

УДК 616.12

*А. В. Кулюцин, В. А. Буданова, И. А. Донченко,
А. Н. Крутенков, В. Э. Олейников*

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ АНАЛИЗА ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ 1–2 СТЕПЕНИ

В проведенном исследовании изучена вариабельность ритма сердца у больных гипертонической болезнью, выявлено, что показатели вариабельности отражают не только уровень вегетативных влияний на синусовый узел, но и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы. Отклонение вариабельности от нормальных значений ассоциируется с различной антигипертензивной эффективностью β -блокаторов. Показана практическая ценность анализа вариабельности ритма для дифференцированного выбора стартовой терапии.

Гипертоническая болезнь остается важнейшей проблемой современной медицины. Помимо широкой распространенности [1] и отсутствия адекватного контроля артериального давления (ВНОК, 2004), данное заболевание значительно увеличивает риск сосудистых катастроф [2, 3].

Единства и ясности во мнениях об этиологии и патогенезе гипертонической болезни сегодня не существует. Подбор терапии, как правило, осуществляется методом проб и ошибок, а дифференцированный выбор лекарственных препаратов определяется сопутствующими заболеваниями [4]. Особенно негативно сказывается эмпирический подход на этапе назначения стартовой терапии. Отсутствие гипотензивного эффекта в этой ситуации сопровождается потерей доверия больного к врачу и резкому снижению приверженности к лечению [5].

В связи с этим представляется актуальным поиск методов обследования больных, которые позволят осуществлять дифференцированный выбор антигипертензивной терапии. В этом направлении изучаются возможности анализа вариабельности ритма сердца [6]. Доказано, что снижение вариабельности может использоваться в качестве предиктора риска смерти после острого инфаркта миокарда и как ранний признак развития диабетической нейропатии [7, 8].

Изучению вариабельности ритма сердца при гипертонической болезни посвящено множество работ [9, 10], однако большинство из них не уделяет внимания прикладному значению метода. Вопрос практического применения анализа вариабельности ритма сердца у больных гипертонической болезнью изучен недостаточно.

Цель исследования – определить клиническое значение анализа вариабельности ритма сердца у больных гипертонической болезнью.

Материалы и методы

Объект исследования – 107 больных гипертонической болезнью 1–2 степени (1 степень – 62 больных, 2 степень – 45 больных); средний возраст $47,1 \pm 1,8$ лет; продолжительность заболевания в среднем $8,5 \pm 1,5$ лет. Группа сравнения – 35 здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту. Суточное мониторирование ЭКГ с анализом вариабельности сердечного ритма выполнено после отмывочного периода и повторно на фоне 24-недельной терапии эгилоком ретард или комбинации с гипотиазидом. Исследовано практическое значение и определена диагностическая ценность анализа временных показателей вариабельности ритма в предсказании потребности в комбинированной терапии метопрололом и гидрохлортиазидом у больных гипертонической болезнью. Высокоточный метод – ретроспективная оценка способа достижения целевого уровня артериального давления в подгруппах больных с разным уровнем вариабельности. Конечная точка – применение комбинированной терапии.

Статистическая обработка выполнена с использованием программы Statistica 6. Сравнение групп проводилось с использованием методов непараметрической статистики – критерия Манна–Уитни для связанных групп и критерия Вилкоксона для несвязанных групп. Статистическая достоверность данных оценивалась с помощью таблиц критических значений. При использовании любых методов и средств анализа в качестве порогового уровня статистической значимости принималось значение $p < 0,05$. Достоверность межгрупповых различий частоты комбинированной терапии проверялась с помощью точного критерия Фишера χ^2 с поправкой Йетса.

