

Вариабельность сердечного ритма у больных бронхиальной астмой

И.Г. Фомина, Г.К. Махнач, Д.А. Затеищикова

Московская медицинская академия имени И.М.Сеченова на базе ГКБ №61 г.Москвы. Москва, Россия

Heart rate variability in bronchial asthma patients

I.G. Fomina, G.K. Makhnach, D.A. Zateyshchikov

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, City Clinical Hospital No. 61. Moscow, Russia

Цель. Изучить временные показатели вариабельности сердечного ритма (BCP) у больных бронхиальной астмой (БА) в период обострения заболевания, осложненного дыхательной недостаточностью и передозировкой симпатомиметиков.

Материалы и методы. Обследованы 72 больных персистирующей формой БА (41 мужчина, 31 женщина), средний возраст – $39,3 \pm 10$ лет, средняя длительность заболевания – $8,6 \pm 8,5$ лет. Преобладали пациенты со средней (36,1%) и тяжелой (42,7%) формами заболевания. Терапию β -агонистами получали 70 пациентов (97%). Больные со среднетяжелой и тяжелой формами заболевания получали ингаляционные глюкокортикостероиды в дозах 500–1500 мкг/сут. Всем пациентам проводили суточное электрокардиографическое исследование по Холтеру с анализом временных показателей BCP: SDNN, SDANN, rMSSD, pNN50.

Результаты. В группе больных с легкой формой БА при анализе BCP показатели составили: SDNN – $116 \pm 12,1$ ms, SDANN – $107 \pm 20,6$ ms, rMSSD – $38,3 \pm 7,1$ ms, pNN50 $12 \pm 3,6\%$, SDNNindx – 56 ± 10 ms. Значения этих параметров в группе больных со средней степенью тяжести и тяжелым течением БА были достоверно ниже ($p=0,002$). Отмечалась умеренная, статистически значимая, обратная корреляция между степенью тяжести БА и SDNN ($r=-0,59$, $p=0,03$) и pNN50 ($r=-0,32$, $p=0,004$). Умеренная, статистически значимая, высокодостоверная, обратная корреляция была выявлена между наличием передозировки β -агонистов и следующими показателями BCP: pNN50 ($r=-0,4$; $p=0,04$), SDNN ($r=-0,33$; $p=0,002$), rMSSD ($r=-0,29$; $p=0,001$).

Заключение. Длительность БА и наличие передозировки симпатомиметиков приводят к развитию адренергического дисбаланса, который сопровождается нарушением сегментарной и надсегментарной активности вегетативной нервной системы, что проявляется уменьшением BCP и служит неблагоприятным фактором развития сердечных аритмий.

Ключевые слова: бронхиальная астма, вариабельность сердечного ритма, β -адреномиметики.

Aim. To study time domain parameters of heart rate variability (HRV) in bronchial asthma (BA) patients during BA exacerbation, complicated by respiratory failure and sympathomimetic overdose.

Material and methods. In total, 72 patients with persistent BA were examined: 41 men, 31 women; mean age $39,3 \pm 10$ years; mean BA duration – $8,6 \pm 8,5$ years. Patients with moderate and severe BA forms were prevalent: 36,1% and 42,7%, respectively. Seventy participants (97%) received β -agonists. Patients with moderate or severe BA received inhaled glucocorticosteroids (500–1500 mkg/d). In all participants, 24-hour Holter electrocardiography monitoring was performed, with time domain HRV parameters analysis (SDNN, SDANN, rMSSD, pNN50).

Results. In mild BA patients, SDNN was $116 \pm 12,1$ ms, SDANN – $107 \pm 20,6$ ms, rMSSD – $38,3 \pm 7,1$ ms, pNN50 $12 \pm 3,6\%$, and SDNNindx – 56 ± 10 ms. In moderate and severe BA individuals, these parameters were significantly lower ($p=0,002$). There was a statistically significant inverse correlation between BA severity and SDNN ($r=-0,59$, $p=0,03$), or pNN50 ($r=-0,32$, $p=0,004$). Moreover, there was a statistically significant inverse correlation between β -agonist overdose and the following HRV parameters: pNN50 ($r=-0,4$; $p=0,04$), SDNN ($r=-0,33$; $p=0,002$), and rMSSD ($r=-0,29$; $p=0,001$).

