

Вариабельность сердечного ритма и функция эндотелия у лиц с изолированной гипертонической болезнью и в ее сочетании с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом

Е.А. Григоричева, И.Ю. Мельников

Клиника ГБОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Россия

Григоричева Е.А. — доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением функциональной диагностики Клиники ГБОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия» Минздрава России (ЧелГМА); Мельников И.Ю. — кандидат медицинских наук, врач-кардиолог Клиники ЧелГМА.

Контактная информация: Клиника ГБОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение функциональной диагностики, ул. Черкасская, д. 2, Челябинск, Россия, 454086. Тел.: 8 (905) 830–73–18. Факс: 8 (351) 721–82–55. E-mail: lenaqrq@rambler.ru (Григоричева Елена Александровна).

Резюме

Цель исследования — выявить характер нарушений variability сердечного ритма при артериальной гипертензии и ассоциированных с ней заболеваниях и их взаимосвязь с нитрооксидпродуцирующей функцией эндотелия. **Материалы и методы.** Обследован 141 человек с гипертонической болезнью, в том числе изолированной и ассоциированной с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом. Методы исследования включали оценку общепринятых клинико-инструментальных и лабораторных параметров с дополнительным исследованием variability сердечного ритма. Для оценки нитрооксидпродуцирующей функции эндотелия определяли содержание стабильных конечных метаболитов оксида азота: нитрит- и нитрат-анионов (NO_2^- и NO_3^-) в плазме крови. **Результаты и выводы.** У пациентов с гипертонической болезнью обнаружены выраженные нарушения регуляции сердечного ритма по данным анализа variability сердечного ритма: снижение общей variability сердечного ритма; снижение амплитуд парасимпатических, симпатических и гуморальных волн; уменьшение долей симпатических, парасимпатических волн и увеличение доли гуморальных волн. Присоединение сахарного диабета приводило к наиболее выраженным нарушениям вегетативной регуляции сердечного ритма. Высокая частота сердечных сокращений и низкая variability сердечного ритма у больных гипертонической болезнью ассоциированы с увеличением содержания конечных метаболитов оксида азота в плазме крови.

Ключевые слова: variability сердечного ритма, функция эндотелия, гипертоническая болезнь.

Heart rate variability and endothelial function in subjects with hypertension and its association with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus

E.A. Grigoriecheva, I.Y. Melnikov

Clinic of Chelyabinsk State Medical Academy, Chelyabinsk, Russia

Corresponding author: Clinic of Chelyabinsk State Medical Academy, 2 Cherkasskaya st., Chelyabinsk, Russia, 454086. Phone: 8 (905) 830–73–18. Fax: 8 (351) 721–82–55. E-mail: lenaqrq@rambler.ru (Elena A. Grigoriecheva, MD, PhD, Professor, the Head of the Department of Functional Diagnostics at Chelyabinsk State Medical Academy Clinic).

Abstract

Objective. To assess the disturbances of heart rate variability in hypertension and associated diseases and their relationship to nitric oxide production by endothelium. **Design and methods.** The study involved 141 patients with hypertension, including isolated hypertension, and associated with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus. Methods of investigation included the evaluation of clinical and conventional instrumentation and laboratory parameters with the additional study of heart rate variability. To assess endothelial function we determined the level of the final stable metabolites of nitric oxide: nitrite and nitrate anions (NO_2^- and NO_3^-) in blood plasma. **Results and conclusions.** According to the analysis of heart rate variability we found apparent disturbances of heart rhythm regulation in hypertensive patients: decreased overall heart rate variability, decreased amplitude of parasympathetic, sympathetic and humoral waves, reduced proportion of sympathetic, parasympathetic waves and increase of humoral waves. Co-existing diabetes mellitus led to more apparent disturbances of autonomic regulation of heart rhythm. High heart rate and low heart rate variability in hypertensive patients are associated with an increase of the final metabolites of nitric oxide in the blood plasma.

Key words: heart rate variability, endothelial function, arterial hypertension.

Статья поступила в редакцию: 16.05.12. и принята к печати: 27.12.12.

