УДК 616.12-008.331.1:616.233-002

Аксенова Т.А., Горбунов В.В.

ЦИРКАДНЫЕ НАРУШЕНИЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, г. Чита

Резюме. *Обследовано 170 пациентов с гипертонической болезнью (ГБ), у 91 из них было сочетание ГБ и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), 79 человек имели изолированную ГБ. Контрольную группу составили 26 здоровых лиц. Проведено холтеровское мониторирование ЭКГ с исследованием показателей вариабельности ритма сердца. В группе с коморбидной патологией выявлено снижение абсолютных значений показателей ВРС во временной и спектральной областях по сравнению с изолированной ГБ. Имелось недостаточное снижение LF/HF в ночные часы у пациентов с коморбидной патологией, свидетельствующее о повышении тонуса симпатической нервной системы в ночное время.*

Ключевые слова: *вариабельность ритма сердца, гипертоническая болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких, аритмии.*

Aksenova T.A., Gorbunov V.V.

CIRCADIAN BREACH OF CARDIAC RHYTHM VARIABILITY IN COMBINATION WITH HYPERTENSION AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Summary. *170 patients with essential hypertension have been examined. 91 of them had a combination of essential hypertension and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), 79 persons had an isolated essential hypertension. The control group included 26 healthy individuals. Holter monitoring with the analysis of indices of cardiac rhythm variability have been carried out. The combination of essential hypertension and COPD is associated with larger decrease of temporary and spectral indices of cardiac rhythm variability in comparison with patients having isolated essential hypertension. There was an insufficient reduction of LF/HF at night in patients with comorbid disorders, demonstrating the increasing tone of the sympathetic nervous system in the night*

Key words: *cardiac rhythm variability, hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, arrhythmias.*

Введение. Крупные эпидемиологические исследования последних лет продемонстрировали, что ведущей причиной летальности больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) легкого и среднетяжелого течения являются осложнения ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ) [13, 14]. С возрастом у человека развивается от 3 до 7 болезней и более, что, несомненно, накладывает отпечаток на течение каждой из них. Сочетание ХОБЛ и артериальной гипертензии, по данным литературы, имеется более чем у трети больных [6]. Однако большинство исследований проводилось у пациентов, имеющих сочетание ХОБЛ не только с АГ, но и с ИБС. Данный факт обусловлен тем, что ХОБЛ развивается преимущественно у лиц старше 40-летнего возраста, когда начинают манифестировать проявления атеросклероза.

Известно, что имеется существенная взаимосвязь между состоянием вегетативной нервной системы и сердечно-сосудистой летальностью [2, 11]. Снижение вариабельности ритма сердца (ВРС) тесно взаимосвязано с увеличением числа жизнеопасных аритмий [15]. У больных ИБС подтверждена роль симпатикотонии в возникновении электрической нестабильности миокарда [4]. При сочетании ХОБЛ и ИБС выявлено нарушение вегетативного контроля сердечной деятельности, проявляющееся снижением вагусной активности и гиперактивностью симпатического отдела вегетативной нервной системы [3].

Особый интерес представляет вопрос о циркадной активности вегетативной нервной системы. Для нормального функционирования организма необходима ритмическая смена симпатической и парасимпатической активности в течение суток. Так, днем преобладает активность симпатической нервной системы, обеспечивающая высокий уровень энергообеспе-

чения физической активности, ночью – парасимпатической, что переводит организм в режим восстановления энергетических резервов. Имеются единичные работы, посвященные циркадным колебаниям показателей вариабельности ритма сердца у здоровых пациентов и больных нейроциркуляторной дистонией [7]. В доступной литературе нами не обнаружены данные о ВРС у пациентов с сочетанием ГБ и ХОБЛ.

Цель исследования: изучить временные, спектральные показатели и циркадные колебания вариабельности ритма сердца при сочетании гипертонической болезни (ГБ) и ХОБЛ.

