

Мусихина Н.А., Петелина Т.И., Махнева Е.А., Гапон Л.И., Рошаль О.В., Утешева А.Б.

Вариабельность ритма сердца и функциональные свойства эндотелия у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца

Филиал ФГБУ Научно-исследовательского института кардиологии Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук «Тюменский кардиологический центр», г. Тюмень

Musikhina N.A., Petelina T.I., Mahneva E.A., Roshal O.V., Gapon L.I., Utesheva A.B.

Heart rate variability and endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension and coronary artery disease

Резюме

С целью изучения особенностей variability ритма сердца (ВРС) и функциональных свойств эндотелия проведено обследование 121 человека в возрасте от 40 до 70 лет. Контрольную группу без артериальной гипертонии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС) составили 18 человек, группу с АГ - 56 человек, группу с сочетанием АГ и ИБС - 47 человек. Всем исследуемым проводили суточное мониторирование артериального давления (СМАД) и ЭКГ с определением ВРС, пробу с реактивной гиперемией и нитроглицерином. Выявлено снижение вегетативной регуляции симпатической нервной системы (СНС) и парасимпатической нервной системы (ПНС) у больных с сочетанием АГ и ИБС в сравнении с пациентами с АГ. Зарегистрированы различия во взаимосвязях показателей СНС и функциональной активности эндотелия: у больных с АГ повышение LF сочеталось со снижением эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД), а при сочетании АГ и ИБС - уменьшение LF и VLF сочеталось со снижением реакции плечевой артерии на введение нитроглицерина. Более выраженный симпатопарасимпатический дисбаланс ($LF/HF > 1$) на фоне относительного снижения всех показателей ВРС (SDAN, SDNN, r-MSSD, HF, LF, VLF) наблюдался у больных АГ в сочетании с ИБС. Наибольшее ухудшение сосудодвигательной функции эндотелия при АГ имело место у мужчин, при сочетании АГ и ИБС у пациентов с ожирением. **Ключевые слова:** variability ритма сердца, дисфункция эндотелия, артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца

Summary

121 patients aged 40-70 years were examined with the aim to study the features of heart rate variability and endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension and coronary artery disease. 18 patients were in the control group without arterial hypertension and coronary artery disease, 56 patients were in the group with arterial hypertension, 47 patients were in the group with arterial hypertension combined with coronary artery disease. For arterial pressure study and heart rate variability study the cardio monitors «Kardiotekhnika-4000» («Inkart» company, Saint Petersburg) were used. Endothelial function status was assessed using sample with reactive hyperemia and sample with nitroglycerine. It was established that an increased activity of the sympathetic nervous system (SNS) influences on endothelial dysfunction (ED) formation in patients with arterial hypertension (through LF), in patients with arterial hypertension combined with coronary artery disease (through LF and VLF). Patients with arterial hypertension combined with coronary artery disease differed from patients with arterial hypertension by the presence of more evident sympatho-parasympathetic imbalance ($LF/HF > 1$) as compared with the reducing of all BPC indices (SDAN, SDNN, r-MSSD, HF, LF, VLF). The negative influence of such factors as male sex and elderly age to endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension combined with coronary artery disease was determined.

Key words: heart rate variability, endothelial dysfunction, arterial hypertension, coronary artery disease

Введение

Нарушения нейро-гуморальной регуляции кровообращения играют значимую роль в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний, прежде всего АГ и ИБС [1]. В настоящее время АГ рассматривается как

сложнейший комплекс нейро-гуморальных, гемодинамических и метаболических факторов, взаимоотношение которых трансформируется во времени, что определяет возможность перехода одного варианта течения АГ в другой [2]. Представляет большой интерес изучение вегетатив-

ной нервной системы (ВНС) посредством неинвазивных и легкодоступных методов, среди которых общепринятым является анализ ВРС. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что СНС тесно взаимодействует с эндотелием сосудов [3,4]. Наиболее востребованным неинвазивным методом определения функции эндотелия является проба с реактивной гиперемией, именуемая «золотым стандартом», основанная на активации синтеза вазодилатирующих субстанций эндотелиоцитами в ответ на увеличение кровотока после кратковременной ишемии [5]. Клинические исследования последних лет подтвердили концепцию о важной причинно-следственной взаимосвязи между эндотелиальной дисфункцией (ЭД) и прогрессированием и/или развитием атеросклероза и АГ. В литературе имеются сведения о взаимодействии ЭД и ВРС при различных заболеваниях, сопровождающихся изменением структурно-функциональных свойств сосудистой стенки [6]. Учитывая недостаточное количество исследований, посвященных этой проблеме, на сегодняшний день еще не имеется ясной картины развития ЭД и механизмов развития и прогрессирования как изолированных форм ИБС и АГ, так и их сочетания.

