

Оценка индивидуальной динамики вариабельности сердечного ритма кардиальных больных в процессе лечения

Е.Я. Парнес

Московский государственный медико-стоматологический университет. Москва, Россия

Individual dynamics of heart rate variability in treated cardiac patients

E.Ya. Parnes

Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia

Цель. Найти показатели, наиболее полно отражающие динамику вариабельности сердечного ритма (ВСР) в процессе лечения кардиальных больных.

Материалы и методы. Отобраны 145 пар измерения ВСР за 24 ч у больных, лечившихся по поводу артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца, гиперхолестеринемии. В анализ включены наиболее часто используемые показатели ВСР: SDNN, SDNNindex, r-MSSD, триангулярный индекс, LF (низкочастотный спектр ВСР), HF (высокочастотный спектр ВСР), общую мощность (ОМ) спектра ВСР. Параметры исследовали за сутки, за периоды бодрствования и ночного сна. Изменение параметра ВСР считали в том случае, когда он при повторном измерении отличался от предыдущего более чем на 5%.

Результаты. Однонаправленность изменения всех показателей ВСР за 24 ч, за день и ночь была установлена только в 8 (7,8%) случаях. Корреляционный анализ по Спирману показал, что высокая связь ($r > 0,6$) с изменением других показателей ВСР чаще всего наблюдалась у показателей SDNNindex₂₄, r-MSSD₂₄ и OM₂₄. Однонаправленное изменение SDNNindex₂₄, r-MSSD₂₄ и OM₂₄ отмечено в 68,9% случаев. Однонаправленное изменение этих параметров имело место в 87,4% случаев; SDNNindex₂₄ и r-MSSD₂₄ — в 71,8% случаев; r-MSSD₂₄ и OM₂₄ — в 81,5% случаев.

Заключение. Если использовать один показатель ВСР, то для оценки динамики ВСР лучше исследовать SDNNindex₂₄, т. к. процент совпадения динамики временных и спектральных параметров ВСР за 24 ч с динамикой этого показателя составил 71%, для r-MSSD₂₄ — 67% и OM₂₄ — 70%.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, вариабельность сердечного ритма, параметры.

Aim. To identify the best markers of heart rate variability (HRV) dynamic in treated cardiac patients.

Material and methods. In total, 145 pairs of 24-hour HRV measurements were selected from the treated patients with arterial hypertension, coronary heart disease, and hypercholesterolemia. The analysis included the most widely used HRV parameters, such as SDNN, SDNN index, r-MSSD, triangular index, LF (low-frequency spectre of HRV), HF (high-frequency spectre of HRV), and total power (TP) of HRV spectre. All parameters were assessed throughout 24 hours, during day-time activity and night-time sleep. HRV parameters were regarded as being changed if the difference between two subsequent measurements was over 5%.

Results. The same direction of changes in all HRV parameters during 24 hours, day-time and night-time was observed only in 8 cases (7,8%). Spearman's correlation analysis demonstrated a strong correlation ($r > 0,6$) between SDNN index₂₄, r-MSSD₂₄, OM₂₄ and changes in other HRV parameters. Unidirectional changes for SDNN index₂₄, r-MSSD₂₄ and OM₂₄ were observed in 68,9% of the cases; for SDNN index₂₄ and OM₂₄ — in 87,4%; for SDNN index₂₄ and r-MSSD₂₄ — in 71,8%; and for r-MSSD₂₄ and OM₂₄ — in 81,5%.

Conclusion. In assessing HRV dynamics, SDNNindex₂₄ was the most informative parameter, since its dynamics coincided with the temporal and spectral HRV parameter dynamics in 71%. For r-MSSD₂₄, this percentage reached 67%, and for OM₂₄ — 70%.

Key words: Coronary heart disease, heart rate variability, parameters.

Метод оценки variability сердечного ритма (BCP) относится к высокоинформативным методам (класс I) определения прогноза в плане внезапной коронарной смерти с уровнем доказательности A [1].

Учитывая, что показатели BCP каким-то образом связаны с механизмами, определяющими плохой прогноз, вполне естественно, что исследователи пытаются использовать динамику параметров BCP с целью оценки качества лечения. При этом предполагают, что адекватная терапия должна уменьшить патологическое влияние факторов, определяющих плохой прогноз, а в результате этого должна улучшиться BCP.

