



А.В. Сафроненко, Ю.С. Макляков, Н.В. Сухорукова, А.В. Криштопа

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И ПАТОГЕНЕЗ ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ РЕФРАКТЕРНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Ростовский государственный медицинский университет

кафедра фармакологии и клинической фармакологии

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

Цель: выявление особенностей нарушения вегетативной регуляции ритма сердечной деятельности у больных рефрактерной артериальной гипертензией (АГ) на фоне сахарного диабета (СД) 2 типа.

Материалы и методы: обследовано 30 больных с АГ (1 группа) и 16 больных с рефрактерной АГ (2 группа). Больные двух групп имели СД 2 типа. Контрольная группа - 30 практически здоровых людей без АГ. Всем больным проведено холтеровское ЭКГ мониторирование, вегетативные тесты Шелонга, Вальсальвы, пробу с глубоким дыханием, а также оценивали окислительную модификацию белков и антиоксидантную защиту.

Результаты: в 1-й и 2-й группах выявлено уменьшение показателей рNN50 до $20,2 \pm 2,9$ мс и $10,4 \pm 4,1$ мс и rMSSD до $31,2 \pm 5,3\%$ и $23,9 \pm 6,1\%$ соответственно. Электрическая нестабильность миокарда выявлена у 60% больных 1-й группы и у 81,2% пациентов 2-й группы в виде альтернации зубца Т.

Выводы: нарушения вариабельности сердечного ритма - ранее проявление поражения миокарда у больных АГ и СД 2 типа, а прогрессирующее снижение активности парасимпатического и/или повышение симпатического отдела вегетативной нервной системы ассоциировано с повышением интенсивности окислительной модификации белков.

Ключевые слова: рефрактерная артериальная гипертензия, сердечный ритм..

A.V. Safronenko, Y.S. Maklyakov, N.V. Sukhorukova, A.V. Krishtopa

EARLY DIAGNOSIS AND PATHOGENESIS OF HEART FAILURE IN PATIENTS WITH REFRACTORY HYPERTENSION AND DISORDERS OF CARBOHYDRATE METABOLISM

Rostov State Medical University,

Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology

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

Purpose: To reveal the peculiarities of violations of the vegetative regulation of a rhythm of cardiac activity in patients with refractory hypertension on the background of type 2 diabetes.

Materials and methods: we examined 30 patients with hypertension (group 1) and 16 patients with refractory hypertension (group 2). Patients of the two groups were of type 2 diabetes. Control group - 30 practically healthy people. All patients were Holter ECG monitoring, autonomic tests Шелонга, Вальсальвы, the sample with a deep breath, and also evaluated the oxidative modification of proteins and antioxidant protection.

Results: in 1-st and 2-nd groups identified the reduction of pNN50 to 20.2 ± 2.9 ms and 10.4 ± 4.1 ms and rMSSD to $31.2 \pm 5.3\%$ and $23.9 \pm 6.1\%$, respectively. Electrical instability infarction is detected in 60% of patients of the 1st group and in 81.2% of patients of the 2nd group in the form of альтернации detection.

Summary: the violation of the variability of cardiac rhythm - earlier manifestation of defeat infarction in patients with hypertension and diabetes 2 типа, and a progressive decline in the activity of the parasympathetic nerve and/or the increase of the sympathetic Department of the vegetative nervous system is associated with increased intensity of oxidative modification of proteins.

Key words: refractory hypertension, heart rhythm.