Введение

Получены важные доказательства того, что эндотелиальная дисфункция играет большую роль в процессах нарушения регуляции тонуса сосудов у больных гипертонической болезнью (ГБ), ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью (ХСН), сахарным диабетом (СД) [1–5]. Дисфункция эндотелия — это патологическое состояние, которое характеризуется дисбалансом между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов (простациклин, тканевый активатор плазминогена, С-тип натрийуретического пептида, эндотелиальный гиперполяризующий фактор), с одной стороны, и вазоконстриктивных, протромботических, пролиферативных факторов (эндотелин, супероксид-анион, тромбоксан A_2 , ингибитор тканевого активатора плазминогена) — с другой [6]. Эквивалентом дисфункции эндотелия является снижение синтеза и повышенная деградация оксида азота (NO) — мощного сосудорасширяющего и антиатерогенного фактора [7]. Простейшее химическое соединение, NO, непрерывно продуцируется ферментативным путем в организме из L-аргинина с помощью синтазы оксида азота (NOS), выполняя функцию одного из универсальных регуляторов физиологических и биохимических процессов. При различных патологических состояниях наблюдается нарушение продукции NO. Таким образом, дисфункция эндотелия является составляющим звеном, инициирующим и поддерживающим процессы атеросклероза и артериальную гипертензию.

Цель исследования — выявить характер нарушений нитроксидпродуцирующей функции эн-

дотелия при ГБ и ассоциированных заболеваниях и их взаимосвязь с вариабельностью сердечного ритма.

Материалы и методы

Обследован 141 пациент: 49 человек с изолированной ГБ (иГБ) (средний возраст $57,9 \pm 10,0$ лет; 16 мужчин и 33 женщины), 53 пациента с ГБ в сочетании с ИБС (ГБ + ИБС) (средний возраст — $60,3 \pm 8,3$ года; 19 мужчин и 34 женщины) и 39 больных ГБ в сочетании с ИБС и СД 2-го типа (ГБ + ИБС + СД) ($64,2 \pm 8,0$ лет; 6 мужчин и 33 женщины). Группу контроля составили 33 практически здоровых человека, сопоставимых по полу с пациентами обследуемых групп ($45,7 \pm 10,9$ года; 12 мужчин и 21 женщина).

Методы исследования включали оценку общепринятых клинко-инструментальных и лабораторных параметров с дополнительным исследованием вариабельности сердечного ритма (ВСР). У всех пациентов была зарегистрирована ритмокардиограмма (РКГ) в покое (фоновая запись). В фоновой записи оценивались следующие показатели [8]: 1) RR — средняя величина межсистолических интервалов на анализируемом стационарном участке РКГ. RR дает общую характеристику частоты синусового сердечного ритма; 2) σRR — средняя величина квадратического отклонения (дисперсии) от среднестатистической величины всех интервалов, интегральный показатель общей оценки наличия волновой структуры синусового ритма сердца (вариабельности ритма); 3) σI — средняя величина показателя среднеквадратического отклонения гуморальных волн (очень низкочастотные волны в диапазоне 0,0033–0,04 Гц); 4) σII — средняя величина показателя среднеквадратического отклонения симпатических волн

(низкочастотные волны в диапазоне 0,04–0,15 Гц); 5) σs — средняя величина показателя среднеквадратического отклонения парасимпатических волн (высокочастотные волны в диапазоне 0,15–0,4 Гц); 6) σl % — доля очень низкочастотных волн в энергетической общей спектральной мощности плотности колебаний сердечного ритма, принятой за 100 %; 7) σm % — доля низкочастотных волн в энергетической общей спектральной мощности плотности колебаний сердечного ритма; 8) σs % — доля высокочастотных волн в энергетической общей спектральной мощности плотности колебаний сердечного ритма.

Для оценки нитроксидпродуцирующей функции эндотелия определяли содержание стабильных конечных метаболитов оксида азота: нитрит- и нитрат-анионов (NO_2^- и NO_3^-) в плазме крови по методике Н.Л. Емченко (1994) с использованием кадмиевой колонки и реактива Грисса. В последующем определяли суммарное содержание метаболитов NO ($NO_{\text{сум}}$) [9].

Обработка и анализ данных выполнялись на персональном компьютере с использованием программы для статистического анализа SPSS 16.0. Вычисляли показатели описательной статистики: среднее арифметическое (M), стандартное от-

клонение (σ). Все данные представлены в виде $M \pm \sigma$. Значимость различий средних определяли по критериям Ньюмена-Кейлса, Крускала-Уоллиса. Критический уровень значимости (p) был равен 0,05. С целью выявления зависимостей между показателями и оценки их силы рассчитывались коэффициенты корреляции Пирсона (r) и ранговой корреляции Спирмена (r_s).