В предыдущих работах было показано, что использование для оценки динамики BCP спектральных показателей за 5 мин неправомерно, т. к. даже при соблюдении строгих условий проведения исследования, колебания значений BCP были очень существенны, различаясь иногда в 20-50 раз в течение 1 ч [2]. Следовательно, с целью оценки динамики BCP необходимо исследовать кардиоинтервалы в течение не менее 2 ч, при этом наиболее воспроизводимым является исследование BCP за 24 ч [2]. Тем самым были подтверждены рекомендации, изложенные в руководстве по использованию BCP в клинике [3].

Однако при анализе BCP используется не менее 7 временных показателей и 4 спектральных [3,4]. Часто изменение этих показателей BCP происходит не однонаправлено. В связи с этим возникает вопрос, какой показатель наиболее четко отражает динамику BCP; на основании изменения каких параметров можно судить об улучшении или ухудшении BCP?

Материал и методы

Для решения этой задачи были отобраны 145 пар измерений BCP за 24 ч у 86 больных, лечившихся по поводу артериальной гипертензии (АГ) (n=8), ишемической болезни сердца (ИБС) (n=51), гиперхолестеринемии (ГХС) (n=27). Больные АГ получали β -адреноблокаторы (β -АБ), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), индапамид, амлодипин. Больным ИБС назначали β -АБ, ИАПФ, аспирин, статины. Больные с ГХС обследованы до и после назначения статинов.

В анализ включили наиболее часто используемые показатели BCP: стандартное отклонение от среднего всех R-R интервалов синусового происхождения (SDNN); средняя 5-минутных стандартных отклонений NN интервалов, вычисленных за исследуемый интервал времени (SDNNindex); квадратный корень средних квадратов разницы между смежными NN интервалами (r-MSSD); триангулярный индекс (Три); LF (низкочастотный спектр BCP); HF (высокочастотный спектр BCP); общую мощность (OM) спектра BCP. Динамика временных показателей прослежена во всех 145 парах измерения, спектральные показатели — в 103 парах. Параметры исследовали за сутки (24 ч), за период бодрствования (д) и период ночного сна (н). Изменение параметра BCP считали в том

случае, когда оно при повторном измерении отличалось от предыдущего более чем на 5%.

При статистическом анализе данных использовали программу Microsoft Excel, корреляционный анализ по Спирману. При корреляционном анализе сопоставляли отношение результатов первого измерения BCP к повторному.

Результаты

Однонаправленность изменения всех показателей BCP за 24 ч, за день и за ночь была установлена только в 8 случаях (7,8%). Если учитывать временные и спектральные показатели только за 24 ч, то однонаправленное их изменение наблюдалось в 18 случаях (17,5%). Однонаправленность изменения только спектральных показателей за 24 ч была в 40 (38,8%), а временных показателей за 24 ч в 41 (28,3%) случае.

Таким образом, настоящее исследование свидетельствует о том, что однонаправленное изменение показателей BCP происходит достаточно редко.

Корреляционный анализ по Спирману продемонстрировал, что высокая связь ($r > 0,6$) с изменением других показателей BCP чаще всего наблюдалась у SDNNindex₂₄ с r-MSSD₂₄ ($r=0,84$; $p > 0,001$), с SDNNindex_н ($r=0,83$; $p > 0,001$), с SDNNindex_д ($r=0,83$; $p > 0,001$), с OM₂₄ ($r=0,81$; $p > 0,001$), с r-MSSD_н ($r=0,74$; $p > 0,001$), с r-MSSD_д ($r=0,72$; $p > 0,001$), с OM_д ($r=0,69$; $p > 0,001$), с OM_н ($r=0,65$; $p > 0,001$); r-MSSD₂₄ с r-MSSD_д ($r=0,87$; $p > 0,001$), с r-MSSD_н ($r=0,86$; $p > 0,001$), SDNNindex₂₄ ($r=0,84$; $p > 0,001$), SDNNindex_н ($r=0,79$; $p > 0,001$), с OM₂₄ ($r=0,76$; $p > 0,001$), с SDNNindex_д ($r=0,67$; $p > 0,001$), с OM_д ($r=0,64$; $p > 0,001$), с OM_н ($r=0,62$; $p > 0,001$), с HF₂₄ ($r=0,63$; $p > 0,001$), с HF_д ($r=0,62$; $p > 0,001$), а также у показателя OM₂₄ с OM_н ($r=0,86$; $p > 0,001$), с SDNNindex_н ($r=0,82$; $p > 0,001$), с SDNNindex₂₄ ($r=0,81$; $p > 0,001$); с OM_д ($r=0,81$; $p > 0,001$), с r-MSSD₂₄ ($r=0,76$; $p > 0,001$), с r-MSSD_н ($r=0,71$; $p > 0,001$), с SDNNindex_д ($r=0,64$; $p > 0,001$), с r-MSSD_д ($r=0,62$; $p > 0,001$).