Результаты

Больные гипертонической болезнью были разделены на подгруппы с высокой, нормальной и низкой вариабельностью сердечного ритма. В основу деления [11] положены пять показателей временного анализа вариабельности: SDNN, SDANN, SDANNi, rMSSD, pNN50, значения которых рассчитывались по суточной записи ЭКГ. За нижнюю и верхнюю границы нормы приняты соответственно 5 и 95 перцентилей распределения показателей в группе сравнения. Пациента относили в подгруппу с нормальной вариабельностью ритма, если хотя бы три из пяти показателей находились в пределах указанного интервала контрольной группы. Если три и более показателя превышали значения контрольной группы, пациента относили в подгруппу с высокой вариабельностью, и в подгруппу с низкой, если значения трех и более показателей были ниже, чем в группе сравнения. Сопоставление значений показателей временного анализа вариабельности группы сравнения с основной группой выявило, что последняя является неоднородной. На рисунке 1 показано распределение больных гипертонической болезнью по уровню вариабельности сердечного ритма.

Менее половины больных (39 %) имели снижение вариабельности в сравнении с контрольной группой. Остальные пациенты либо не отличались по показателям от группы здоровых (35 %), либо имели более высокие значения вариабельности ритма (26 %). Подгруппы не имели статистически значимых отличий по известным факторам риска и длительности болезни.

Данные таблицы 1 демонстрируют отличия выделенных подгрупп больных.

Анализ показателей суточного мониторингирования артериального давления выявил различный суточный индекс систолического давления в подгруппах больных гипертонической болезнью с нормальной, высокой и низкой вариабельностью ритма сердца соответственно: 15; 12; 8 % ($p < 0,05$).



Рис. 1 Распределение больных гипертонической болезнью по вариабельности ритма сердца (n – число пациентов)

Таблица 1
Количественная характеристика вариабельности ритма сердца у больных гипертонической болезнью в разных подгруппах до начала лечения

Группы	Нормальная ВРС (1)			Низкая ВРС (2)			Высокая ВРС (3)			p (1-2)	p (2-3)	p (1-3)
Показатель	Me	Q 25%	Q 75%	Me	Q 25%	Q 75%	Me	Q 25%	Q 75%			
MeanNN, мс	809	772	827	737	700	808	886	849	991	0,007	0,001	0,004
SDNN, мс	140	127	150	113	96	137	180	167	200	0,003	0,001	0,003
SDNNi, мс	55	49	60	38	32	43	67	65	74	0,001	0,001	0,001
SDANN, мс	126	117	143	103	92	131	156	148	181	0,021	0,001	0,006
RMSSD, мс	27	24	32	15	13	19	46	39	48	0,001	0,001	0,001
pNN50, %	6,3	4,8	10,7	1,3	0,5	2,02	17,4	12,4	20,8	0,001	0,001	0,001
ModeNN, мс	743	706,5	852,5	725	673	856	791	710	1047	0,389	0,074	0,219

Примечание. Me – медиана; Q25%, Q75% – нижний и верхний квартили; p – уровень значимости; ВРС – вариабельность ритма сердца.

Наиболее благополучным распределение больных по суточному профилю артериального давления было в подгруппе с нормальной вариабельностью: Dipper – $n = 23$ (62 %); Non-dipper – $n = 9$ (24 %); Over-dipper – $n = 5$ (14 %). Самым неблагоприятным было распределение больных по суточному профилю артериального давления в подгруппе с низкой вариабельностью ритма: Dipper – $n = 12$ (29 %); Non-dipper – $n = 27$ (64 %); Night-peaker – $n = 2$ (5 %); Over-dipper – $n = 1$ (2 %). Подгруппа с высокой вариабельностью сердечного ритма занимала промежуточное значение: Dipper – $n = 16$ (57 %); Non-dipper –

$n = 12$ (43 %). Остальные показатели суточного мониторирования артериального давления достоверно не отличались в выделенных подгруппах.

