

## **ПАРАМЕТРЫ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И ПОКАЗАТЕЛИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С РИСКОМ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ**

**Копылова Н.В.<sup>1</sup>, Галин П.Ю.<sup>1</sup>, Красиков С.И.<sup>1</sup>**

*<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия (460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6), e-mail: orgma@esoo.ru*

**Проведен анализ показателей окислительного стресса, активности антиоксидантных ферментов и вариабельности сердечного ритма у молодых лиц с риском внезапной сердечной смерти. В исследовании учитывалось наличие анатомического, электрического либо смешанного субстрата и триггерных факторов развития внезапной сердечной смерти. У лиц с риском внезапной некоронарогенной сердечной смерти имели место явления окислительного стресса, проявляющиеся как повышением интенсивности свободно-радикального окисления, так и снижением активности антиоксидантных ферментов, что может указывать на роль окислительного стресса в развитии электрической нестабильности миокарда и внезапной сердечной смерти. Также выявлено снижение мощности частотных диапазонов показателей спектрального и временного анализов вариабельности сердечного ритма, что отражает снижение тонуса парасимпатической нервной системы, и таким образом служит проявлением уменьшения вагусной защиты от аритмогенного влияния симпатической нервной системы. Следовательно, для улучшения прогнозирования электрической нестабильности миокарда целесообразно применять комбинацию метода вариабельности сердечного ритма с оценкой показателей интенсивности свободно-радикального окисления и активности антиоксидантной системы.**

**Ключевые слова:** внезапная сердечная смерть, свободно-радикальное окисление, антиоксидантные ферменты, вариабельность сердечного ритма.

## **THE PARAMETERS OF OXIDATIVE STRESS AND INDICES OF HEART RATE VARIABILITY IN YOUNG PERSONS WITH THE RISK OF SUDDEN CARDIAC DEATH**

**Kopylova N.V.<sup>1</sup>, Galin P.Y.<sup>1</sup>, Krasikov S.I.<sup>1</sup>**

*<sup>1</sup>Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia (460000, Orenburg, Sovetskaya str., 6), e-mail: orgma@esoo.ru*

**The analysis of indicators of oxidative stress, antioxidant enzymes activity and heart rate variability in young persons with risk of sudden cardiac death. The study took into account the presence of anatomical, electrical or mixed substrate and trigger factors for the development of sudden cardiac death. In individuals with risk of sudden non-coronary cardiac death occurred the phenomenon of oxidative stress, manifested as an increase in the intensity of free radical oxidation and decreased activity of antioxidant enzymes, which may indicate a role of oxidative stress in the development of myocardial electrical instability and sudden cardiac death. Also showed a reduction in the power frequency range of indicators spectral and temporal analyses of heart rate variability, reflecting the tone of the parasympathetic nervous system, and thus serves as a manifestation of decreasing vagal protection arrhythmogenic effects of the sympathetic nervous system. Therefore, to improve the prediction of myocardial electrical instability, it is advisable to use a combination method of heart rate variability assessment indicators of the intensity of free radical oxidation and antioxidant system activity.**

**Keywords:** sudden cardiac death, free-radical oxidation, antioxidant enzymes, heart rate variability.

В последние годы значительно повысилась актуальность проблемы внезапной сердечной смерти (ВСС) в молодом возрасте. Определяющим условием для возникновения летальных аритмий признается наличие структурной патологии сердца, которое под действием различных функциональных факторов становится электрически нестабильным [8; 10]. Более чем у 80% внезапно умерших лиц молодого возраста внезапная смерть носит первично аритмогенный характер и при вскрытии не выявляется поражения миокарда или

коронарных сосудов [9]. Одним из центральных звеньев в патогенезе электрической нестабильности миокарда (ЭНМ) и внезапной сердечной смерти является окислительный стресс, представляющий собой состояние, характеризующееся активацией свободно-радикальных процессов (СРП) с одновременным снижением мощности антиокислительных систем. Усиление свободно-радикального окисления (СРО) приводит к нарушению функционирования ионных каналов, изменению трансмембранного потенциала и возбудимости клеток проводящей системы и кардиомиоцитов, формированию в миокарде зон с нарушенными электрофизиологическими свойствами [2]. Доказаны существенные взаимосвязи между нарушениями регуляции вегетативной нервной системы (ВНС) и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний, включая внезапную смерть. В практической кардиологии анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР) применяется как метод, позволяющий прогнозировать риск внезапной сердечной смерти. С состоянием ВНС напрямую связан один из маркеров проаритмической настроенности миокарда - снижение вариабельности сердечного ритма [1]. Полагают, что снижение показателей ВСР свидетельствует о нарушении вегетативной иннервации сердца и имеет неблагоприятное прогностическое значение.