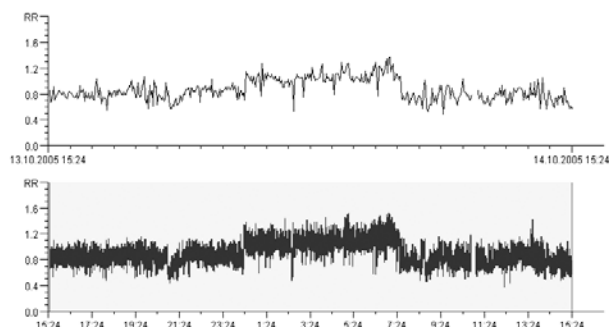
Важно отметить, что изменение только этих трех показателей коррелировало с изменением всех других изученных параметров BCP. При этом наименьшая корреляционная связь изменения SDNNindex₂₄, r-MSSD₂₄ и OM₂₄ отмечалась с LF_д ($r=0,30$; $p > 0,002$); ($r=0,28$, $p > 0,005$); ($r=0,28$, $p > 0,004$) соответственно.

Не обнаружили преимущества выделения показателей BCP в ночное или дневное время. Оказалось, что хуже всего использовать для оценки динамики BCP SDNN₂₄, т.к. отсутствовала связь его изменения с динамикой спектральных показателей LF_д и HF_д, а также спектральные показатели BCP LF_д и HF_д, т. к. наибольшая корреляционная связь изменения LF_д достигала $r=0,36$, $p > 0,0023$ с динамикой показателя r-MSSD_д, при этом не было установлено связи с динамикой показателей SDNN₂₄, Три₂₄,

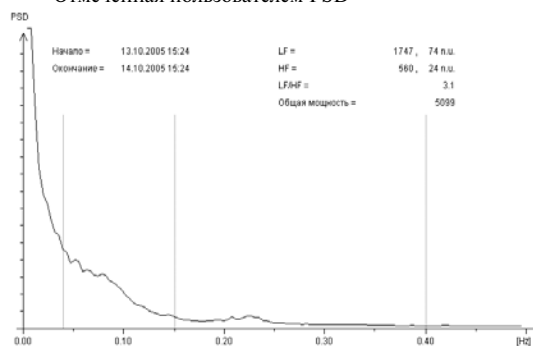
Статистика variability ЧСС

Время начала 13.10.2005 15:24
 Время окончания 14.10.2005 15:24
 CLV (Cycle Length Variability, SDRR): 155 ms
 r-MSSD (root mean square): 37 ms
 SDSD: 37 ms
 SDANN: 156 ms
 SDNNIDX: 71 ms
 pNN50 шт...: 8444
 pNN50: 8.5 %
 Всего сокращений: 101814
 Нормальных сокращений: 99563
 HRVti 41

Тахограмма



Отмеченная пользователем PSD

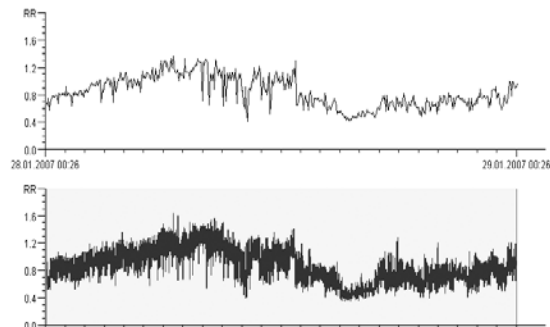


А.