Материалы и методы

Проведено обследование 121 человека в возрасте от 40 до 70 лет. Из них 18 человек составили контрольную группу без АГ и ИБС (I группа), во II группу вошли 56 человек с АГ; в III группу – 47 человек с АГ в сочетании с ИБС, стенокардией напряжения 1-2 функционального класса. Группы рассматривались с учетом гендерных различий, возраста (1-я возрастная группа - мужчины моложе 55 лет, женщины моложе 65 лет, 2-я возрастная группа - мужчины старше 55 лет, женщины старше 65 лет), отсутствием или наличием ожирения ($ИМТ < 30 \text{ кг/м}^2$ и $ИМТ > 30 \text{ кг/м}^2$).

За 7 дней до начала обследования пациентам II и III групп отменялись коронароактивные и гипотензивные препараты. Допускался прием метилдопы, а также прием аспирина и нитроглицерина (пациентам с АГ в сочетании с ИБС). Исследование АД и ВРС проводилось с использованием кардиомониторов «Кардиотехника – 4000» производства ЗАО «Инкарт» (Санкт-Петербург), расчет ВРС проводился после автоматического исключения артефактов и аритмий в последовательно бравшихся 5-минутных окнах, где анализировалась продолжительность последовательных R-R-интервалов синусового происхождения. Спектральный анализ производился с использованием быстрого преобразования Фурье, определялись спектральные плотности мощности по диапазонам очень низких VLF, низких LF и высоких частот HF. Исследовались временные показатели, отражающие симпатическую активность - SDAN; общий тонус вегетативной нервной системы – SDNN; тонус парасимпатического отдела – г-MSSD, pNN50. Рассчитывался симпато-вагальный индекс (LF/HF).

Для оценки функционального состояния эндотелия применялась проба с реактивной гиперемией на аппарате Caris Plus, "Esaote" (Италия) с использованием линейно-

го датчика 7 МГц. У всех обследуемых оценивали ЭЗВД и эндотелийнезависимую вазодилатацию плечевой артерии (ЭНВД) в пробе с нитроглицерином.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ SPSS 11,5. Вариационные ряды обследовались на нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении группы сравнивались по t-критерию Стьюдента, при ненормальном распределении по Ману-Уитни. Для оценки достоверности различий при множественном сравнении использовали поправку Бонферрони. Корреляционный анализ проводили с использованием непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистическая достоверность присваивалась при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Средние величины показателей среднесуточного систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) у пациентов II и III групп достоверно не различались (II группа САД $137,8 \pm 1,9 \text{ мм.рт.ст.}$, ДАД $84,8 \pm 1,1 \text{ мм.рт.ст.}$; III группа САД $136,2 \pm 2,3 \text{ мм.рт.ст.}$, ДАД $81,3 \pm 1,1 \text{ мм.рт.ст.}$).

Анализ параметров ВРС (таблица 1) выявил снижение активности показателей, как СНС, так и ПНС у пациентов II и III групп, на что указывает снижение г-MSSD и LF и что согласуется с литературными данными [7]. Однако, если мы можем утверждать о том, что вариабельность в HF интервале R-R в основном отражает активность блуждающего нерва, интерпретация LF компонента пока противоречива, т.к. на этот компонент оказывает влияние активность как симпатической, так и парасимпатической системы [8, 9, 10]. Путем оценки относительного преобладания одного из этих двух компонентов мы выявили выраженное преобладание симпатических влияний во II и III группах. Все это позволяет предположить, что по мере развития АГ, а затем и ИБС происходит снижение парасимпатических влияний, рост активности СНС, на фоне снижения всех вегетативных влияний на сердце [8, 11].