На фоне терапии у больных с нормальной вариабельностью отмечена достоверная динамика следующих показателей: MeanNN увеличился на 14 % ($p < 0,001$), ModeNN на 27 % ($p = 0,005$), что отражает известный отрицательный хронотропный класс-эффект данной фармакологической группы. Показатель SDNNi увеличился на 11 % ($p = 0,007$), RMSSD на 40 % ($p = 0,01$), pNN50 на 138 % ($p = 0,003$), что отражает общее увеличение вариабельности под действием эгилока ретард. В подгруппе с низкой вариабельностью ритма достоверно увеличились следующие показатели: MeanNN на 9 % ($p < 0,001$), ModeNN на 19 % ($p < 0,001$), SDNNi увеличился на 10 % ($p < 0,001$), RMSSD на 40 % ($p < 0,001$), pNN50 на 112 % ($p = 0,001$), что повторяет направленность изменений в подгруппе с нормальной вариабельностью, однако в данной подгруппе не отмечено достоверной динамики SDNN и SDANN, что объясняется, вероятно, меньшей чувствительностью этих пациентов к эгилоку ретард либо более выраженными нарушениями в системе нейрогуморальной регуляции. В подгруппе с высокой вариабельностью ритма отмечена наименее выраженная динамика по сравнению с двумя другими подгруппами больных. Так, MeanNN увеличился на 12 % ($p = 0,01$), RMSSD на 20 % ($p = 0,04$), pNN50 на 22 % ($p = 0,02$). SDNN, SDNNi, SDANN, ModeNN достоверно не изменились.

Таким образом, длительное лечение эгилоком ретард привело к достоверному увеличению большинства показателей временного анализа вариабельности ритма сердца. Повышение абсолютных значений показателей вариабельности ритма имело место в каждой из анализируемых подгрупп. В то же время относительный прирост показателей существенно зависел от исходного уровня вариабельности и был максимальным в подгруппе с нормальной вариабельностью, средним в подгруппе с низкой и минимальным в подгруппе с высокой вариабельностью ритма. В этом проявляется гармонизирующий эффект препарата на вегетативный тонус.

Изучена взаимосвязь гипотензивного эффекта эгилока ретард с уровнем вариабельности у больных гипертонической болезнью. Способы достижения целевого уровня артериального давления в подгруппах больных с разным уровнем вариабельности ритма представлены в таблице 2.

Таблица 2

Потребность в комбинированной терапии у больных гипертонической болезнью с разным уровнем вариабельности ритма сердца

Подгруппа	Нормальная ВРС (1) $n = 37$		Низкая ВРС (2) $n = 42$		Высокая ВРС (3) $n = 28$	
Вид терапии	ЭР	ЭР + Г	ЭР	ЭР + Г	ЭР	ЭР + Г
Число больных (n)	32	5	16	26	21	7
Доля, %	85	15	38	62	75	25
Достоверность	$p = 0,031$ (1–3)		$p = 0,001$ (1–2)		$p = 0,041$ (2–3)	

Примечание. ВРС – вариабельность ритма сердца; 1 – подгруппа с нормальной ВРС; 2 – подгруппа с низкой ВРС; 3 – подгруппа с высокой ВРС; ЭР – монотерапия эгилоком ретард; ЭР + Г – комбинированная терапия эгилоком ретард и гидрохлортиазидом.

Показано, что в подгруппе с нормальной вариабельности ритма для достижения целевого уровня артериального давления требуется наименьшая средняя доза эгилока ретард (110 мг/сутки) и реже чем в других подгруппах необходима комбинированная терапия (у 15 % больных, $p < 0,05$).

В подгруппе с высокой вариабельностью ритма средняя суточная доза эгилока ретард составила 138 мг/сутки, а комбинация с гидрохлортиазидом применена у 25 % больных ($p < 0,05$).

Труднее всего целевой уровень артериального давления достигался в подгруппе с низкой вариабельностью ритма. Здесь не только наиболее часто приходилось использовать комбинацию антигипертензивных препаратов (53 % больных), но и доза эгилока ретард в виде монотерапии была самой высокой – 220 мг/сутки ($p < 0,05$).