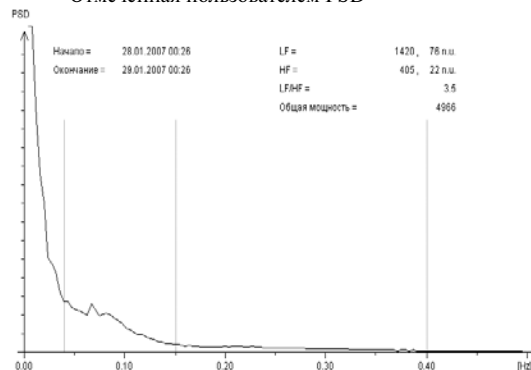
Статистика variability ЧСС

Время начала 28.01.2007 00:26
 Время окончания 29.01.2007 00:26
 CLV (Cycle Length Variability, SDRR): 217 ms
 r-MSSD (root mean square): 33 ms
 SDSD: 33 ms
 SDANN: 212 ms
 SDNNIDX: 71 ms
 pNN50 шт...: 7720
 pNN50: 7.2 %
 Всего сокращений: 110472
 Нормальных сокращений: 107248
 HRVti 51

Тахограмма



Отмеченная пользователем PSD



Б.

Рис. 1 Показатели ВСР у здорового человека, выполненные с интервалом 1 год и 3 мес.

А. Во время СМ ЭКГ движения ограничивались в основном сидением в кресле перед компьютером.

Б. Во время СМ ЭКГ совершалась длительная лыжная прогулка.

HF₂₄, SDNN_д, HF_д, SDNN_н, ТрИ_н, r-MSSD_н, HF_н. А динамика HF_д была тесно связана только с динамикой r-MSSD_д ($r=0,56$; $p>0,0001$) и отсутствовала связь с изменением SDNN₂₄, ТрИ₂₄, LF₂₄, LF_д, SDNN_н, ТрИ_н, LF_н.

Таким образом, наиболее согласованно изменяющимися показателями ВСР за 24 ч наблюдения являются SDNNindex₂₄, r-MSSD₂₄ и OM₂₄.

Для того чтобы решить вопрос, надо ли использовать эти три показателя в совокупности, или можно выбрать только один с целью оценки динамики ВСР, сопоставили заключения (увеличилась, снизилась, без изменений) у каждого больного по исследованным параметрам ВСР.

Если использовать все 3 указанных показателя ВСР – SDNNindex₂₄, r-MSSD₂₄ и OM₂₄, то эти пока-

затели однонаправленно изменялись в 68,9% случаев. Если исследовать только SDNNindex₂₄, и OM₂₄, то в 87,4% случаев. Если SDNNindex₂₄ и r-MSSD₂₄, то в 71,8% случаев. А при использовании r-MSSD₂₄ и OM₂₄, в 81,5%.

Таким образом, при использовании 2 показателей ВСР для оценки ее динамики целесообразно исследовать SDNNindex₂₄ и OM₂₄.

Если использовать один показатель ВСР, то лучше SDNNindex₂₄, т. к. процент совпадения динамики временных и спектральных параметров ВСР за 24 ч с динамикой этого показателя составил 71%, для OM₂₄ – 70% и для r-MSSD₂₄ – 67%.

При исследовании параметров ВСР изучены 7 результатов мониторингирования у одного здорового человека на протяжении 7 лет, при этом двигатель-

ная активность в разные дни исследования существенно отличалась. Оказалось, что больше всего варьировали показатели ОМ ($\sigma=0,39$), пропорция интервалов между смежными NN, превосходящих 50 мсек., к общему количеству NN интервалов (pNN50) ($\sigma=0,37$), HF ($\sigma=0,35$), LF ($\sigma=0,27$). Меньше всего были подвержены колебаниям SDNNindex₂₄ ($\sigma=0,14$) и ТрИ ($\sigma=0,17$). Вариабельность средних значений частоты сердечных сокращений (ЧСС) за сутки при этом была не очень высока ($\sigma=0,14$).

