_l - VLF$), в среднем – $0,024 \pm 0,005$ Гц ($M \pm m$, $n = 50$). Средняя амплитуда l-волн во временном анализе в группе ПК во всех позициях была выше, чем у других пациентов. Более значимой была и их спектральная доля ($\sigma_l \% - VLF \%$) в Ph, Vm, Pa и PWC-120. Предположительно, эти показатели преобладали потому, что при используемом быстром преобразовании Фурье в диапазон очень низкочастотных колебаний (VLF %) включаются и ОНВ с девиацией вверх. При бронхиальной астме было найдено прямое доказательство связи ОНВ с бронхиальной обструкцией в бронходилатационном тесте с сальбутамолом [12]. Но у пациентов группы ПК не было клинических признаков бронхиальной обструкции. С целью выяснения генеза этих волн была проведена проба с сальбутамолом с последующей регистрацией РКГ. После пробы с сальбутамолом σ_l (длина волн) и $\sigma_l \%$ (количество) не изменились. Это указывало на стойкое ремоделирование в дыхательных путях: в Ph σ_l до сальбутамола –

0,021 ± 0,01, σ1 после сальбутамола – 0,023 ± 0,01, при $t = 1,33$; σ1 % до сальбутамола – 63,740 ± 6,31, σ1 % после сальбутамола – 61,302 ± 7,09, при $t = 1,03$ (в пробах достоверные отличия указанных РКГ-показателей также отсутствовали).

Чтобы доказать появление ОНВ на РКГ, связанное с актом дыхания был проведен корреляционный анализ между длиной (σ1) ОНВ и их количеством (σ1 %) с показателями функции внешнего дыхания (ФВД) – объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и жизненной емкостью легких (ЖЕЛ) (табл. 1). При этом была выявлена отрицательная значимая корреляция, которая доказывала, что при увеличении амплитуды и количества ОНВ на РКГ у больных ПК снижались показатели ЖЕЛ и ОФВ₁, а значит, ОНВ связаны с актом дыхания. Вероятно, ОНВ на РКГ обусловлены перибронхиальным фиброзом в дыхательных путях, характерным для ПК, формирующим рестрикцию и повышенную ирритацию бронхиальных рецепторов во время вдоха и выдоха.

У больных ПК, как в Ph, так и во всех пробах, были отмечены ОНВ, а особенно в Vm после глубокого вдоха и в PWC-120 после физической нагрузки. Реакция соответствовала направленности стимулов, но динамика ЧСС у больных ПК была достоверно ниже, по сравнению с пациентами группы контроля, за счет снижения рефлекторного симпатопарасимпатического влияния на пейсмекеры СУ и значительного преобладания гуморально-метаболического.

Таким образом, у больных ПК развивается неспецифический синдром автономной дисрегуляции в СУ – автономная кардионейропатия.

Помимо РКГ было проведено доплерэхокардиографическое (ДЭхоКГ) исследование сердца. Показатели ДЭхоКГ свидетельствовали о формировании диастолической дисфункции левого желудочка у больных "чистыми" формами ПК. Был проведен корреляционный анализ между показателями ДЭхоКГ и РКГ, в результате которого была выявлена значимая корреляционная связь между РКГ-показателями: t_{AB} , с (время достижения максимальной реакции в пробе), tr , с (время восстановления после стимула в пробе), в пробах с активным ортостазом (Aop) и дозированной физической нагрузкой (PWC-120), а также показателями ДЭхоКГ, подтверждающими диастолическую дисфункцию миокарда левого желудочка (максимальная скорость трансмитральных потоков в начале (E, см/с) и в конце (A, см/с) диастолы; а также изменение давления заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК, мм рт. ст.), IVRT (мс) – время изоволюмического расслабления лево-

Таблица 1
Коэффициент корреляционного анализа (r) между ВСП-данными и показателями спирометрии в группе больных ПК (n = 49)

РКГ-показатели	ЖЕЛ	ОФВ ₁
σ1 Ph	-0,312*	-0,254
σ1 Vm	-0,389*	-0,353*
σ1 Aop	-0,323*	-0,301*
σ1 PWC-120	-0,334*	0,099
σ1 % Ph	-0,261*	-0,287*
σ1 % Vm	-0,259*	-0,408**
σ1 % Pa	-0,118	-0,288*
σ1 % Aop	-0,247*	-0,190
σ1 % PWC-120	-0,321**	-0,298*

Примечание: * – корреляция значима на уровне 0,05 (2-сторонняя); ** – корреляция значима на уровне 0,01 (2-сторонняя).

го желудочка в диастолу, ДТ (мс) – время замедления раннего диастолического наполнения (табл. 2).

Таким образом, по данным ДЭхоКГ, в группе больных с "чистой" формой ПК была выявлена диастолическая дисфункция левого желудочка, которая подтверждала формирование кардиомиопатии под воздействием вредных производственных факторов. Ингалируемая фиброгенная пыль обладает общесистемным действием на организм человека за счет высокой концентрации в крови биологически активных веществ при гибели кониофагов [4].