Обсуждение

До настоящего времени анализ вариабельности сердечного ритма у больных эссенциальной артериальной гипертонией неизменно привлекает внимание исследователей в связи с предположением о возможности качественного и количественного определения вегетативного тонуса и логично вытекающего из этого диагностического суждения о патогенетическом варианте гипертонии. Однако подавляющее большинство подобных исследований имеет описательный характер и ограничивается констатацией тех или иных изменений вариабельности у больных гипертонической болезнью в сравнении со здоровыми субъектами. При этом остается неизвестным, первичны эти изменения или вторичны по отношению к нозологической форме. Также остается неясным прикладное значение найденных изменений. Наконец и сама диагностическая ценность анализа вариабельности ритма в плане выявления гиперсимпатикотонии вызывает обоснованные сомнения и споры исследователей.

Следует заметить, что в нашем исследовании реализован несколько иной подход к оценке вариабельности ритма сердца у больных гипертонией, нежели в известных нам по данным литературы работах других авторов. Так, мы отказались от традиционно используемого определения вариабельности у больных с разными стадиями гипертонической болезни. В основу анализа положена сама вариабельность ритма сердца. Ее исходный уровень и явился критерием разделения больных гипертонической болезнью на подгруппы, подверженные в дальнейшем различным видам статистического анализа.

Связующим звеном между описательным и экспериментальным этапами нашей работы явилась гипотеза, суть которой сводится к следующему: с позиции оценки вариабельности сердечного ритма как критерия автономного дисбаланса (снижение временных показателей – признак гиперсимпатикотонии) следует ожидать наибольшего гипотензивного эффекта от применения β -блокаторов именно в подгруппе больных с низкой вариабельностью ритма.

Данные, полученные в ходе проверки гипотезы, свидетельствуют о картине диаметрально противоположной: именно в подгруппе с низкой вариабельностью выявлен наименьший гипотензивный эффект эгилока ретард и наибольшая потребность в назначении комбинированной терапии.

По всей вероятности, опровержение рабочей гипотезы косвенно свидетельствует о сложностях адекватной оценки вегетативного статуса с использованием методики анализа вариабельности сердечного ритма.

Предлагается, по крайней мере, три варианта теоретического обоснования полученного результата:

1. Временной анализ вариабельности на самом деле позволяет выявить подгруппу больных с максимальной активностью симпатической нервной системы, которая так высока, что применение обычных доз β -блокаторов не способно в полной мере устранить гиперсимпатикотонию.

2. Временные показатели вариабельности ритма выявляют автономный дисбаланс в целом, в то время как повышение активности симпатии может быть абсолютным (истинным) и относительным (за счет пониженной активности парасимпатического звена регуляции и нормального уровня функционирования симпатического звена). В последнем случае применение β -блокаторов не имеет собственно точки приложения и соответственно гипотензивного эффекта.

3. Временной анализ вариабельности ритма сердца вообще не отражает состояние автономной регуляции, а является лишь количественным показателем, характеризующим способность сердечно-сосудистой системы адаптироваться к меняющимся условиям внешней и внутренней среды. В этом случае именно низкий уровень вариабельности выделяет группу больных артериальной гипертонией, у которых имеется критическое снижение компенсаторных возможностей сердечно-сосудистой системы. Именно эта группа пациентов характеризуется рефрактерностью к терапии.

Для уточнения правомочности каждого из этих утверждений необходимы дальнейшие целенаправленные исследования.

Из полученных нами данных вытекает прикладное значение анализа вариабельности ритма сердца у больных артериальной гипертонией. Учет исходного уровня вариабельности помогает оптимизировать стартовую терапию пациентов с гипертонической болезнью путем выделения группы больных с низким уровнем вариабельности ритма, в которой для обеспечения достижения целевого уровня артериального давления целесообразно начинать лечение с максимальной дозы β -блокаторов или комбинированной терапии. В исследованиях, посвященных изучению комплаенса больных, получающих гипотензивную терапию, убедительно показана важная роль быстрого достижения целевого уровня артериального давления в начале лечения [5]. Таким образом, предлагаемый нами подход позволяет осуществлять индивидуальный подбор терапии, является средством достижения высокой приверженности к лечению и способствует установлению доверительных отношений между пациентом и врачом.