Маркеры электрической нестабильности миокарда (ЭНМ) широко используются для стратификации больных по группам риска внезапной сердечной смерти. Целесообразно оценивать значения одного и более маркеров с учетом наличия и выраженности факторов риска ВСС [4]. Современная кардиология располагает значительным арсеналом средств оценки аритмологического прогноза больного. Важно, чтобы применяемые методы позволили при формировании группы высокого аритмического риска наиболее полно охватить больных с плохим прогнозом. Многие методики, обладая высокой чувствительностью, не обеспечивают достаточной специфичности.

**Целью настоящего исследования** явилось выявление зависимости между показателями вариабельности сердечного ритма и параметрами окислительного стресса у лиц с риском внезапной сердечной смерти.

**Материалы и методы исследования.** Обследовано 120 человек в возрасте от 18 до 45 лет. Из них 20 обследуемых составили контрольную группу (средний возраст  $23,95 \pm 0,8$ ), и 100 человек, имеющие анатомический субстрат, электрический субстрат и триггерные факторы развития ВСС (средний возраст  $27,81 \pm 0,8$ ) [6].

В нашем исследовании в группу с анатомическим субстратом ВСС входили 7 пациентов с пролапсом митрального клапана (ПМК), в группу с электрическими отклонениями, которые могут являться субстратом ВСС, входило 76 пациентов с желудочковой эктопической активностью (желудочковая экстрасистолия, желудочковая

тахикардия), синдромом удлинённого интервала QT, феноменом предвозбуждения желудочков, синоатриальной и атриовентрикулярной блокадами. В группу со смешанным субстратом (анатомический и электрический) входило 17 человек. В качестве триггерных (пусковых) факторов рассматривалось наличие поздних потенциалов желудочков (ППЖ) [6].

Обработка данных электрокардиографического обследования, оценка показателей ЭКГ высокого разрешения и анализ variability сердечного ритма проводились с помощью программно-аппаратного комплекса Поли-Спектр (фирма «Нейрософт», Россия, Иваново), обработка данных суточного мониторирования ЭКГ - с помощью комплекса «Холтер-ДМС» (ООО «ДМС Передовые технологии», Россия, Москва) и системы «Инкарт» (Россия, Санкт-Петербург) с расчетом дисперсии QT. Для оценки ВРС использован компьютерный анализ 5-минутных фрагментов ритмограммы и спектрограммы в покое и в ходе выполнения активной ортостатической пробы по методике В.М. Михайлова [5]. Интервал и дисперсия QT определялся по методике M. Simson.

Всем обследуемым была проведена оценка активности антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы и каталазы) в лизатах эритроцитов спектрофотометрическим методом. Интенсивность СРО (спонтанная светимость, быстрая вспышка, максимальная светимость, светосумма медленной вспышки) определялась методом железоиндуцирующей хемилюминесценции цельной сыворотки крови и фракций апо-В липопротеинов по методике Р.Р. Фархутдинова [7].

Для диагностики сердечно-сосудистых заболеваний использовались визуализирующие методы (трансторакальная ЭХОКГ, цветное доплеровское картирование на аппарате Vingmed System Five, GE, USA) с определением показателей центральной гемодинамики (фракции выброса и ударного объема), объемов полостей сердца, толщины стенок отделов сердца, а также пробы с дозированной физической нагрузкой.

В течение всего периода наблюдений формировалась электронная база данных, что позволило в последующем корректно осуществлять статистическую обработку данных. Полученные результаты были подвергнуты статистической обработке на персональном компьютере с использованием программы STATISTICA 10.0.