Результаты

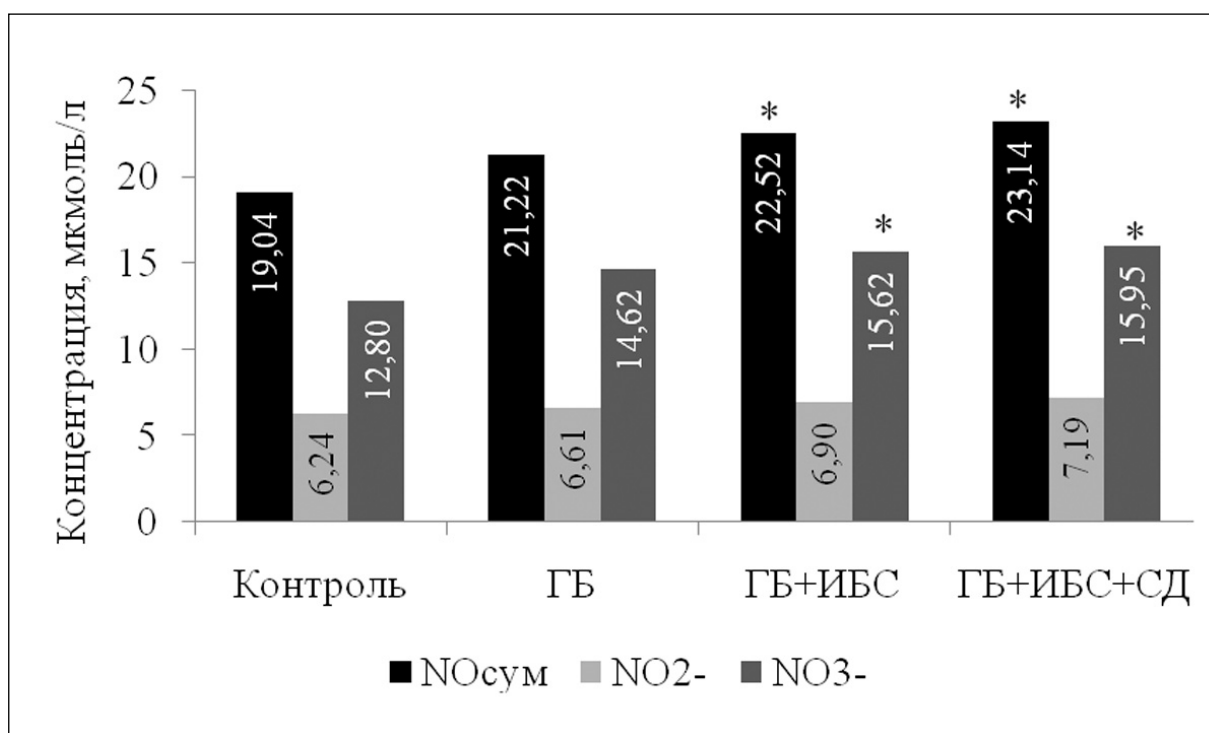
Результаты изучения содержания конечных метаболитов NO в плазме крови представлены на рисунке 1.

Отмечена тенденция нарастания уровней $NO_{\text{сум}}$, NO_2^- и NO_3^- с наименьшими показателями при иГБ и максимальными при СД 2-го типа с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. Это может свидетельствовать о прогрессировании дисфункции эндотелия при утяжелении сердечно-сосудистой патологии и присоединении СД 2-го типа.

Результаты ритмокардиографического исследования в состоянии покоя представлены в таблице 1.

Сравнительный анализ показателей ВСР в группах пациентов показывает, что прослежи-

Рисунок 1. Содержание $NO_{\text{сум}}$, NO_2^- и NO_3^- в сыворотке крови пациентов обследуемых групп



Примечание: ГБ — гипертоническая болезнь; ИБС — ишемическая болезнь сердца; СД — сахарный диабет; * — $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля.