Материалы и методы. Обследовано 170 пациентов с ГБ 1-2 стадии, 91 человек из них имел сочетание ГБ и ХОБЛ (1 группа). Группу сравнения составили 79 больных с изолированной ГБ (2 группа). Диагноз ГБ выставлен согласно национальным клиническим рекомендациям [5], более 50% пациентов в каждой группе имели 2 стадию ГБ. Диагноз ХОБЛ выставлен согласно GOLD [12], постбронходилятационный объем форсированного выдоха за первую секунду составил 57,4±13,6% от должных значений. В анамнезе у пациентов регистрировалось от одного до двух обострений в год (на момент обследования все были в состоянии ремиссии), большинство пациентов имели легкое и среднетяжелое течение ХОБЛ. Критерии исключения из исследования: ИБС, бронхиальная астма, ожирение 3 степени, сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации. Исследование открытое контролируемое, проведено в соответствии с Хельсинской декларацией и принципами GCP, одобрено ЛЭК. Клиническая характеристика пациентов приведена в таблице 1. Как видно из таблицы, пациенты не различались по возрасту, офисным показателям систолического и диастолического АД и ЧСС, длительности ГБ. Более 80% пациентов 1 группы были мужского пола, 2 группа подбиралась в соответствующем гендерном соотношении. С целью исключения ИБС проводился тщательный опрос, электрокардиография (ЭКГ), холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ, велэргометрия с достижением субмаксимальной или максимальной ЧСС, ишемических изменений при данной нагрузочной пробе у пациентов выявлено не было. При необходимости проводились коронарография и стрессэхокардиография. ХМ ЭКГ с одновременным анализом ВРС проводилось при помощи системы «Кардиотехника-04» в обычных для больного условиях, сочеталось с нагрузочной лестничной пробой. Контрольную группу составили 26 практически здоровых лиц, сравнимых по полу и возрасту.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов (Медиана [25й; 75 перцентили])

Показатель	**Пациенты с сочетанием ГБ и ХОБЛ, n=91 (1 группа)**	**Пациенты с изолированной ГБ, n=79 (2 группа)**	**p**
Возраст, годы	49,0 [45,0; 54,0]	46,0 [43,0; 52,0]	0,06
Мужчины/женщины, %	80,3 / 18,17	82,6 / 16,46	0,54
ИМТ, кг/м^2	28,0 [24,9; 31,0]	28,0 [24,0; 32,0]	0,61
Длительность ГБ, годы	3,0 [2,0; 10,0]	3,0 [1,0; 10,0]	0,15
Стаж ХОБЛ, годы	2,0 [1,0; 5,0]	-	
САД, мм. рт.ст.	160, 0 [150,0; 172,5]	160, 0 [150,0; 172,5]	0,59
ДАД, мм. рт.ст.	90,0 [90,0; 100,0]	90,0 [90,0; 100,0]	0,95
ЧСС в минуту	80,0 [73,0; 87,0]	78,0 [72,0; 86,0]	0,19

Примечание: p – статистическая значимость различий между группами; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – число сердечных сокращений.

Для изучения параметров ВРС применялись методы временного и спектрального анализов. Расчет вариабельности сердечного ритма проводился, если количество зарегистрированных нарушений ритма было менее 20% от общего числа сокращений. Изучались следующие спектральные показатели: VLF, мс² – мощность в диапазоне очень низких частот (0,003-0,04 Гц); LF, мс² – мощность в диапазоне низких частот (0,04-0,15 Гц); HF, мс² – мощность в диапазоне высоких частот (0,15-0,4 Гц); LF/HF – показатель баланса симпатической и парасимпатической активности; TP, мс^2 – общая мощность колебаний длительности интервалов

R-R. Во временной области оценивались: SDNN, мс – стандартное отклонение величин нормальных интервалов R-R; SDNN index (SDNN_i), мс – средняя для стандартных отклонений от средних значений продолжительности синусовых интервалов R-R на всех 5-минутных участках записи ЭКГ; pNN50, % – доля последовательных интервалов R-R, различие между которыми превышает 50 мс; rMSSD, мс – квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интервалов R-R. Анализировался симпато-парасимпатический индекс LF/HF в дневные и ночные часы, снижение данного показателя в ночные часы на 25% и более по сравнению с периодом бодрствования является физиологическим. Нами были изучены циркадные колебания данного показателя и сформированы группы больных с достаточным (на 25% и более) и недостаточным (менее 25%) снижением LF/HF в ночное время. Среди больных с недостаточным снижением LF/HF отдельно выделялась подгруппа, в которой значения данного показателя ночью превышали дневные значения, что свидетельствует о выраженной симпатикотонии в период ночного отдыха.