Введение

Отклонения, возникающие в регулирующих системах сердца, как правило, предшествуют гемодинамическим, метаболическим, энергетическим нарушениям и, следовательно, являются наиболее ранними прогностическими признаками поражения органов-мишеней при рефрактерной артериальной гипертензии. Сердечный ритм служит индикатором этих отклонений, а потому исследование variability сердечного ритма (ВСР) у больных с такой сложной патологией как рефрактерная артериальная гипертензия (АГ) на фоне нарушений углеводного обмена имеет важное прогностическое и диагностическое значение [1]. Рефрактерная АГ диагностируется, если при приеме трех антигипертензивных препаратов разных классов, включая диуретик, в оптимальных дозах не удается достичь целевого артериального давления (АД) [2]. При этом пациенты, у которых АД контролируется приемом 4-х и более препаратов, также должны расцениваться как резистентные к лечению [3]. В условиях длительно повышенного АД при неконтролируемом течении заболевания развиваются патологические процессы в органах-мишенях, прежде всего, в сердце [3]. Кроме того, при коморбидно протекающем сахарном диабете (СД) 2 типа с АГ значительно повышается риск развития коронарного атеросклероза, инфаркта миокарда и внезапной смерти больных [4]. Развитие диабетической кардиомиопатии и нейропатии опосредовано прямым воздействием метаболических нарушений на нервную ткань, усилением неферментного гликозилирования белков клеток проводящей системы сердца [4]. Это объясняет несомненную актуальность поиска новых методов ранней диагностики нарушений ритмогенеза в сердце у больных рефрактерной АГ и СД, среди которых ведущее место занимает исследование ВСР.

Цель работы - выявление особенностей нарушения вегетативной регуляции ритма сердечной деятельности у больных рефрактерной АГ на фоне СД.

Материалы и методы

Обследовано 30 больных с АГ (1 группа) и 16 больных с рефрактерной АГ (2 группа). Все больные АГ двух групп имели СД 2 типа. Контрольную группу составили 30 практически здоровых людей без АГ. Всем больным проведено холтеровское мониторирование ЭКГ на аппаратно-компьютерном комплексе Кармин (г. Таганрог). Путем статистической обработки рассчитывали показатели временного и спектрального анализа ВСР. Среди показателей ВСР во временной области анализировали среднее квадратическое отклонение (СКО) RR-интервалов; pNN50 (%) – процент от общего количества последовательных пар интервалов, различающихся более чем на 50 мс, полученных за весь период записи; rMSSD – квадратный корень средних квадратов разницы между смежными RR-интервалами, отражающий быстрые высокочастотные колебания в структуре ВСР. Кроме того, определяли variability и дисперсию интервала QT по результатам суточного мониторирования ЭКГ. Для изучения нелинейных характеристик ВСР использовали показатель фрактальной размерности временного ряда (FrD) в динамике его изменения при проведении вегетативных проб - окклюзионной и с изометрической на-

грузкой (максимальный жим недоминантной рукой в течение 1 мин). Для определения фрактальной размерности временного ряда интервалов кардиоинтервалограммы использовался дисперсионный метод, предложенный в работе Bassingthwaite P. et al. [5].

Вегетативные тесты Шелонга (клино-ортостатическую пробу), Вальсальвы, пробу с глубоким дыханием проводили по общепринятым методикам.

С целью оценки окислительной модификации белков и антиоксидантной защиты в плазме крови больных был проведен анализ спонтанного и металл-катализируемого окисления белков по уровню карбонильных производных, образованию битиризиновых сшивок, степени фрагментации [6].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы STATISTICA 6.0.

Результаты и обсуждение

По результатам временного анализа ВСР у больных двух групп выявлено снижение функции разброса (на основании данных о среднеквадратическом отклонении) и усиление функции концентрации ритма, очевидно, вследствие ослабления тонических влияний парасимпатической нервной системы. На это указывало уменьшение показателей pNN50 до $20,2 \pm 2,9$ мс и $10,4 \pm 4,1$ мс и rMSSD до $31,2 \pm 5,3\%$ и $23,9 \pm 6,1\%$ в 1-й и 2-й группах соответственно, против $38,2 \pm 2,3\%$ и $72,3 \pm 5,2\%$ в контрольной группе ($p < 0,05$). У больных 2-й группы данные изменения были более выражены.

Спектральный анализ ВСР свидетельствовал о статистически достоверном ($p < 0,05$) уменьшении мощности всех компонентов спектра у больных АГ и нарушениями углеводного обмена: как медленных (LF) и очень медленных волн (VLF), отражающих степень активации симпатических сегментарных и церебральных центров регуляции, так и быстрых волн (HF), обусловленных парасимпатическими влияниями. Наряду с этим, у больных исследуемых групп отмечалось относительное преобладание волн большого периода, свидетельствующих о доминировании симпатических влияний, тогда как у здоровых людей отношение LF/HF приближалось к 1.