По уровню ЭЗВД и ЭНВД в I, II и III группах достоверных различий определено не было. Обратная зависимость показателя мощности в спектре низких частот (LF) и уровня ЭЗВД ($r = -0,43 \text{ } p < 0,05$), предполагает возможное участие СНС в формировании ЭД у пациентов II гр., а взаимосвязь VLF, LF и уровня ЭНВД ($r = 0,50$ и $r = 0,48 \text{ } p < 0,05$) у пациентов III гр.

При рассмотрении групп с учетом половой принадлежности, мы выявили, что мужчины из I группы значимо отличались уровнем VLF от мужчин III группы ($2398,80 \pm 151,34 \text{ м/с}^2$ и $1317,06 \pm 144,54 \text{ м/с}^2 \text{ } p < 0,05$). Женщины всех исследуемых групп достоверных различий не имели. Во II группе у мужчин, в сравнение с женщинами, определялись низкие значения уровня ЭЗВД ($6,42 \pm 0,91\%$ и $9,83 \pm 0,78\%$ при $p < 0,05$) и ЭНВД ($12,99 \pm 1,25\%$ и $19,84 \pm 1,72\%$ при $p < 0,05$). В III группе гендерных отличий по ЭЗВД и ЭНВД найдено не было.

Таблица 1. Показатели вариабельности ритма сердца в сравниваемых группах пациентов

Показатели	I группа контроль (n=18)	II группа АГ (n=56)	III группа АГ+ ИБС (n=47)
SDNN (м/с)	136,35±7,13	134,74±4,34	133,88±5,18
SDAN (м/с)	121,58±7,20	120,94±4,62	122,19±5,23
PNN50 (м/с)	5,88±1,22	5,0±0,76	4,38±0,97
RMSSD (м/с)	34,94±4,51	24,60±1,61*	23,80±1,80 #
LF (м/с ²)	1127,29±388,53	596,57±63,24	492,50±65,21 #
HF (м/с ²)	274,23±84,83	167,94±17,73	150,55±19,62
VLF (м/с ²)	1721,56±172,46	1523,17±117,37	1272,63±104,69
LF/HF	4,73±0,63	3,95±0,29	4,41±0,60

Примечания: * - достоверность различий при $p < 0.05$ между I и II группой
- достоверность различий при $p < 0.05$ между I и III группой

Таблица 2. Показатели вариабельности ритма сердца в сравниваемых группах в зависимости от возраста

Показатели	I группа	II группа	III группа
1-я возрастная группа			
RMSSD (м/с)	34,94±4,51	23,65±1,76 *	26,50±2,42
PNN50 (м/с)	5,88±1,22	4,48±0,80	6,25±1,64
LF (м/с ²)	1127,29±388,53	552,89±63,63	602,43±124,11
HF (м/с ²)	274,23±84,83	164,58±20,52	211,06±32,18
VLF (м/с ²)	1721,56±172,46	1420,20±126,07	1504,93±201,53
2-я возрастная группа			
RMSSD (м/с)		29,16±3,70	21,65±2,54
PNN50 (м/с)		7,50±2,06	2,90±1,08#
LF (м/с ²)		807,66±195,74	404,55±58,78#
HF (м/с ²)		184,16±31,85	102,15±18,57#
VLF (м/с ²)		2020,83±237,60	1086,80±81,25#

Примечания: * - достоверность различий при $p < 0.05$ между I и II группой;
- достоверность различий при $p < 0.05$ между II и III группой

Анализируя полученные данные у пациентов разного возраста, мы отметили, что снижение ВРС (за счет г-MSSD) в 1-ой возрастной группе происходило от I группы к III группе. Наименьшее же значение показатель, отвечающий за парасимпатическую активность, имел во II группе, что может свидетельствовать о значительно большем напряжении СНС у пациентов с АГ, нежели при сочетании АГ и ИБС, где снижение активности ВРС, в целом, возможно за счет истощения всей ВНС. У пациентов 2-ой возрастной группы зарегистрировано снижение всех показателей ВРС во II и III группах (таблица 2). Обратная взаимосвязь уровня SDAN и ЭЗВД ($r = -0,74$ $p < 0,05$) выявлена у больных АГ в 1-ой возрастной группе. Больные с АГ в сочетании с ИБС 2-ой возрастной группы значимых корреляционных связей не имели.