Обсуждение

Известно, что показатель SDNNindex₂₄ отражает вегетативное влияние на синусовый ритм, в основном определяющееся парасимпатическим воздействием и адекватностью проведения парасимпатического стимула к клеткам-пейсмейкерам синусового узла [4-8]. При этом существенную роль в усилении сигнала, поступающего по парасимпатическим волокнам, играет синтезируемый в нервных окончаниях оксид азота (NO) в результате активации нейрональной NO синтазы (nNOS), расположенной, главным образом, в предсердиях, коронарных артериях, синоатриальном и атриовентрикулярном узлах [8]. Было показано, что nNOS находится в единичных миоцитах синусового узла и определяет NO-зависимый холинэргический ответ [6]. NO нейронального и эндотелиального происхождения модулирует нервную регуляцию работы сердца в норме, в результате потенцирования парасимпатических эффектов, уменьшая ЧСС у интактных животных [4-6]. Известно, что наличие факторов риска (ФР) ИБС ассоциировано с возникновением эндотелиальной дисфункции (ЭД), в т.ч. в результате нарушения функции NOS [9-11].

В связи с этим существует гипотеза, что плохой прогноз больных ИБС, который определяется низкими значениями показателей ВСР, в существенной мере обусловлен снижением парасимпатического компонента ВСР в результате утраты способности NO осуществлять парасимпатическую регуляцию сердечного ритма, которую в нормальных физиологических состояниях сообща выполняют nNOS в сердечных ганглиях и эндотелиальная NOS (eNOS) в кардиомиоцитах [12].

С другой стороны, известно, что резкое снижение проведения парасимпатических импульсов на синусовый узел, получившее в литературе название “снижение парасимпатической защиты”, способствует возникновению злокачественных нарушений ритма, а вследствие этого аритмической смерти [13-15].

Предыдущие исследования показали, что с увеличением числа ФР ИБС, а также в зависимости от тяжести течения ИБС показатели ВСР прогрессивно снижаются. При этом в первую очередь снижается парасимпатическое влияние. Иными словами

у практически здоровых людей, но курящих и/или с ГХС, ожирением, показатели г-MSSD и HF оказались значительно ниже, чем у здоровых без ФР, при этом другие параметры ВСР значимо не различались [16]. Таким образом, можно сделать вывод, что если именно эти показатели в первую очередь снижаются при патологии, то они же должны в большей степени повышаться при адекватном лечении.

К сожалению, показатели ВСР, отражающие преимущественно парасимпатическое влияние на ритм сердца, существенно зависят от ЧСС во время мониторингирования. В настоящем исследовании изменение г-MSSD и HF было тесно связано с изменением средней ЧСС ($r=0,57$, $p>0,001$ и $r=0,47$, $p>0,001$), соответственно. Поэтому использование этих показателей для оценки лечения, динамики состояния больного нецелесообразно из-за большой чувствительности к внешним воздействиям, приводящим к изменению ЧСС.

С другой стороны, известно, что на параметры ВСР, отражающие общую вариабельность, существенное влияние оказывает ультранизкочастотные и очень низкочастотные составляющие спектра ВСР, которые, в первую очередь, определяются колебаниями пульса в течение суток и связаны с особенностями жизнедеятельности пациента во время исследования. Таким образом, показатели общей ВСР, в первую очередь, такие как SDNN, SDANN и ТрИ, только частично отражают внутреннее состояние обследованного пациента.

В качестве подтверждения этих рассуждений приводятся тахограммы одного и того же здорового человека при разных режимах физической активности во время суток (рисунок 1). На одной тахограмме (А) во время суточного мониторингирования (СМ) движения ограничивались в основном сидением в кресле перед компьютером. На второй тахограмме (Б) во время СМ совершалась длительная лыжная прогулка. Тахограммы и результаты анализа ВСР показали, что наиболее существенно отличались показатели SDNN – изменение на 40%, SDANN – 36%, HF – 38%, ТрИ – 24%, LF – 23%. В меньшей степени изменились г-MSSD (12%) и pNN50% (15%). Практически не изменились ОМ – 2,6% и SDNNindex – 0%.