Conclusion. BA duration and sympathomimetic overdose result in adrenergic dysbalance, segmental and supra-segmental autonomous activity disturbances, reduced HRV and increased arrhythmia risk.

Key words: Bronchial asthma, heart rate variability, β -adrenomimetics.

Введение

Бронхиальная астма (БА) относится к числу наиболее распространенных заболеваний. В общей популяции БА встречается > 5%. В России БА болеют ~ 7 млн. человек [1].

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в последние годы в диагностике и лечении БА, во многих странах отмечается рост смертности от этого заболевания; ежегодно от БА умирают > 2 млн. человек, при этом среди них растет число лиц молодого возраста. Нередко у значительного числа больных смерть наступает внезапно (ВС) [3,19].

Высокая летальность у этой категории больных, в т.ч. ВС, могут быть обусловлены внелегочными причинами: нарушениями сердечного ритма (НСР), инфарктом миокарда (ИМ), острой сердечной недостаточностью, нарушением мозгового кровообращения [7,21].

Современные литературные источники свидетельствуют о том, что у больных БА могут иметь место практически все виды НСР, а нередко и их сочетания [4]. При тяжелой дыхательной недостаточности (ДН) частота и характер жизнеугрожающих аритмий у этих больных составляет 47%, приближаясь к таковой при ИМ [2]. Они являются относительно частой причиной ухудшения состояния больных БА и определяют прогноз заболевания [3]. Эти НСР являются предвестниками ВС [2].

Патогенез НСР у больных БА малоизучен. Несмотря на многочисленные попытки выяснения и систематизации причин, не полностью изучена роль каждого фактора в генезе НСР при БА [3,4,6-8,22]. Практически неизученной остается проблема прогнозирования аритмий до их клинической манифестации.

За последние два десятилетия были выявлены существенные взаимосвязи между смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний, включая ВС и аритмогенную смерть (АС), и состоянием вегетативной нервной системы (ВНС) [5,7,9,14,24]. Экспериментальные подтверждения связи между предрасположенностью к летальным аритмиям и признаками повышенной симпатической или пониженной парасимпатической активности стимулировали получение в исследованиях количественных показателей вегетативного дисбаланса.

В настоящее время наиболее информативным и распространенным методом оценки тонуса ВНС является анализ вариабельности сердечного ритма (ВСП). Стоит отметить, что в

связи с доступностью новых цифровых высокочастотных 24-часовых многоканальных устройств для записи электрокардиограммы (ЭКГ) ВСП обладает потенциалом для обеспечения дополнительной ценной информацией о физиологических и патофизиологических состояниях с целью улучшения оценки риска. При этом используются две методики — временной и частотный анализы. Временные и частотные переменные, вычисленные за 24-часовой период, в большей степени коррелируют друг с другом и практически эквивалентны [12].

Клиническое значение ВСП впервые оценили в 1965г, когда отметили, что дистрессу плода предшествовала альтернация интервалов между сокращениями до того, как произошли какие-либо различимые изменения в собственно сердечном ритме [14]. Двадцать лет спустя обратили внимание на присутствие физиологических ритмов в сигнале сердцебиения [23]. В течение 1970-х годов было предложено несколько простых тестов, выполнимых у постели больного, с помощью которых по кратковременным изменениям RR-интервалов определялась вегетативная нейропатия у больных сахарным диабетом. Взаимосвязь большего риска смерти у больных, перенесших ИМ, со сниженной ВСП была впервые продемонстрирована в 1978г [24]. В 1981г был использован спектральный анализ колебаний сердечного ритма для количественного определения показателей сердечно-сосудистой системы (ССС) от удара к удару [5].