**Результаты обследований и их обсуждение.** Ранней неспецифической реакцией организма при развитии различных заболеваний, действии негативных факторов среды является изменение свободно-радикального окисления. В начальных стадиях процесс носит защитно-приспособительный характер. Нарушение свободно-радикального окисления предшествует появлению клинических симптомов и сопровождается изменением хемилюминесценции биологического материала [3].

Как следует из данных, представленных в таблице 1, у лиц, имеющих предикторы ВСС, интенсивность СРО, оцениваемая по параметрам хемилюминесценции, приблизительно в 2,5 раза выше, чем в контрольной группе. Активность антиоксидантных ферментов также отличается. При этом супероксиддисмутаза (СОД) у лиц с предикторами ВСС на 30% выше, а каталаза, напротив, на 17% ниже, чем в контрольной группе.

**Таблица 1**

Параметры интенсивности свободно-радикального окисления и активности антиоксидантных ферментов (M ±m)

Показатель	Опытная группа	Контрольная группа
Высота быстрой вспышки	1,46±0,16*	0,67±0,06
Светосумма медленной вспышки	5,99±0,72*	2,6±0,25
Спонтанная светимость	0,96±0,13*	0,35±0,06
Максимальная светимость	1,58±0,17	0,91±0,12
Каталаза	407,46±12,43*	509,1±29,51
Супероксиддисмутаза	121,09±4,84*	94,33±8,35

Примечание: \* - достоверность различий по сравнению с контрольной группой (p < 0,05).

Супероксиддисмутаза играет важную роль в защите клеток от повреждающего действия супероксидного анион-радикала и считается главным ферментом внутриклеточной антиоксидантной системы (АОС). СОД не только стабилизирует клеточные мембраны, предотвращая процессы перекисного окисления липидов. Снижая уровень O<sub>2</sub><sup>-</sup>, она защищает от его дезактивирующего действия каталазу и глутатионпероксидазу. Синергистом СОД в клетке является каталаза, препятствующая накоплению продукта супероксиддисмутазной реакции - пероксида водорода, ингибитора СОД. Между активностями этих двух ферментов обнаружена высокая степень корреляции. Повышенная активность СОД сопровождается увеличением продукции пероксида водорода, который на фоне снижения активности фермента, разрушающего его, – каталазы, в еще большей степени усугубляет проявления окислительного стресса.

В таблице 2 представлены параметры хемилюминесценции пациентов с различными субстратами ВСС. Выявлены статистически достоверные различия параметров интенсивности СРО по сравнению с контрольной группой. Причем в группе пациентов, имеющих смешанный субстрат (анатомический и электрический), эти показатели в 3,5 раза выше, чем в контрольной группе. В этих же группах была проанализирована активность антиоксидантных ферментов. Выявлены статистически достоверные различия показателей

по сравнению с контрольной группой. При этом супероксиддисмутаза (СОД) выше у лиц с анатомическим субстратом (в 1,3 раза, по сравнению с контрольной группой), а каталаза, напротив, наиболее снижена у лиц, имеющих электрический субстрат ВСС (в 1,2 раза, по сравнению с контрольной группой).

**Таблица 2**

Показатели интенсивности свободно-радикального окисления и активности антиоксидантных ферментов в группах с различным субстратом внезапной сердечной смерти  
(M ±m)

Обследованные группы	СОД	Каталаза	Светосумма медленной вспышки	Высота быстрой вспышки	Спонтанная светимость	Максимальная светимость
1. Анатомический субстрат (n=7)	126,91 ±26,40*	424, 82 ±44,94	4,69 ±0,93*	1,39 ±0,22*	0,6 ±0,21	1,66 ±0,39*
2. Электрический субстрат (n=76)	120,54 ±5,24*	405,43 ±15,21*	5,36 ±0,67*	1,33 ±0,16*	0,91 ±0,14*	1,42 ±0,17
3.Смешанный субстрат (n=17)	121,17 ±12,97*	409,35 ±21,28*	9,33 ±2,91*	2,05 ±0,61*	1,33 ±0,46*	2,27 ±0,67*

Примечание: \* - достоверность различий по сравнению с контрольной группой (p < 0,05).

Анализ спектральных показателей variability сердечного ритма в опытной и контрольной группах приведен в таблице 3. При сравнительном анализе параметров ритмограмм выявлено достоверное снижение мощности частотных диапазонов: VLF, HF, отношения LF/HF. Данные изменения отражают снижение тонуса парасимпатической нервной системы и, таким образом, служат проявлением уменьшения вагусной защиты от аритмогенного влияния симпатической нервной системы.