Учитывая отсутствие четкой зависимости между показателями частотного и спектрального анализа ВСР, были сопоставлены полученные данные с результатами оценки вегетативных проб. У больных двух групп, в отличие от здоровых людей, происходило статистически достоверное изменение тестов, характеризующих поражение парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Патологические значения прироста АД при клино-ортостатической пробе и незначительное увеличение ЧСС при вставании и физической нагрузке, свидетельствовали о вовлечении в патологический процесс симпатической нервной системы.

Электрическая нестабильность миокарда выявлена при проведении суточного мониторирования ЭКГ у 18 больных (60%) 1-й группы и у 13 пациентов (81,2%) 2-й группы в виде альтернации зубца Т. Среди пациентов контрольной группы данный феномен не зарегистрирован. Особый интерес, на наш взгляд, представляют данные об увеличении дисперсии (по данным стандартной ЭКГ) и variability (по результатам холтеровского мониторирования) интервала QT у больных АГ и нарушениями углеводного обмена относительно пациентов



контрольной группы. У больных с рефрактерной АГ признаки электрофизиологической неоднородности миокарда были более выражены.

В результате применения методов нелинейной динамики было установлено, что в спектре мощности кардиоинтервалограммы у больных 1 и 2 групп доля непериодических хаотических компонентов, имеющих фрактальную природу, составляла, соответственно, 64% и 89%. У больных 1-й группы показатель FrD сердечного ритма находился в интервале 1,0-1,24, в среднем составив $1,11 \pm 0,004$. У пациентов 2-й группы происходило снижение фрактальной размерности, что свидетельствовало об усилении непериодичности хаотической компоненты кардиоинтервалограммы. Так, показатель FrD сердечного ритма колебался в диапазоне 0,80-1,0, в среднем составив $0,94 \pm 0,001$. Снижение FrD у больных 2-й группы обратно коррелировало с усилением влияния симпатических нервов на сердце. Кроме того, усиление «хаоса» в структуре ритма сердца находилось в тесной прямой взаимосвязи с количеством экстрасистол, появление которых связано с повышенным риском внезапной сердечной смерти. При проведении вегетативных проб показатель фрактальной мощности снижался. Процент снижения FrD у больных 2-й группы был выше, чем у пациентов 1-й группы. Таким образом, проведение вегетативных проб сопровождалось увеличением хаотических свойств сердечного ритма, более выраженным при усилении патологии углеводного обмена. Чем выраженнее было ослабление парасимпатических модуляций сердечного ритма и повышение симпатического тонуса в условиях проведения проб, тем выше был удельный вес хаотической перестройки сердечного ритма.

Итак, результаты исследования свидетельствовали об уменьшении ВСР у пациентов с АГ и нарушениями углеводного обмена и однозначно указывали на наличие у них признаков вегетативного дисбаланса. Известно, что наиболее чувствительным показателем ВСР, имеющим прогностическое значение, является СКО, которое характеризует вегетативную регуляцию сердечной деятельности в целом и зависит от воздействия как симпатического, так и парасимпатического отделов нервной системы [7]. Другие показатели частотного анализа также свидетельствовали об уменьшении ВСР у больных двух групп вследствие ослабления тонуса блуждающего нерва и/или повышения активности центров, отражающих уровень симпатико-адреналовой или эрготропной активации.

По мнению И.И. Дедова с соавт. [4] эти процессы взаимосвязаны, поскольку активация высших вегетативных центров, отвечающих за метаболизм и энергетический обмен, сопровождается подавлением активности ниже-

лежащих уровней регуляции, снижением ВСР и уменьшением суммарной мощности спектра в диапазоне дыхательных волн и медленных волн 1 и 2 порядка. По нашему мнению, логичным было бы обнаружение повышения мощности медленных волн за счет симпатикотонии.