Вероятно, неспецифическое поражение миокарда на фоне профзаболевания являлось патогенетическим плацдармом для раннего клинического дебюта кардиоваскулярной патологии у больных ПК.

При исследовании в динамике подгруппы ПККВ на РКГ выявлено еще более значительное снижение ВСП за счет угнетения влияния на пейсмекеры синусового узла симпатопарасимпатической регуляции и в меньшей степени – гуморально-метаболической: $\sigma RR_{ПККВ} = 0,019 \pm 0,001$, $t = 3,13$.

У больных ПК в сочетании с ИБС отмечалось угнетение парасимпатического (σs – HF) и симпатического (σm – LF) влияния на СР: $\sigma s_{ПККВ} = 0,007 \pm 0,003$, $t = 14,07$; $\sigma m_{ПККВ} = 0,010 \pm 0,003$, $t = 10,61$.

Гуморально-метаболическое влияние на СР (σ1 – VLF) также было снижено, но в меньшей степени по сравнению с симпатопарасимпатическим: $\sigma 1_{ПККВ} = 0,015 \pm 0,01$, $t = 5,61$.

По распределению мощности спектральной плотности разночастотных колебаний в энергетическом спектре синусового ритма можно отметить

Таблица 2
Коэффициент корреляционного анализа (r) между ВСП-данными и показателями ДЭхоКГ в группе больных ПК (n = 109)

РКГ-показатель	E	A	E/A	ДЗЛК	IVRT	ДТ
t_{AB} , с, Aop	-0,311*	0,319*	-0,127	0,266**	0,327*	0,127
t_{AB} , с, PWC-120	-0,313**	0,231*	-0,355**	0,315*	0,272*	0,096

Примечание: * – корреляция значима на уровне 0,05 (2-сторонняя); ** – корреляция значима на уровне 0,01 (2-сторонняя).

снижение симпато-парасимпатической доли (σ_s % – HF %, σ_m % – LF %): σ_s %_{ПККВ} – $11,09 \pm 8,476$, $t = 13,60$; σ_m %_{ПККВ} – $23,52 \pm 11,57$, $t = 0,98$.

Гуморальная доля (σ_1 % – VLF) преобладала по сравнению с контрольной группой: σ_1 %_{ПККВ} – $65,39 \pm 13,55$, σ_1 %_к – $25,73 \pm 12,807$, $t = 19,47$.

В пробах реакция соответствовала направленности стимулов, но динамика ЧСС у больных подгруппы ПККВ была достоверно ниже по сравнению с чистой группой ПК за счет еще более выраженного снижения рефлекторного симпато-парасимпатического влияния на пейсмекеры СУ и значительного преобладания гуморально-метаболического.

Кроме того, на РКГ у больных ПК в сочетании с ИБС были выявлены участки стабилизации в АОР и PWC-120, синхронные с депрессией ST на ЭКГ. У больных подгруппы ПККВ ОНВ не регистрировались, вероятно, за счет более значительного угнетения ВСР на фоне присоединившейся ишемической кардиомиопатии.

Ишемическая кардиомиопатия на фоне автономной кардионейропатии способствовала более выраженным структурным изменениям в сердце, что подтверждало ДЭхоКГ-исследование. Был проведен корреляционный анализ непараметрическим методом Спирмена между показателями ДЭхоКГ и РКГ, в результате которого выявлена значимая корреляционная связь (табл. 3) между РКГ-показателями: t_{AB} , с (время достижения максимальной реакции в пробе), tr , с (время восстановления после стимула в пробе), в пробах с активным ортостазом (Аор) и дозированной физической нагрузкой (PWC-120), а также показателями ДЭхоКГ, подтверждавшими систолическую дисфункцию миокарда левого желудочка: ТЗСЛЖ (мм) – толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП (мм) – толщина межжелудочковой перегородки, ММЛЖ (г) – масса миокарда левого желудочка, ИММЛЖ (г/м²) – индекс массы миокарда левого желудочка, ФВ (%) – фракция выброса левого желудочка, VCF(с⁻¹) – скорость циркулярного укорочения волокон миокарда.

Таким образом, по данным ДЭхоКГ, у больных ПК в сочетании с ИБС была выявлена систолическая дисфункция левого желудочка, которая подтверждала изменение структурных параметров миокарда

на фоне профессионально-обусловленной кардиопатии и ИБС.

Для доказательства потенцирующего действия вредных производственных факторов был проведен корреляционный анализ между стажем работы во вредных условиях и возрастом больных, когда регистрировался дебют кардиоваскулярной патологии. Была выявлена значимая обратная корреляционная связь ($r = -0,561$). Это означало, что чем больше стаж контакта с вредными производственными факторами, тем вероятнее дебют кардиоваскулярной патологии в более молодом возрасте.