В зависимости от наличия ожирения, достоверное снижение ЭЗВД выявлено в III группе с ожирением, в сравнении с этой же группой больных с нормальной массой тела ($6,77 \pm 1,12\%$ и $10,22 \pm 1,2\%$ при $p < 0,05$). У больных II группы без ожирения была определена взаимосвязь между LF и ЭЗВД ($r = 0,67$ $p < 0,05$), HF и ЭЗВД ($r = 0,61$ $p < 0,05$). В III группе с ожирением между SDAN и ЭЗВД ($r = -0,66$ $p < 0,05$). Показатели ВРС у пациентов всех групп с нормальным ИМТ и ожирением достоверно не различались

Несмотря на то, что неизвестен точный механизм связи, по которому АГ способствует развитию ИБС, большинство авторов указывают на важную роль нарушения нейро-гуморальной регуляции [4]. Поэтому мы рассмотрели состояние ВНС, с позиции одного из возможных «пусковых механизмов» в развитии сердечно-сосудистой патологии. Оценка корреляционных взаимосвязей показала значимое снижение спектральных показателей ВРС у пациентов с АГ и ИБС: мощности спектра области низких частот – LF, отражающего преимущественно активность симпатического отдела ВНС, а также показателя RMSSD, отражающего влияние парасимпатического отдела ВНС. С целью выявления преобладания того или иного компонента, мы рассчитали симпато-парасимпатический индекс, отражающий баланс симпатической и парасимпатической активности (LF/HF). LF/HF подтвердил преобладание активности СНС у пациентов с АГ и ИБС. У пациентов с сочетанием АГ и ИБС более низкие значения уровня LF можно объяснить снижением барорефлекторной чувствительности, вследствие атеросклеротического процесса в стенках сосудов, а также переходом на постмедиадортальный этап (деградация) рецепторного аппарата, когда количество рецепторов (или норадреналина) в синапсах уменьшается,

а на поверхности клетки компенсаторно увеличивается, т.е. эффективная симпатическая стимуляция уменьшается, а общая повышается (в межклеточном пространстве много катехоламинов, в синапсах мало) [4, 12]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что СНС тесно взаимодействует с эндотелием сосудов [12]. Эти данные нашли подтверждение и в нашей работе, в виде наличия отрицательной корреляционной зависимости между мощностью спектра области низких частот (LF) и уровнем ЭЗВД у пациентов с АГ, а также между LF, VLF и ЭНВД у пациентов с АГ и ИБС. Данные взаимосвязи позволяют сделать вывод об участии симпатической нервной системы в формировании ЭД как у больных АГ, так и у больных АГ и ИБС, только при присоединении ИБС более выражена активация гуморального звена нервной системы.

Баланс отделов ВНС у мужчин отличался преобладанием активности симпатического звена (высокие показатели частотного отношения LF/HF, увеличивающегося от группы здоровых, к группе АГ, а затем и АГ с ИБС), в то время как у женщин этот же показатель был значительно ниже, хотя тоже далек от нормы. В нашей работе мы выявили, что не только СНС играет важную роль в развитии АГ и ИБС у мужчин – одна из ведущих ролей в формировании патологии принадлежит мощности крайне низкочастотного компонента спектра, характеризующего влияние разнообразных гуморальных факторов на сердечный ритм. Высокий уровень VLF, можно трактовать как гипердаптивное состояние, сниженный уровень VLF как энергодефицитное состояние. У мужчин показатель VLF отличался более высокими значениями, в сравнении с женщинами, и имел тенденцию к снижению от группы здоровых, к АГ, а затем и ИБС. Высокая активность симпатического отдела нервной системы у мужчин нашла отражение в виде значительного снижения показателей ЭЗВД и ЭНВД. Оценка ВРС в зависимости от возраста показала, что пациенты старшей возрастной группы имели достоверно более низкие значения мощности колебаний сердечного ритма во всех областях спектра (LF, HF, VLF). Снижение ВРС у данной категории больных может свидетельствовать об уменьшении регуляторных влияний на синусовый узел сердца ВНС; значительное снижение высокочастотных колебаний ритма сердца (HF) может отражать уменьшение парасимпатических влияний на синусовый узел, снижение низкочастотных колебаний ритма сердца (LF) - уменьшение вегетативных влияний, связанных с барорефлекторной активностью,

умеренное снижение колебаний ритма сердца очень низкой частоты (VLF) может свидетельствовать о большей сохранности гуморальной регуляции, по сравнению с нервно-рефлекторной [12]. И, возможно, как следствие данных нарушений, снижение ЭЗВД.