Однако нам не удалось выявить подобной закономерности, что еще раз подтверждает широко распространенное мнение о трудности однозначной интерпретации данных анализа ВСР и отсутствие корреляции между показателями частотного и спектрального анализа. Сопоставление полученных данных с результатами оценки вегетативных проб указывало, что в формировании изменений ВСР у больных АГ и нарушениями углеводного обмена заинтересованы оба отдела вегетативной нервной системы.

Развитие диабетической кардиомиопатии и нейропатии опосредовано прямым воздействием метаболических нарушений на нервную ткань, усилением неферментного гликозилирования белков клеток проводящей системы сердца [8]. Хроническая гипергликемия увеличивает количество гликогемоглобина и других продуктов конечного гликозилирования белков [8] и, как известно, является одним самых важных факторов в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений диабета. Содержание гликированного гемоглобина у больных 2-й группы - $8,30 \pm 0,19\%$ было выше аналогичного показателя у пациентов 1 группы ($7,56 \pm 0,15\%$) на 9,8% ($p < 0,05$). Встречаемость высокого уровня гликированного гемоглобина более 7,5% у больных 1 группы составляла 37,3%, а у пациентов 2 группы - почти в 2 раза выше (69,6%). Таким образом, у обследуемых больных рефрактерность АГ была связана с высоким уровнем гликированного гемоглобина.

В результате хронической гипергликемии происходит интенсивное образование свободных радикалов. Определенное количество свободных радикалов в физиологических условиях образуется в организме постоянно, при этом имеется постоянный баланс между уровнем свободных радикалов (оксидантов) и активностью системы антиоксидантной защиты. Однако при определенных условиях образование реактивных, радикальных соединений увеличивается, что приводит к оксидативному стрессу, который сопровождается нарушением равновесия между указанными системами с увеличением количества оксидантов, которые ведут к повреждению биологических молекул в клетках. Такие поврежденные биологические молекулы, представленные соединениями или веществами (белки, липиды и др.), являются маркерами оксидативного стресса [9].

В табл. 1 отражена спонтанная окислительная модификация белков плазмы крови у больных двух групп.

Таблица 1

Спонтанная окислительная модификация белков плазмы крови у больных клинических групп с различной метаболической устойчивостью эндотелиоцитов

Группы больных	Спонтанная окислительная модификация белков			
	270 нм		363 нм	
	на 1 мл плазмы	на 1 мг белка	на 1 мл плазмы	на 1 мг белка
1 группа	$6,15 \pm 0,42$	$79,17 \pm 2,51$	$7,35 \pm 0,33$	$89,79 \pm 5,43$
2 группа	$7,46 \pm 0,17^*$	$94,51 \pm 3,22^*$	$9,73 \pm 0,41^*$	$117,95 \pm 5,38^*$

Примечание: * - достоверные различия между показателями сравниваемых групп при $p < 0,05$



Известно, что в результате окислительной модификации белков наблюдается образование карбонильных производных, которые в присутствии 2,4-ДНФ образуют 2,4-ДНФ гидразоны, регистрируемые при длине волны 363-370 нм [9]. Однако, при записи дифференциальных спектров поглощения 2,4-ДНФ гидразонов бычьего сывороточного альбумина после его инкубации в среде Фентона был обнаружен дополнительный пик при длине волны 270-274 нм. Возможно, второй пик был обусловлен алифатическими альдегидами основных аминокислотных остатков [10]. При анализе спонтанной окислитель-

ной деструкции белков плазмы крови больных двух групп было обнаружено статистически достоверное повышение уровня 2,4-ДНФ гидразонов в расчете на 1 мл плазмы и на 1 мг белка при двух длинах волн. Однако, при общепринятой длине волны - 363 нм - окислительная модификация белков у больных 2 группы была выше.

Окислительная модификация белков связана с изменением их структурной организации, сопровождающейся фрагментацией с образованием низкомолекулярных компонентов, либо агрегацией белковых молекул (табл. 2) [10].