Заключение

ПК является полипатией. Формирование вторичного неспецифического поражения миокарда в результате воздействия фиброгенной производственной пыли способствует раннему дебюту кардиоваскулярной патологии. Стабилизация синусового ритма является предвестником и маркером органических изменений не только в СУ, но и в сердце в целом [9–11]. РКГ – метод диагностики, позволяющий выделить группу риска среди больных ПК по развитию кардиоваскулярной патологии, а соответственно, осуществить профилактические мероприятия, которые позволят снизить сердечно-сосудистую заболеваемость, инвалидность и смертность у лиц трудоспособного возраста в Российской Федерации.

Результаты данного исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. С помощью РКГ и ДЭхоКГ были выявлены признаки неспецифического вторичного поражения миокарда (кардиопатия) под воздействием производственной пыли фиброгенного характера.
2. У больных ПК была выявлена преобладающая роль гуморально-метаболического фактора в регуляции СР и угнетение быстрого рефлекторного симпато-парасимпатического влияния.
3. У больных ПК были отмечены РКГ-особенности варианта нарушения регуляции в СУ в виде ОНВ с девиацией вверх в диапазоне VLF.
4. При сопоставлении статистических показателей анализа ВСР у больных с "чистыми" формами ПК и при сочетании ПК с ИБС наблюдалось более

Таблица 3
Коэффициент корреляционного анализа (r) между ВСР-данными и показателями ДЭхоКГ в группе больных ПККВ ($n = 39$)

РКГ-показатель	ТЗСЛЖ	ТМЖП	ММЛЖ	ИММЛЖ	ФВ	VCF
t_{AB} , с, Аор	0,311*	0,390*	0,317*	0,331*	0,089	0,187
	0,012	0,004	0,126	0,098	0,178	-0,127
	0,416*	0,419*	0,535**	0,342**	-0,098	-0,435*
t_{AB} , с, PWC-120	0,302**	0,315*	0,333**	0,289*	-0,271*	-0,368*
	0,056	0,112	0,234	0,181	-0,087	-0,154
	0,567**	0,301*	0,443*	0,376**	-0,454*	-0,324*
tr , с, PWC-120	0,253*	0,223*	0,254*	0,310**	-0,352**	-0,319**
	0,211	0,091	0,242	0,115	-0,134	-0,087
	0,319*	-0,023	0,034	0,498*	-0,362*	-0,352**

Примечание: * – корреляция значима на уровне 0,05 (2-сторонняя); ** – корреляция значима на уровне 0,01 (2-сторонняя).

выраженное угнетение общей вариабельности сердечного ритма во 2-м случае.

5. Вторичное неспецифическое поражение миокарда на фоне ПК способствовало более раннему клиническому дебюту кардиоваскулярной патологии у этих больных.

Литература

1. Измеров Н., Тарасова Л. Профессиональная заболеваемость и ее профилактика в эпоху экономических перемен. *Врач* 2006; 8: 34–36.
2. Артамонова В.Г., Клишева З.Н., Плющ О.Г. и др. Особенности течения и экспертиза трудоспособности при вибрационной болезни на современном этапе. В кн.: Актуальные вопросы профилактики воздействия шума, вибрации, ультразвука в условиях современного производства: Тезисы докладов Всесоюзной научно-практической конференции, посвященной 100-летию со дня рождения Е.Ц.Андреевой-Галаниной. М.; 1988; т. 2: 4–5.
3. Жовтяк Е.П., Семенникова Т.К., Ярина А.Л. и др. Клинико-рентгенологическая диагностика и классификация профессионального флюороза. *Медицина труда и пром. экол.* 2000; 3: 17–20.
4. Кацнельсон Б. А., Алексеева О. Г., Привалова Л. И., Ползик Е. В. Пневмокониозы: патогенез и биологическая профилактика. Екатеринбург; 1995. 123–234.
5. Александров О.В., Стручков П.В., Гуревич М.В. Вариабельность ритма сердца у больных с легочной патологией: обзор. *Рос. мед. журн.* 2003; 3: 45–47.
6. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Миронова Т.Ф. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем: Метод. рекомендации. Челябинск: Рекпол; 2002. 54–60.
7. Миронова Т.Ф., Миронов В.А. Клинический анализ волновой структуры синусового ритма сердца. (Введение в ритмокардиографию и атлас ритмокардиограмм). Челябинск; 2004. 23–45.
8. Вариабельность сердечного ритма. Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования. Рабочая группа Европейского кардиологического общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии; 2000. 34–56.
9. Akselrod S., Gordon D., Ubel F. et al. Power spectrum analysis of heart rate fluctuations: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981; 213: 220–222.
10. Akselrod S. Components of heart rate variability. Basic studies. In: Malik M., Camm A.J., eds. *Heart rate variability*. New York: Futura Publishing Company Inc.; 1995. 147–163.
11. Camm J., Lu Fei. Risk stratification following myocardial infarction: heart rate variability and other risk factors. In: Malik M., Camm A.J., eds. *Heart rate variability*. New York: Futura Publishing Company, Inc.; 1995. 369–393.
12. Калмыкова А.В. Периферическая вегетативная регуляция пейсмекерной активности синусового узла сердца при бронхиальной астме: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск; 2007. 9.

Поступила 15.02.08
© Давыдова Е.В., 2008

УДК 616.24-003.662-06:616.125.4-07