Таблица 1

ПОКАЗАТЕЛИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА
В СОСТОЯНИИ ПОКОЯ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ, М ± σ

ВСП	Контроль (n = 33)	ГБ (n = 49)	ГБ + ИБС (n = 53)	ГБ + ИБС + СД (n = 39)
	1	2	3	4
RR, с	0,784 ± 0,116	0,858 ± 0,124 $p_{1,2} < 0,01$	0,882 ± 0,150 $p_{1,3} < 0,01$	0,768 ± 0,109 $p_{2,4} < 0,01$ $p_{3,4} < 0,001$
σRR, с	0,041 ± 0,019	0,026 ± 0,012 $p_{1,2} < 0,001$	0,021 ± 0,010 $p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,3} < 0,05$	0,015 ± 0,007 $p_{1,4} < 0,001$ $p_{2,4} < 0,001$ $p_{3,4} < 0,01$
σl, с	0,027 ± 0,014	0,019 ± 0,010 $p_{1,2} < 0,01$	0,015 ± 0,008 $p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,3} < 0,05$	0,010 ± 0,005 $p_{1,4} < 0,001$ $p_{2,4} < 0,001$ $p_{3,4} < 0,01$
σm, с	0,021 ± 0,010	0,011 ± 0,006 $p_{1,2} < 0,001$	0,008 ± 0,005 $p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,3} < 0,01$	0,006 ± 0,003 $p_{1,4} < 0,001$ $p_{2,4} < 0,001$ $p_{3,4} < 0,01$
σs, с	0,023 ± 0,016	0,011 ± 0,007 $p_{1,2} < 0,001$	0,011 ± 0,006 $p_{1,3} < 0,001$	0,008 ± 0,005 $p_{1,4} < 0,001$ $p_{2,4} < 0,01$ $p_{3,4} < 0,05$
σl %, %	39,7 ± 15,1	55,2 ± 17,8 $p_{1,2} < 0,001$	53,5 ± 17,2 $p_{1,3} < 0,001$	53,2 ± 20,7 $p_{1,4} < 0,01$
σm %, %	29,1 ± 13,1	22,5 ± 12,9 $p_{1,2} < 0,05$	17,9 ± 10,8 $p_{1,3} < 0,001$	17,1 ± 10,0 $p_{1,4} < 0,001$ $p_{2,4} < 0,035$
σs %, %	31,3 ± 19,1	22,3 ± 14,2 $p_{1,2} < 0,05$	27,9 ± 19,3	29,7 ± 21,5

Примечание: ВСП — вариабельность сердечного ритма; ГБ — гипертоническая болезнь; ИБС — ишемическая болезнь сердца; СД — сахарный диабет; RR — средняя величина межсистолических интервалов на анализируемом стационарном участке ритмокардиограммы; σRR — средняя величина квадратического отклонения (дисперсии) от среднестатистической величины всех интервалов; σl — средняя величина показателя среднеквадратического отклонения гуморальных волн (очень низкочастотные волны в диапазоне 0,0033–0,04 Гц); σm — средняя величина показателя среднеквадратического отклонения симпатических волн (низкочастотные волны в диапазоне 0,04–0,15 Гц); σs — средняя величина показателя среднеквадратического отклонения парасимпатических волн (высокочастотные волны в диапазоне 0,15–0,4 Гц); σl % — доля очень низкочастотных волн в энергетической общей спектральной мощности плотности колебаний сердечного ритма, принятой за 100 %; σm % — доля низкочастотных волн в энергетической общей спектральной мощности плотности колебаний сердечного ритма; σs % — доля высокочастотных волн в энергетической общей спектральной мощности плотности колебаний сердечного ритма; p — уровень значимости по критериям Ньюмена-Кейлса, Крускала-Уоллиса.

вается ухудшение регуляции синусового ритма сердца с наименьшими нарушениями у пациентов с иГБ, умеренными — у пациентов с ГБ + ИБС и самыми выраженными — у пациентов с ГБ + ИБС + СД.

Взаимосвязи между показателями РКГ и содержанием конечных метаболитов NO показаны в таблице 2.