Эти методы частотного анализа способствовали пониманию некоторых автономных причин, наблюдаемых в записи сердечного ритма флюктуаций RR интервалов [10,11,17,18,20]. Клиническая значимость ВСП была определена в конце 1980-х годов, когда было подтверждено, что ВСП представляет собой устойчивый и независимый предиктор смерти у больных, перенесших острый ИМ [9,13, 15,16]. С тех пор проведено большое количество исследований по изучению ВСП у пациентов с заболеваниями ССС. Публикации, посвященные состоянию ВНС при БА и роли вегетативного дисбаланса в аритмогенезе, единичны и противоречивы. Этот факт определил актуальность и цель настоящего исследования.

Таким образом, целью исследования стала оценка ВСП как фактора риска (ФР) развития аритмий у больных БА в период обострения заболевания, осложненного ДН и передозировкой симпатомиметиков.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

	Ст. тяжести БА		
	Легкая	Средняя	Тяжелая
Количество больных, n (%)	15	27	30
мужчины	7 (44,4%)	18 (66,7%)	17 (56,3%)
женщины	8 (55,6%)	9 (33,3%)	13 (43,7%)
Средний возраст, лет	34,7±11	38,4±11,2	36,1±11
Длительность заболевания, лет			
0–1	9	2	2
2–5	3	5	11
6–9	3	9	6
>10	—	11	11
Длительность приема β-агонистов, лет			
0–1	9	2	2
2–5	3	7	11
6–9	3	13	6
>10	—	5	11
Передозировка β-агонистов	5 (33,3%)	19 (66,7%)	19 (62,5%)

Материал и методы

В исследование включены 72 больных персистирующей формой БА (41 мужчина, 31 женщина), поступивших в пульмонологический стационар ГКБ №61 г.Москвы в связи с обострением заболевания, осложненного ДН I–III степеней (ст.) согласно классификации Дембо А.Г. в модификации Канаева И.Н. 1980. Средний возраст пациентов — 36,7±10,9 лет, средняя длительность заболевания — 8,62±8,5 лет. БА легкой ст. тяжести диагностировали у 15 (20,6%), средней — у 27 (38,2%), тяжелой — у 30 (41,2%) больных. Астматическое состояние I ст. было выявлено у 14 (20%) больных. Диагноз был верифицирован в соответствии с общепринятыми клинико-лабораторными и функциональными критериями [1]. В соответствии со ст. тяжести БА пациенты со среднетяжелой и тяжелой формами заболевания получали ингаляционные глюкокортикостероиды в дозах 500–1000 мкг/сут. и 1000–1500 мкг/сут. соответственно (в пересчете на бекламетазона дипропионат) [1].

По характеру проведения бронхолитической терапии больных распределяли следующим образом: 6 (15%) больных никогда не получали β-адреномиметиков, 19 (47,5%) получали селективные β-агонисты, 15 (37,5%) — комбинированные препараты (импатропия бромид моногидрат + фенотерол).

Критериями исключения из исследования служили: наличие фибрилляции предсердий, ишемическая болезнь сердца, в т.ч. перенесенный ИМ, блокада пучка Гиса, пороки сердца, артериальная гипертензия.

Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Таким образом, достоверные отличия по полу, возрасту и длительности заболевания отсутствовали.

Всем больным для определения степени бронхооб-

Таблица 3

Сравнение показателей ВСП у пациентов с различными степенями тяжести БА

	БА легкой ст.	БА средней ст.	БА тяжелой ст.
SDNN, ms (сут.)	115,8±25,55*	95,4±14,08	70,7±12,7*
SDANN, ms (сут.)	106,2±28	96,3±15,8	94,2±22,9
SDNNidx, ms (сут.)	60,7±13,1	55,1±10,0	55,7±8,72
rMSSD, ms (сут.)	46,7±11,6*	42,9±10,1	23,3±6,3*
pNN50% (сут.)	29,8±21,7*	25,8±7,7	11,9±3,7*

Примечание: * - p<0,05.