Обработка данных проведена с помощью пакета статистических программ Statistica 6,0 (StatSoft). Учитывая асимметричное распределение признака, применялись методы непараметрической статистики, сравнение групп проведено с использованием U-критерия Манна-Уитни, сравнение дискретных величин с использованием критерия хи-квадрат. Корреляционный анализ выполнен с использованием гамма-корреляции, поскольку проводилось сравнение количественного и качественного признаков. Статистически значимыми считали отличия при $p<0,05$.

Полученные результаты и обсуждение.

Основные спектральные показатели ВРС у больных ГБ в обеих группах были снижены по сравнению с контрольной группой, данные представлены в таблице 2. При этом наибольшее снижение наблюдалось в группе с коморбидной патологией. Так уровень мощности спектра в диапазоне низких частот (LF) при сочетании ГБ и ХОБЛ был снижен почти вдвое (на 49,2%, p=0,00001), при изолированной ГБ – на 27,4% (p=0,00001) по сравнению с контролем. В диапазоне высоких частот (HF) в первой группе выявлено снижение на более чем в 4 раза (p=0,000001), во второй - почти вдвое (p=0,013) по сравнению со здоровыми лицами.

У пациентов с сочетанием ГБ и ХОБЛ уровень мощности спектра в диапазоне низких частот (LF) был снижен на 30 % (p=0,00001), в диапазоне высоких частот (HF) на 50% (p=0,00001) по сравнению группой изолированной ГБ, что свидетельствует о снижении как симпатического так и вагусного влияния. По данным литературы, у больных ИБС коморбидной с ХОБЛ также выявлялось снижение LF и HF по сравнению с группой изолированной ИБС [3].

Показатель LF/HF в группе с сочетанной патологией был максимальным и на 87,6% (p=0,000001) превышал показания контрольной группы и на 59,4% – группы с изолированной ГБ (p=0,021), что говорит о преобладании симпатикотонии у данной категории больных.

SDNN и SDNN_i были снижены как при изолированной, так и при коморбидной ГБ по сравнению с контролем. Показатель rMSSD в группе с сочетанной патологией был снижен по сравнению с группой изолированной ГБ на 19,3% (p=0,034), с контрольной группой на 47,7% (p=0,000001). Сходное изменение продемонстрировал pNN50 – был ниже на 43,5% (p=0,049) по сравнению с изолированной ГБ и на 66,6% (p=0,000001) со здоровыми лицами. Снижение данных показателей в группе с коморбидной патологией свидетельствует об ослаблении парасимпатических влияний на сердечный ритм.

Таблица 2

Временные и спектральные показатели вариабельности ритма сердца в исследуемых группах (Медиана [25й; 75 перцентили])

Показатели	**Контрольная группа n=26**	**Пациенты с сочетанием ГБ и ХОБЛ n=91 (1 группа)**	**Пациенты с изолированной ГБ, n=79 (2 группа)**
SDNN, мс	179,0 [148,0;196,0]	147,0 [98,5;165,4] p_1=0,000023	148,5 [136,2; 162,0] p=0,18; p_1=0,041
rMSSD, мс	44,0 [36,0;55,0]	23,0[19,0;32,0] p_1=0,000001	35,5 [22,0; 43,0] p=0,034; p1=0,041
pNN50, %	14,9 [10,9 ;23,1]	5,0[2,0; 13,0] p_1=0,000001	11,5 [5,0; 17,3] p=0,049; p_1=0,025
SDNN_i	77,5[72,0; 86,0]	57,0 [39,0; 46,0] p_1=0,000001	62,5 [51,0; 74,0] p=0,42; p_1=0,0016
VLF, мс²	2931 [2047; 3372]	2805 [1466; 5150] p_1=0,90	3091,5 [1576; 4504] p=0,86; p_1=0,47
LF, мс²	1594,5 [1087; 2020]	810 [471; 990], p=0,05; p_1=0,00001	1157 [875; 1783] p=0,0017; p_1=0,05
HF, мс²	726,5 [427,0; 852,0]	168,0 [96,0; 191,0], p_1=0,000001	335,0 [132,0; 520,0] p=0,016; p_1=0,013
LF/ HF	2,66 [1,97; 3,44]	4,99 [3,81; 5,86] p_1=0,000001	3,13 [2,59; 4,91] p=0,021, p_1=0,13
TP	4833,5 [4016; 6318]	4425 [2126; 6986] p_1=0,023	4961 [3340; 6681] p=0,46, p_1=0,68