Для показателя RR у больных иГБ получены статистически значимые корреляции с концентрациями $NO_{\text{сум}}$ и NO_3^- . Для показателя σRR у больных иГБ получены значимые корреляции с концентрацией $NO_{\text{сум}}$. Отсутствие значимых корреляций показателей RR и σRR с конечными метаболитами NO у больных ГБ + ИБС и ГБ + ИБС + СД, вероятно, связано со стабилизацией сердечного ритма и раз-

Таблица 2

КОЭФФИЦИЕНТЫ КОРРЕЛЯЦИИ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ RR, σ RR И УРОВНЕМ КОНЕЧНЫХ МЕТАБОЛИТОВ ОКСИДА АЗОТА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ В ОБСЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

	ГБ		ГБ + ИБС		ГБ + ИБС + СД	
	RR	σ RR	RR	σ RR	RR	σ RR
NO _{сум}	-0,35*	-0,35*	-0,16	-0,12	-0,21	-0,11
NO ₂ ⁻	-0,16	-0,28	-0,31	-0,30	-0,25	-0,10
NO ₃ ⁻	-0,36*	-0,32	-0,03	0,01	-0,18	-0,11

Примечание: ГБ — гипертоническая болезнь; ИБС — ишемическая болезнь сердца; СД — сахарный диабет; RR — средняя величина межсистолических интервалов на анализируемом стационарном участке ритмокардиограммы; σ RR — средняя величина квадратического отклонения (дисперсии) от среднестатистической величины всех интервалов; * — $p < 0,05$.

витием автономной кардионейропатии при данной патологии.

Обсуждение

Результаты исследований по изучению эндотелиальной дисфункции у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) неоднозначны. Так, дефицит эндотелиальной NOS и дисфункция эндотелия обнаруживаются при ССЗ и факторах риска их развития: гиперхолестеринемии, атеросклерозе, ГБ, СД. В то же время у больных ИБС, ГБ, ХСН, несмотря на дефицит эндотелиального NO и снижение эндотелиально-зависимого расслабления сосудов, обнаруживается высокий уровень в плазме крови конечных метаболитов NO [10]. Высокий уровень конечных метаболитов азота в сыворотке крови обусловлен, скорее всего, активацией индукцибельной NOS, под действием которой содержание NO, а значит и его метаболитов, резко возрастает.

Данные, полученные при проведении статистического временного и спектрального анализа ВСР у пациентов обследованных групп, свидетельствуют, что во всех группах, в сравнении с контрольной, имеются изменения большинства показателей ВСР, которые говорят о нарушениях вегетативной нервной и гуморально-метаболической регуляции синусового ритма сердца. Выявлены следующие особенности ВСР: снижение общей вариабельности сердечного ритма (σ RR), снижение амплитуд парасимпатических (σ s), симпатических (σ m) и гуморальных волн (σ l), уменьшение доли симпатических (σ m %), парасимпатических волн (σ s %) (в группах пациентов с ГБ + ИБС и ГБ + ИБС + СД уменьшение σ s % статистически незначимо), увеличение доли гуморальных волн (σ l %). Эти изменения свидетельствуют о стабилизации сердечного ритма с переходом регуляции ритма с рефлекторного уровня на филогенетически более старый, медленно и недостаточно реагирующий — гуморально-метаболический. Выраженная стабилизация сер-

дечного ритма на фоне высокой частоты сердечных сокращений у пациентов с ГБ + ИБС + СД может свидетельствовать о развитии автономной кардионейропатии как одного из проявлений диабетической вегетативной нейропатии [11].

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что высокая частота сердечных сокращений и низкая ВСР у больных ГБ ассоциированы с увеличением нитроксидпродуцирующей функции организма. Эти взаимосвязи можно объяснить тем, что эффекты NO выражены в областях мозга, которые контролируют симпатическую активность и блуждающий нерв. Значение взаимодействия NO с вегетативными функциями заключается в том, что патологические изменения в синтезе и метаболизме NO могут напрямую влиять на нейрональный контроль кровообращения [12].

Выводы

1. Сочетание ССЗ и, особенно, присоединение СД приводят к наиболее выраженным нарушениям вегетативной регуляции сердечного ритма. Худшие показатели ВСР выявлены у пациентов с ГБ в сочетании с ИБС и СД 2-го типа.

2. Высокая частота сердечных сокращений и низкая ВСР у больных ГБ ассоциированы с увеличением содержания конечных метаболитов оксида азота в плазме крови.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Литература

1. Визир В.А. Перспективы реверсии эндотелиальной дисфункции у больных с застойной сердечной недостаточностью // Клинич. мед. — 2000. — Т. 78, № 7. — С. 36–39. / Vizir V.A. Prospects reversal of endothelial dysfunction in patients with congestive heart failure // Clinical Medicine [Klinicheskaya Meditsina]. — 2000. — Vol. 78, № 7. — P. 36–39 [Russian].
2. Ольбинская Л.И. Эндотелиальная дисфункция у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической

сердечной недостаточностью, и возможности коррекции изосорбид-5-мононитратом // Кардиология. — 2001. — Т. 41, № 3. — С. 29–32. / Olbinskaya L.I. Endothelial dysfunction in patients with coronary heart disease complicated with chronic heart failure, and correction capabilities of isosorbide-5-mononitrate // Cardiology [Kardiologiya]. — 2001. — Vol. 41, № 3. — P. 29–32 [Russian].