Выводы

1. Группа больных гипертонической болезнью 1–2 степени является неоднородной по уровню вариабельности ритма сердца. У 35 % больных вариабельность ритма сердца не отличается от нормы, у 39 % имеется ее снижение и 26 % пациентов характеризуются высоким уровнем вариабельности ритма сердца.

2. Установлено, что больные с различным уровнем вариабельности ритма сердца отличаются степенью ночного снижения артериального давления. Среди пациентов с нормальной вариабельностью преобладают больные с адекватным снижением артериального давления в ночные часы. Суточный

профиль больных с низкой вариабельностью ритма характеризуется недостаточным ночным снижением артериального давления. Больные с высокой вариабельностью ритма сердца занимают промежуточное положение.

3. Лечение препаратом эгилок ретард в течение 24-х недель привело к повышению вариабельности ритма сердца и нормализации показателей суточного мониторирования артериального давления во всех подгруппах больных. Выраженность благоприятных изменений показателей вариабельности ритма сердца и суточного профиля артериального давления зависела от исходного статуса вариабельности ритма.

4. Антигипертензивный эффект в подгруппах с разным уровнем вариабельности ритма сердца неодинаков. По мере изменения вариабельности для достижения целевого уровня артериального давления требуется более высокая средняя суточная доза эгилока ретард и возрастает потребность в комбинированной терапии.

Список литературы

1. **Оганов, Р. Г.** Вклад сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний в здоровье населения России / Р. Г. Оганов, Г. Я. Масленникова // Сердце. Журнал для практикующих врачей. – 2003. – № 2. – С. 58–61.
2. **Чазова, И. Е.** Артериальная гипертензия. Стандарты сегодняшнего дня и нерешенные проблемы / И. Е. Чазова // Сердце. Журнал для практикующих врачей. – 2002. – № 5. – С. 217–219.
3. **Шевченко, О. П.** Артериальная гипертензия и церебральный инсульт / О. П. Шевченко, Е. А. Праскурничий, Н. Н. Яхно [и др.]. – М., 2001.
4. Эссенциальная гипертензия. Причины, механизмы, клиника, лечение / М. С. Кушаковский. – СПб. : Фолиант, 2002. – 416 с.
5. **Kovacs, P.** Nagybetegetszamu hazai hypertonia vizsgalatok / P. Kovacs // Debreceni Kardiologiai Nnapok. – 2002. – № 12.
6. **Михайлов, В. М.** Вариабельность сердечного ритма. Опыт практического применения / В. М. Михайлов. – Иваново : Иван. гос. мед. академия, 2002. – 290 с.
7. **Bellavere, F.** Pover spectral analysis of heart rate variation improves assessment of diabetic cardiac autonomic neuropathy / F. Bellavere, J. Balzani, De Masi G. [et al.] // Diabetes. – 1992. – № 41. – P. 633–640.
8. **Moss, A. J.** Noninvasive Electrocardiology. Clinical aspects of holter monitoring / ed. A. J. Moss, S. Stern. – L. : W. B. Sanders Company, 1996. – 529 p.
9. **Тарский, Н. А.** Особенности время-частотного спектрального анализа сердечного ритма у здоровых лиц и больных с артериальной гипертензией при проведении ортостатической пробы / Н. А. Тарский, В. Н. Швалев, С. Ю. Салтыков [и др.] // Кардиология. – 2000. – № 4. – P. 40–45.
10. **Langewitz, W.** Reduced parasympathetic cardiac control in patients with hypertension at rest and under menttal stress. / W. Langewitz, H. Ruddel, H. Schachinger // Am. Heart J. – 1994. – № 127. – P. 122–128.
11. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of pacing and electrophysiology. Heart rate variability. Standarts of measurement, physiological interpretation and clinicaluse // Eur Heart J. – 1996. – № 17. – C. 354–381.