**Таблица 3**

Показатели спектрального анализа variability сердечного ритма  
(M ±m)

Показатель	Опытная группа	Контрольная группа	P
VLF фон.	735,61±71,13	1266,75±220,09	<0,05
LF фон.	642,60±52,35	1170,55±227,54	<0,05
HF фон.	712,18±66,73	1286,35±235,74	<0,05
LF/HF фон.	1,60±0,13	1,52±0,35	нд

VLF проба	687,35±58,07	1160,75±138,02	<0,05
LF проба	1055,09±98,52	1905,74±332,77	<0,05
HF проба	562,73±49,57	540,35±77,52	нд
LF/HF проба	2,52±0,20	4,22±0,59	<0,05

Также была проведена оценка показателя временного анализа - SDNN, который формируется преимущественно под влиянием парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (таблица 4). Как видно из представленных данных, отмечена тенденция к снижению SDNN менее 50 мс как при фоновой записи, так и после проведения ортостатической пробы, что указывает на увеличение влияния симпатического отдела вегетативной нервной системы и возможное развитие аритмических осложнений за счет снижения порога фибрилляции желудочков.

**Таблица 4**

Показатель временного анализа variability сердечного ритма  
(M ±m)

Показатель	Опытная группа	Контрольная группа	P
SDNN фон.	43,14±2,47	59,35±4,75	<0,05
SDNN проба	38,69±1,67	59,40±5,00	<0,05

**Выводы.** У лиц с риском внезапной некоронарогенной сердечной смерти имеют место явления окислительного стресса, проявляющиеся как повышением интенсивности свободно-радикального окисления, так и снижением активности антиоксидантных ферментов. Это в свою очередь может указывать на роль окислительного стресса в развитии электрической нестабильности миокарда и внезапной сердечной смерти. Также выявлено снижение мощности частотных диапазонов показателей спектрального и временного анализов variability сердечного ритма, что отражает снижение тонуса парасимпатической нервной системы и, таким образом, служит проявлением уменьшения вагусной защиты от аритмогенного влияния симпатической нервной системы. Следовательно, для улучшения прогнозирования электрической нестабильности миокарда целесообразно применять комбинацию метода variability сердечного ритма с оценкой показателей интенсивности свободно-радикального окисления и активности антиоксидантной системы для выявления поражения миокарда и потенциально опасных жизнеугрожающих аритмий.

### Список литературы

1. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. - М. : МЕДпресс-информ, 2007. – С. 271-274.

2. Грачев С.В., Иванов Г.Г., Сыркин А.Л. Новые методы электрокардиографии. – М. : Техносфера, 2007. – С. 109-154.
3. Иванов Г.Г., Грачев С.В., Сыркин А.Л. Электрокардиография высокого разрешения. – М. : Триада-Х, 2008. – С. 70-99.
4. Мазур Н.А. Внезапная сердечная смерть. - М. : ИД «Медпрактика-М», 2003. - 148 с.
5. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения. – Иваново : Ивановская областная типография. - 2002. – 512 с.
6. Сторожаков Г.И. Внезапная сердечная смерть. – Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2007. – Т. 6, № 3 (35). – С. 156-163.
7. Фархутдинов Р.Р., Лиховских В.А. Хемилюминесцентные методы исследования свободно-радикального окисления в биологии и медицине. - Уфа, 1995. - 54 с.
8. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death // Europace. – 2006. - 8: 746-837.
9. Corrado D., Basso C., Thiene G. Sudden cardiac death in young people with apparently normal heart // Cardiovasc Res. – 2001. - May. – 50 (2). – С. 399-408.
10. Priori S.G., Aliot E., Blomstrom-Lundqvist C. et. al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology // Europace. – 2002. - Jan; 4 (1): 3-18.

**Рецензенты:**

Козлова Л.К., д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии и эндокринологии ГБОУ ВПО «ОрГМУ Минздрава России», г. Оренбург;

Кузнецов Г.Э., д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии имени Р.Г. Межебовского ГБОУ ВПО «ОрГМУ Минздрава России», г. Оренбург.