Выводы

1. Для больных с сочетанием АГ и ИБС характерно изменение маркеров сердечно-сосудистой автономной регуляции в сторону преобладания активности симпатического отдела ВНС, а также возникновение симпатопарасимпатического дисбаланса на фоне относительного снижения всех показателей ВРС.

2. СНС и эндотелий сосудов тесно взаимодействуют друг с другом, участвуя в формировании ЭД как у больных АГ (через LF), так и у больных АГ в сочетании с ИБС (через LF, VLF).

3. Установлены достоверные корреляционные взаимосвязи параметров, характеризующих эндотелиальную дисфункцию в группе больных АГ – с мужским полом, в группе АГ с ИБС - с наличием ожирения. ■

Мусихина Н.А., к.м.н., научный руководитель отделения неотложной кардиологии научного отдела клинической кардиологии филиала ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН «Тюменский кардиологический центр», г. Тюмень, Петелина Т.И., д.м.н., старший научный сотрудник отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии филиала ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН «Тюменский кардиологический центр», г. Тюмень, Махнева Е.А., врач кардиологического отделения №1, филиала ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН «Тюменский кардиологический центр», г. Тюмень, Гапон Л.И., руководитель научного отдела клинической кардиологии филиала ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН «Тюменский кардиологический центр», профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, г. Тюмень, Рошаль О.В., врач кардиологического отделения №1 филиала ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН «Тюменский кардиологический центр», г. Тюмень, Утешева А.Б., Очный аспирант филиала ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН «Тюменский кардиологический центр», г. Тюмень; Автор, ответственный за переписку - Мусихина Наталья Алексеевна, Тюмень, 625026, ул. Мельникайте, 111, Телефон (3452) 207641 факс (3452) 207641

Литература:

1. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. // Сердечно-сосудистая система. 2003, стр. 47-49.
2. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. // Международный медицинский журнал, 2001, 43, С.202-209.
3. Чазова Е.И. Руководство по артериальной гипертензии. // М.; Медиа Медика, 2005 г., С.-1-60.
4. Шабалин А.В., Гуляева Е.Н., Торочкина Е.Е., и др. Клиническая значимость вариабельности ритма сердца и продолжительности интервала Q-T при холтеровском мониторировании ЭКГ у больных эссенциальной гипертензией. // Артериальная гипертензия, 2004 г., Том 10, 41.
5. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in

- children and adults at risk of atherosclerosis.// *Lancet* 1992; 340: 1111-5.
6. Кошельская О.А., Атрошенко А.В., Курлов И.О. Типы нарушений вегетативной регуляции ритма сердца у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа.// *Вестник аритмологии*, 2004 г., №35, стр.49.
 7. Мультиановский Б.Л., Лещинский Л.А., Кузелин Ю.Л. Влияние артериальной гипертензии на частотные показатели вариабельности сердечного ритма по данным суточного мониторирования электрокардиограммы.// *Вестник аритмологии*, 2005 г., стр. 39-44.
 8. 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: 220-2.
 9. Kamath MV, Fallen EL. Power spectral analysis of heart rate variability: a noninvasive signature of cardiac autonomic function. // *rit Revs Biomed Eng* 1993; 21: 245-311.
 10. Montano N, Gnechi, Ruscone Tet al. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt.// *Circulation* 1994; 90: 1826-31.
 11. Тарский Н.А., Швалев В.Н., Салтыков С.Ю. и др. Особенности время-частотного спектрального анализа сердечного ритма у здоровых лиц и больных с артериальной гипертензией при проведении ортостатической пробы.// *Кардиология*, 2000, 4, С- 40-45.
 12. Фроликс В.В., Верхратский Н.С., Шевчук В.Г. Нервная регуляция функции сердца при старении.// *Физиол журн. СССР*, 1977г., 63, С.- 1134-1143.