Таблица 2

Степень фрагментации окисленных белков плазмы крови при спонтанном окислении у больных клинических групп с различной метаболической устойчивостью эндотелиоцитов

Группа больных	Спонтанное окисление		
	254 нм	270 нм	280 нм
1 группа	1,656±0,023	0,207±0,002	0,096±0,001
2 группа	1,682±0,008	0,226±0,005*	0,128±0,003*

Примечание: * - достоверные различия между показателями сравниваемых групп при $p < 0,05$

Проведенный анализ надосадочной жидкости позволил выявить повышение уровня продуктов фрагментации белков за счет спонтанного окисления при длинах волн 270, 280 нм и металл-катализируемого окисления при всех длинах волн у больных 2-й группы. Таким образом, проведенный нами сравнительный анализ спонтанного и металл-катализируемого окисления по уровню карбонильных производных, образованию битирозиновых сшивок, степени выраженности фрагментации показал четкие различия между больными в зависимости от течения АГ. Так, реакция окислительного стресса была более выражена у больных рефрактерной АГ, что проявлялось в более глубоких нарушениях окислительной деструкции белков.

Вышеизложенное позволяет констатировать изменение вегетативной регуляции сердечного ритма у больных АГ и нарушениями углеводного обмена, заключающееся в снижении активности парасимпатического и/или повышении симпатического отдела ВНС, которое можно рассматривать как дебют органного поражения.

Выводы

1. Ранняя диагностика поражения сердца у больных рефрактерной АГ и СД 2 типа связана с проведением кардиоинтервалографии и оценкой выраженности электрической нестабильности миокарда.
2. Нарушения ВСР в сочетании с признаками электрической нестабильности миокарда, снижением фрактальной размерности временного ряда RR-интервалов можно рассматривать как ранее проявление поражения миокарда у больных АГ и нарушением углеводного обмена.
3. У больных рефрактерной АГ и СД 2 типа происходит прогрессирующее снижение активности парасимпатического и/или повышение симпатического отдела ВНС, что ассоциировано с повышением интенсивности окислительной модификации белков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бахшалиев А.Б., Кахраманова С.М., Насруллаев Н.С. Вариабельность сердечного ритма при гипертонической болезни // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2010. - №8. - С.96-101.
2. Безродная Л.В. Резистентная (рефрактерная) артериальная гипертензия // Артериальная гипертензия. - 2011. - Т.19.№5. - С.5-9.
3. Бритов А.Н., Быстрова М.М. Резистентная артериальная гипертензия: современные подходы к диагностике и лечению // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2007. - №2. - С.38-42.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет - глобальная медико-социальная проблема современности // Consilium medicum. - 2009. - N 12. - P.5-8.
5. Bassingthwaite J.B., Raymond G.M. Evaluation of the dispersal analysis method for fractal time series // Ann-Biomed-Eng. - 1995. - Vol.23. - N4. - P. 491-505.
6. Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О., Ходов Д.А., Поротов И.Г. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения // Вопр. мед. хим. - 1995. - № 1. - С.24-26.
7. Тёплый Д.Л., Курьянова Е.В. Влияние центральных нейромедиаторных процессов на вариабельность сердечного ритма нелинейных крыс в покое и в условиях острого стресса: к вопросу о природе очень медленноволновой компоненты спектра // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2010. - N 1. - С.14-17.
8. Погорелый В.Е., Макарова Л.М., Гузенко В.Е. Окислительный стресс при сахарном диабете и его фармакологическая коррекция // Российский педиатрический журнал. - 2010. - N 5. - С.42-50.
9. Занозина О.В. Окислительный стресс: особенности при сахарном диабете-источники образования, характеристика составляющих, патогенетические механизмы токсичности (обзор) // Уральский медицинский журнал. - 2010. - N 1. - С.79-87.
10. Долгих В.В., Ильин В.П., Колесникова Л.И., Осипова Е.В., Долгих М.И., Погодина А.В., Гребенкина Л.А., Натяганова Л.В. Окислительный стресс у подростков с лабильной артериальной гипертензией // Сибирский медицинский журнал. - 2009. - N 3. - С.25-27.

ПОСТУПИЛА: 18.02.2013