3. Воскобой И.В., Семенов А.В., Мазуров А.В. и др. Активность тромбоцитов и функциональное состояние эндотелия у больных с нестабильной стенокардией с благоприятным и неблагоприятным исходом (проспективное исследование) // Кардиология. — 2002. — Т. 42, № 9. — С. 4–11. / Voskoboy I.V., Semenov A.V., Mazur A.V. et al. Platelet and endothelial function in patients with unstable angina with favorable and unfavorable outcome (prospective study) // Cardiology. — 2002. — Vol. 42, № 9. — P. 4–11 [Russian].

4. Закирова Н.Э., Оганов Р.Г., Закирова А.Н. и др. Дисфункция эндотелия при ишемической болезни сердца // Рациональн. фармакотер. в кардиол. — 2008. — Т. 4, № 4. — С. 23–27. / Zakirova N.E., Oganov R.G., Zakirova A.N. et al. Endothelial dysfunction in coronary artery disease // Rational Pharmacotherapy in Cardiology [Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii]. — 2008. — Vol. 4, № 4. — P. 23–27 [Russian].

5. Laurent S., Lacolley P., Brunel P. et al. Flow-dependent vasodilatation of brachial artery in essential hypertension // Am. J. Physiol. — 1990. — Vol. 258, № 4, Pt. 2. — P. H1004–H1011.

6. Vane J.R., Anggard E.E., Botting R.M. Regulatory functions of the vascular endothelium // N. Engl. J. Med. — 1990. — Vol. 323, № 1. — P. 27–36.

7. Luscher T.F. Endothelial dysfunction: the role and impact of the rennin-angiotensin system // Heart. — 2000. — Vol. 84, Suppl. 1. — P. i20–22: discussion i50.

8. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) // Вестн. аритмол. — 2001. — № 24. — С. 65–87. / Baevskii R.M., Ivanov G.G., Chireykin L.V. et al. Analysis of heart rate variability using different electrocardiographic systems (guidelines) // Bulletin of Arrhythmology [Vestnik Aritmologii]. — 2001. — № 24. — P. 65–87 [Russian].

9. Емченко Н.Л., Цыганенко О.И., Ковалевская Т.В. Универсальный метод определения нитратов в биосредах организма // Клинич. лабораторн. диагностика. — 1994. — № 6. — С. 19–20. / Yemchenko N.L., Tsyganenko O.I., Kovalevskaya T.V. Universal method for determining nitrate in biological media of the organism // Clinical Laboratory Diagnostics [Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika]. — 1994. — № 6. — P. 19–20 [Russian].

10. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю. Роль NO в сердечно-сосудистой патологии: взгляд патофизиолога // Рос. кардиол. журн. — 2000. — № 5. — С. 55–63. / Manukhina E.B., Malyshev I.Yu. The role of NO in cardiovascular disease: pathophysiology of sight // Russian Journal of Cardiology [Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal]. — 2000. — № 5. — P. 55–63 [Russian].

11. Миронова Т.Ф., Миронов В.А., Калмыкова А.В. и др. Ритмокардиография для анализа волновой вариабельности синусового ритма // Рос. кардиол. журн. — 2007. — Т. 67, № 5. — С. 41–45. / Mironova T.F., Mironov V.A., Kalmykova A.V. et al. Rhythmocardiography for the wave heart rhythm variability analysis // Russian Journal of Cardiology [Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal]. — 2007. — Vol. 67, № 5. — P. 41–45 [Russian].

12. Швалев В.Н. Возрастные изменения регуляторных механизмов сердечно-сосудистой системы и значение синтеза оксида азота в норме и при патологии // Кардиология. — 2007. — Т. 47, № 5. — С. 67–72. / Shvalev V.N. Age changes in the regulatory mechanisms of the cardiovascular system and the importance of nitric oxide synthase in health and disease // Cardiology [Kardiologiya]. — 2007. — Vol. 47, № 5. — P. 67–72 [Russian].