Примечание: p – статистическая значимость различий между 1 и 2 группами; p_1 – статистическая значимость различий с контролем; SDNN – стандартное отклонение величин нормальных интервалов R-R; SDNN_i – средняя для стандартных отклонений от средних значений продолжительности синусовых интервалов R-R на всех 5-минутных участках записи ЭКГ; pNN50 – доля последовательных интервалов R-R, различие между которыми превышает 50 мс; rMSSD – квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интервалов R-R. VLF – мощность в диапазоне очень низких частот; LF – мощность в диапазоне низких частот; HF – мощность в диапазоне высоких частот; LF/HF – показатель баланса симпатической и парасимпатической активности; TP – общая мощность колебаний длительности интервалов R-R.

Таким образом, при отсутствии статистически значимой разницы по общей вариабельности ритма сердца (показатели SDNN и TP) у больных с сочетанием ГБ и ХОБЛ прослеживался ряд особенностей. С одной стороны, учитывая снижение pNN50, rMSSD и HF, имелось ослабление вагусных влияний на сердечный ритм. С другой, поскольку LF/HF был максимальным в группе с коморбидной патологий, имелось повышение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы.

Важным подтверждением наличия выраженной симпатикотонии в группе с сочетанной патологией явилось изучение циркадных колебаний вариабельности ритма сердца. У больных с сочетанием ГБ и ХОБЛ достаточное снижение LF/HF в ночные часы выявлено в 30,7%, при изолированной ГБ – в 44,3%, p=0,0064, данные представлены в таблице 3. Из группы больных с недостаточным снижением LF/HF выделена группа лиц с ночной симпатикотонией – у данных пациентов LF/HF в ночное время был выше, чем днем. В группе больных коморбидной патологией данные пациенты составили 47,3%, при изолированной ГБ – 25,3%, p=0,011. По особенностям цикадных колебаний LF/HF обе группы больных ГБ были разнородны, однако пациенты с выраженной симпатикотонией, в том числе и в ночное время чаще встречались при сочетании ГБ и ХОБЛ.

Таблица 3

Циркадные колебания LF/HF в исследуемых группах

	Пациенты с сочетанием ГБ и ХОБЛ n=91		**Пациенты с изолированной ГБ, n=79**		**p**
	человек	%	человек	%	
Достаточное снижение LF/HF	28	30,8	35	44,3	0,064
Недостаточное снижение LF/HF, из них ночная симпатикотония	63 43	69,3 47,3	44 20	55,7 25,3	0,064 0,011

Примечание: p – статистическая значимость различий между группами.

Установлена отрицательная взаимосвязь LH (γ=-0,48, p=0,000075) и HF (γ=-0,37, p=0,0021) с наличием у пациента ХОБЛ. Наличие факта курения также было обратно взаимосвязано с LH (γ=-0,36, p=0,0024), HF (γ=-0,44, p=0,0024), pNN50 (γ=-0,44, p=0,00033), rMSSD (γ=-0,45, p=0,0002), что подтверждает ослабление вагусных и увеличение симпатических влияний на ВРС при коморбидной патологии, усугубляемое курением.

В настоящее время обсуждается вопрос о фенотипах ХОБЛ и высказывается мнение о наличии фенотипа ХОБЛ, коморбидного с АГ [9]. К чертам данного фенотипа исследователи относят умеренные нарушения легочной функции и индекса одышки, низкую частоту ежегодных обострений, повышенную вариабельность АД, преимущественно в ночные часы, преобладание патологических суточных профилей АД, более выраженное нарушение функции эндотелия и раннее развитие поражения органов-мишеней, по сравнению с больными изолированной АГ [8]. Предлагаемые характеристики прослеживаются у когорты обследованных нами пациентов. В данной и предыдущих работах, мы обследовали пациентов с ГБ, коморбидной с ранними стадиями ХОБЛ, низкой частотой обострений и умеренными обструктивными нарушениями. У пациентов с сочетанной патологией выявлялись более выраженная дисфункция эндотелия [1], чаще встречался суточный профиль с недостаточным снижением АД в ночные часы, при суточном мониторировании центрального аортального давления отмечалось повышение скорости распространения пульсовой волны, среднего за сутки систолического давления в аорте и других показателей жесткости сосудов [10].