Таким образом, наиболее информативными и воспроизводимыми показателями, пригодными для оценки ВСР в динамике, являются SDNNindex и ОМ за сутки. Учитывая, что адекватная терапия сердечно-сосудистых заболеваний сопровождается повышением активности NOS, косвенным подтверждением чему является улучшение функции эндотелия [17-20], естественно предположить, что это должно сопровождаться повышением проведения парасимпатических импульсов на синусовый узел. В связи с этим, динамика SDNNindex является наиболее адекватным параметром индивидуальной изменчивости ВСР в процессе лечения.

Литература

1. Priory SG, Aliot E, Blomstorm-Lundqvist C, et al. Task Force on sudden cardiac death of the European Society of cardiology. Eur Heart J 2001; 22: 1374-450.
2. Парнес Е.Я. Методологические особенности использования спектральных показателей ВСР в оценке состояния больного ИБС. Седьмая научно-практическая конференция. Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы. Москва 2005; 98-106.
3. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinic use". Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Eur Heart J 1996; 17: 354-81.
4. Malik M, Bigger J, Camm A, et al. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Circulation 1996; 93: 1043-65.
5. Balligand JL, Kobzik L, Han X, et al. Nitric oxide-dependent parasympathetic signaling is due to activation of constitutive endothelial (type III) nitric oxide synthase in cardiac myocytes. J Biol Chem 1995; 270: 14582-5.
6. Elvan A, Rubart M, Zipes D. NO modulates autonomic effects on sinus discharge rate and AV nodal conduction in open-chest dogs. Am J Physiol 1997; 272: H263-71.
7. Han X, Kobzik L, Severson D, Shimoni Y. Characteristics of nitric oxide-mediated cholinergic modulation of calcium current in rabbit sino-atrial node. J Physiology 1998; 509(3): 741-54.
8. Takimoto Y, Aoyama T, Tanaka K, et al. Augmented expression of neuronal nitric oxide synthase in the atria parasympathetically decreases heart rate during acute myocardial infarction in rats. Circulation 2002; 105: 490-6.
9. Ursell PC, Mayes M. Anatomic distribution of nitric oxide synthase in the heart. Int J Cardiol 1995; 50: 217-23.
10. Омеляненко М.Г., Краснова Л.Г., Полятыкина Т.С. и др. Роль эндотелиальной дисфункции и метаболического синдрома в патогенезе ранней ишемической болезни сердца у женщин. Кардиоваск тер профил 2002; 1: 47-52.
11. Kinlay S, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy. Am J Cardiol 1997; 80: 111-6.
12. Quyyumi AA, Dakak N, Mulcahy D, et al. 3rd. Nitric oxide activity in the atherosclerotic human coronary circulation. JACC 1997; 29(2): 308-17.
13. Massion PB, Feron O, Dessy C, Balligand J-L. Nitric Oxide and Cardiac Function. Circ Res 2003; 93: 388.
14. Wennerblom B, Lurje L, Tygesen H, et al. Patients with uncomplicated coronary disease have reduced heart rate variability mainly affecting vagal tone. Heart 2000; 83(3): 290-4.
15. Manfrini O, Pizzi C, Trere D, et al. Parasympathetic failure and risk of subsequent coronary events in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. Eur Heart J 2003; 24(17): 1560-6.
16. Singer DH, Martin GJ, Magid N, et al. Low heart rate variability and sudden cardiac death. J Electrocardiol 1988; 21 Suppl: S46-55.
17. Парнес Е.Я. Клиническое значение вариабельности сердечного ритма у больных ишемической болезнью сердца. Автореф дисс докт мед наук. Москва 2007.
18. Ваулин Н.А., Грацианский Н.А., Явелов И.С., Аверков О.В. Нестабильная стенокардия. Влияние правастатина на результаты суточного мониторирования ЭКГ и велоэргометрических тестов. Кардиология 2001; 41(5): 4-8.
19. Pelat M, Dessy C, Massion P, et al. Rosuvastatin Decreases Caveolin-1 and Improves Nitric Oxide-Dependent Heart Rate and Blood Pressure Variability in Apolipoprotein E-/- Mice In Vivo. Circulation 2003; 107(19): 2480-6.
20. Pliquet RU, Cornish KG, Zucker IH. Statin therapy restores sympathovagal balance in experimental heart failure. J Appl Physiol 2003; 95(2): 700-4.

Поступила 26/11-2008