Таблица 2

Показатели ЧСС при различных степенях тяжести БА

	Min ЧСС	Средняя ЧСС	Max ЧСС
БА легкой ст.	55,5±13,5	85±13,3	145,2±15
БА средней ст.	58,5±9,3	86,5±11	141±9,9
БА тяжелой ст.	55,1±10,7	86,3±12,4	141±13

струкции исследовали функцию внешнего дыхания. ДН оценивалась по показателям парциального давления O₂ и CO₂ в сыворотке крови. ЭКГ исследование и суточное мониторирование (СМ) ЭКГ по Холтеру выполняли в первые 2 суток после поступления пациента в стационар. Изучались временные параметры ВСП: средняя продолжительность интервала RR (mean RR, ms), стандартное отклонение интервала RR (standart deviation, SDNN, ms), стандартное отклонение средних значений RR-интервалов за все 5-минутные фрагменты (standart deviation of all mean 5-minute normal sinus intervals over 24 hours, SDANN, ms), процент последовательных интервалов, различающихся более чем на 50 ms (persantage of successive intervals differening by more than 50 ms, pNN50), корень квадратный из средней суммы квадратов разниц между соседними нормальными RR-интервалами (square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent normal R-R intervals, r-MSSD)

При статистическом анализе использовали пакет программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc., США). Описательная статистика количественных признаков представлена средними M и средне-квадратическими отклонениями σ (в случае нормального распределения); медианами Me и квантилями — первым Q₁ и третьим Q₃ (в случае других распределений). Описательная статистика качественных признаков содержит абсолютные и относительные частоты их значений. Анализ вида распределения количественных признаков проводился с использованием метода Шапиро-Уилка. Сравнение групп по количественным признакам осуществлялось методом Манна-Уитни, по качественным признакам — с использованием критерия χ². Во всех видах статистического анализа проверяли двусторонние гипотезы; нулевые гипотезы отклонялись при достигнутом уровне значимости p<0,05.

Результаты и обсуждение

По результатам СМ ЭКГ у всех больных с легкой, среднетяжелой и тяжелой ст. БА в период обострения имело место увеличение как средней и максимальной, так и минимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС), что отражено в таблице 2.

Таблица 4

Сравнение показателей ВСП у пациентов с передозировкой симпатомиметиков и ее отсутствием

	Нет передозировки	Передозировка симпатомиметиков
SDNN, ms (сут.)	112,5±23,5*	73,5±20,7*
SDANN, ms (сут.)	97,9±12,2*	54,2±12,8*
SDNNidx, ms (сут.)	63,1±6*	41,1±5,4
rMSSD, ms (сут.)	47,1±12,1*	24,6±5,6
pNN50% (сут.)	17,4±7,3*	7,6±2,2

Примечание: * - p<0,05.

В группе больных с легкой ст. БА при анализе ВСП показатели составили: SDNN — 116 ms, SDANN — 107 ms, rMSSD — 38,3 ms, pNN50 12%, SDNNindx — 56 ms. Значения этих параметров в группе больных со средней ст. тяжести и тяжелым течением БА были достоверно ниже. Отмечалась сильная статистически значимая обратная корреляция (Таблица 3).

Таким образом, временные показатели ВСП, отражающие общий тонус и тонус парасимпатического отдела ВНС были наименьшими в группе больных БА тяжелого течения, что отражает снижение влияния парасимпатического отдела ВНС на сердечную деятельность и является маркером неблагоприятного исхода.

Между ВСП, длительностью приема β -агонистов и наличием их передозировки была обнаружена умеренная статистически значимая высоко достоверная обратная корреляция. В группе больных с частотой приема β -агонистов > 20 раз в сутки средние значения SDNN составили $73,5 \pm 20,7$ ms, тонус парасимпатического

отдела pNN50%, r-MSSD — $7,6 \pm 2,2$ и $24,6 \pm 5,6$ ms соответственно, симпатического отдела SDANN — $54,2 \pm 12,8$ ms, и были достоверно ниже, чем в норме, и в группе больных без передозировки (Таблица 4).

Таким образом, бесконтрольное применение β -агонистов приводит к развитию адренэргического дисбаланса, который сопровождается нарушением сегментарной и надсегментарной активности ВНС, что проявляется снижением ВСП, характеризуется симпатизацией ритма сердца и является критерием прогнозирования возможной АС у больных БА.