Установленное в настоящем исследовании изменение показателей ВРС у больных ГБ в сочетании с ХОБЛ по сравнению с группой изолированной ГБ позволяет расширить концепцию фенотипов ХОБЛ. Учитывая неоднородность циркадных изменений LF/HF у пациентов с коморбидной патологией, возможно выделение фенотипа ХОБЛ в сочетании с артериальной гипертензией и выраженной ночной симпатикотонией. Данный факт необходимо учитывать при подборе антигипертензивной терапии.

В заключение следует отметить, что в обеих группах больных ГБ выявлено снижение абсолютных значений показателей ВРС во временной и спектральной областях, наиболее выраженное в группе коморбидной патологии. Данные изменения свидетельствуют о выраженной симпатикотонии, при относительном дефиците парасимпатических влияний на сердечный ритм. В группе больных с коморбидной патологией чаще выявлялось недостаточное снижение LF/HF, свидетельствующее о ночной симпатикотонии. Снижения вегетативного контроля сердечной деятельности при сочетанной патологии может увеличивать уязвимость миокарда к опасным для жизни аритмиям и повышать риск внезапной сердечной смерти.

Литература

1. Аксенова Т.А. Дисфункция эндотелия у больных гипертонической болезнью в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / Т.А. Аксенова, В.В. Горбунов, Ю.В. Пархоменко // Сибирский медицинский журнал. – 2007. – №1. – С.4-5.
2. Вариабельность сердечного ритма и ремоделирование левого желудочка у больных гипертонической болезнью / Н.Н. Крюков [и др.] // Вестник аритмологии. – 2005. – №39. – С.48-49.

3. Войченко Т.Ю. Вариабельность сердечного ритма при ишемической болезни сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / Т.Ю. Войченко [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – №6. – С.40-43
4. Горбунов В.В. Патогенетическое значение изменения вариабельности ритма сердца у больных нестабильной стенокардией с учетом тревожно-депрессивных расстройств : автореф. дисс. … канд. мед. наук : 14.00.16 /В.В. Горбунов. - Чита, 2001. -22 с.
5. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) // Системные гипертензии. – 2010. – №3. – С.5-26.
6. Задионченко В.С. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии у больных хроническими обструктивными болезнями легких / В.С. Задионченко, Т.В. Адашева, Е.В. Шилова // Рус. мед. журн. – 2003. – №9. – С.35-538.
7. Ильямакова Н.А. Прогнозирование развития стабильной артериальной гипертензии у мужчин с нейроциркуляторной дистонией: автореф. … к.м.н. – Чита, 2010. – 23 с.
8. Ли В.В. Артериальная гипертония у больных хронической обструктивной болезнью легких – в поисках фенотипов / В.В. Ли [и др.] // Архив внутренней медицины. – 2013. – Ч. II. – №2(10). – С.29-34.
9. Ли В.В. Артериальная гипертония у больных хронической обструктивной болезнью легких – в поисках фенотипов. Часть I. / В.В. Ли, В.С. Задионченко, Т.В. Адашева // Архив внутренней медицины. – 2013. - №1(9). – С.19-24.
10. Суточное мониторирование центрального аортального давления и показателей артериальной ригидности при сочетании гипертонической болезни с хронической обструктивной болезнью легких [Электронный ресурс] / Т.А. Аксенова [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2012. – №2. – С.9-16. – Режим доступа: http://medacadem.chita.ru/zmv (10 янв. 2014).
11. Явелов И.С. Вариабельность ритма сердца при сердечно – сосудистых заболеваниях: взгляд клинициста / И.С. Явелов // Сердце. – 2006. – № 1. –С. 18-23.
12. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. Last updated 2012. –Режим доступа : http://www.goldcopd.org (24 июля2013).
13. Hansell A.L. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple cause coding analysis / A.L. Hansell, J.A. Walk, J.B. Soriano // Eur. Respir. J. – 2003. – Vol.22(5). – P.809-81.
14. Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study / N.R. Anthonisen [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2002. – Vol.166, № 3. – P.333-339.
15. Heart rate variability is depressed in patients with unstable angina / J. Huang [et al.] //Am Heart. – 1995. – Vol. 130, №4. – P. 772-779.