Выводы

ВСП снижается с увеличением ст. тяжести БА: отмечается снижение общего тонуса ВНС (SDNN) и ее парасимпатического отдела (pNN50, rMSSD).

Передозировка β -агонистов сопровождается выраженным снижением всех временных показателей ВСП, связанным с уменьшением вегетативного контроля сердца, что является ФР внезапной сердечной смерти.

Литература

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2002 г. Пер. с англ. Под ред. Чучалина А.Г. Москва 2002.
2. Кучмин А.Н. Нарушения сердечного ритма у больных с бронхиальной астмой: структура и особенности аритмогенеза. Автореф дисс канд мед наук. Санкт-Петербург 2002.
3. Симоненко Б., Бойцов С., Кучмин А. и др. Особенности нарушений сердечного ритма и их лечение дилтиаземом у больных бронхиальной астмой. Клин мед 2001; 3: 22-6.
4. Синопальников А.И., Печатников Л.М., Алексеев В.Г. Нарушения сердечного ритма у больных бронхиальной астмой. Клин мед 1987; 65(3): 58-63.
5. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, et al. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. Science 1981; 213(4504): 220-2.
6. Barnes PJ. Effects of β_2 -agonists and steroids on β_2 -adrenoceptors. Eur Respir Rev 1998; 8: 210-5.
7. Beasley R, Pearce N, Crane I, Burgess C. Beta agonists: What is the evidence that their use increases the risk of asthma morbidity and mortality? J Allergy Clin Immunol 1999; 104(2): 197-202.
8. Beta2-agonists. From pharmacological properties to everyday clinical practice: International workshop report. London 2000.
9. Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, et al. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. Circulation 1992; 85: 164-71.
10. Franz MR, Bargheer K, Rafflenbeul W, et al. Monophasic action potential mapping in human subjects with normal ECGs: direct evidence for the genesis of the T wave. Circulation 1987; 75: 379-86.
11. Han J, Moe GK. Nonuniform recovery of excitability in ventricular muscle. Circulation 1964; 14: 44-60.
12. Heart Rate Variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. Circulation. 1996; 93: 1043-65.
13. Hirsh JA, Bishop B. Respiratory sinus arrhythmia in humans; how breathing pattern modulates heart rate. Am J Physiol period variability and mortality after myocardial infarction. Circulation 1992; 85: 164-71.
14. Hon EH, Lee ST. Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death, further observations. Am J Obstet Gynec 1965; 87: 814-26.
15. Janse MJ, Wit AL. Electrophysiological mechanisms of ventricular arrhythmias resulting from myocardial ischaemia and infarction. Physiol Rev 1989; 69: 1049-169.
16. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ and the Multi-center Post-Infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1987; 59: 256-62.
17. Kuo CS, Munakata K, Reddy CP, Surawicz B. Characteristics and possible mechanism of ventricular arrhythmia dependent on the dispersion of action potential durations. Circulation 1983; 67:1356-67.
18. Luczak H, Laurant WJ. An analysis of heart rate variability. Ergonomics 1973; 16: 85-97.
19. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report 2: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Institutes of Health publ. no 97—4051. Bethesda, MD; 1997.
20. Penaz J, Roukenz J, Van der Waal HJ. Spectral analysis of some spontaneous rhythms in the circulation. In: Drischel H, Tiedt N, eds. Leipzig: Biokybernetik, Karl Marx Univ, 1968: 233-41.
21. Rudolph W, Bierner M. Sudden heart death. Herz 1984; 9(1): 1-5, 21.
22. Sarubbi B, Ducceschi V, Esposito V, et al. Assessment of dispersion of ventricular recovery in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Cardiologia 1995; 40: 247-51.
23. Sayers BM. Analysis of heart rate variability. Ergonomics 1973; 16: 17-32.
24. Wolf MM, Varigo GA, Hunt D, et al. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. Med J Aust 1978; 2: 52-3.

Поступила 25/12-2006

Принята к печати 28/12-2006