ПРЕДИКТОРЫ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПО ДАННЫМ СУТОЧНОЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

Масюков С.А.¹, Дедов Д.В.^{1,2}, Эльгардт И.А.²

¹ГБОУ ВПО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тверь, Россия, e-mail: dedov_d@inbox.ru;

²ГБУЗ Тверской области «Областной клинический кардиологический диспансер», Тверь, Россия

Представлены результаты комплексного клинического и инструментального обследования больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией. Исследование включало холтеровское мониторирование электрокардиограммы и анализ суточной вариабельности сердечного ритма. Был проведен анализ комбинированной конечной точки. Она включала наличие/отсутствие различных кардиоваскулярных осложнений. Проведено сравнение показателей вариабельности сердечного ритма в 2-х группах сравнения: 1-я – больные имели комбинированную конечную точку; 2-я – больные не имели комбинированную конечную точку. Получено, что у 1-х по сравнению со 2-ми общая вариабельность сердечного ритма, спектр волн низкой частоты и индекс вагосимпатического взаимодействия снижены. Можно заключить, что это указывает на повышение риска сердечно-сосудистых осложнений, пароксизма фибрилляции предсердий и внезапной сердечной смерти у больных в 1-й группе. Таким образом, указанные показатели являются предикторами кардиоваскулярных осложнений.

Ключевые слова: предикторы, кардиоваскулярные осложнения, вариабельность сердечного ритма.

PREDICTORS OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS ACCORDING TO THE DATA OF DAILY HEART RHYTHM VARIABILITY

Masyukov S.A.¹, Dedov D.V.^{1,2}, Elgardt I.A.²

¹State Educational Institution of Higher Professional Education "Tver State Medical University" of Ministry of Health of the Russian Federation, Tver, Russia, e-mail: dedov_d@inbox.ru;

²State Budget Institution of Health Care in Tver Region "Regional Clinical Cardiologic Dispensary", Tver, Russia

The results of complex clinical and instrumental examination of patients with ischemic heart disease and hypertension are presented. Among other, the research included Holter monitoring of electrocardiogram and analysis of daily heart rhythm variability. The analysis of the composite endpoint was performed. It included the presence / absence of different cardiovascular complications. The comparison of heart rhythm variability was performed in 2 comparison groups: 1st – patients had a composite endpoint; 2nd – patients did not have a composite endpoint. It was found that 1st group, compared to 2nd, had common heart rhythm variability, low frequency waves spectrum and index of vagosympathetic interaction reduced. It is possible to conclude that this indicates increased risk of cardiovascular complications: atrial fibrillation paroxysm and sudden cardiac death with patients in group 1. Thus, these indicators are predictors of cardiovascular complications.

Keywords: predictors, cardiovascular complications, heart rate variability.

Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в нашей стране остается высокой [4]. Известно, что причиной 28 % случаев обращаемости в медицинские учреждения среди всех ССЗ является ишемическая болезнь сердца (ИБС). В то же время, по данным российского Регистра острого коронарного синдрома (ОКС), почти у половины мужчин и женщин с коронарной недостаточностью первым проявлением ИБС является острый инфаркт миокарда (ОИМ). По-видимому, начало и развитие заболевания в указанных случаях остается нераспознанным, а реальное количество больных ИБС существенно выше статистических данных. Прогрессирование ишемии миокарда у большинства пациентов ассоциируется с различными нарушениями ритма сердца. При этом фибрилляция предсердий (ФП) является из них наиболее распространенной. Частота ФП в общей популяции

составляет 1–2 %. В Европе ФП страдают более 6 млн человек, а в ближайшие 50 лет их станет в 2 раза больше. ФП увеличивает риск инсульта в 5 раз, а затраты на лечение и риск смерти связанный с ФП возрастают в 1,5 и 2 раза соответственно. ФП является независимым фактором риска повышения госпитальной летальности от ОИМ [9]. Частота развития инсультов также увеличивается при сочетании ОИМ с ФП. Смертность среди пациентов с ФП в 2 раза выше, чем у больных с синусовым ритмом, и связана со степенью тяжести основного ССЗ [1, 3, 5]. Примерно у 1/3 пациентов ФП является бессимптомной. Поэтому, на наш взгляд, вопросы изучения предикторов ее возникновения и связанных с ней кардиоваскулярных осложнений по данным холтеровского мониторирования (ХМ) электрокардиограммы (ЭКГ) с анализом суточной variability сердечного ритма (ВСР) нуждаются в более детальном освещении.

Цель исследования. Изучить предикторы кардиоваскулярных осложнений по данным ХМ ЭКГ и суточной ВСР у больных ИБС и артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. Всего в исследование было включено 240 пациентов (средний возраст $58,2 \pm 6,8$ лет) с ранее верифицированными ИБС, проявляющейся приступами стабильной стенокардии (СС) II–III функционального класса (ФК) и АГ II стадии. Они находились на обследовании и лечении в ГБУЗ Тверской области «Областной клинический кардиологический диспансер». Критериями исключения были: постоянная форма ФП, СС IV ФК, постинфарктный кардиосклероз, пороки сердца, синдромом слабости синусового узла, заболевания щитовидной железы, сахарный диабет, церебральные сосудистые нарушения. Все пациенты, включенные в данную работу, согласно Хельсинской декларации дали информированное согласие на исследование. Длительность наблюдения за больными составила в среднем $2,4 \pm 0,7$ года. Дизайн исследования предусматривал проведение его в 2 этапа: 1-й – проведение комплексного клинико-anamnestического, лабораторного и инструментального обследования; 2-й этап – определение наступления у больных событий комбинированной конечной точки (ККТ). В нее входили: возникновение пароксизма ФП, гипертонического криза, нестабильной стенокардии, вызов «Скорой медицинской помощи», госпитализация. Для анализа ККТ применили исследование «случай-контроль». В зависимости от наличия/отсутствия событий ККТ из больных было сформировано 2 группы сравнения, сопоставимых по полу, возрасту, основной сердечно-сосудистой и сопутствующей патологии: 1-я группа – 30 мужчин и женщин, перенесших события ККТ; 2-я – 30 пациентов со стабильным течением ИБС и АГ без событий ККТ.

Клинико-anamnestическое обследование включало выявление жалоб, уточнение характеристик ангинозного и «аритмического» синдромов, отягощенной наследственности, особенностей течения заболевания. Отмечали: время приступов стенокардии и аритмии, их

частоту в течение суток. Изучали особенности профилактической терапии и частоту возникновения кардиоваскулярных осложнений.

ХМЭКГ было выполнено на аппаратно – программном комплексе «Кардиотехника – 06» (фирма ИНКАРТ г. Санкт-Петербург). Всем больным было рекомендовано вести дневник пациента, отмечать изменения в самочувствии, а именно: время бодрствования, сна, физической активности, ощущения слабости, головокружения, «нехватки» воздуха, «перебоев» в работе сердца, сердцебиений, «замирания» сердца, появления болей за грудиной. Больных инструктировали о необходимости регистрации о начале и прекращении физической нагрузки, периодов эмоционального напряжения. Регистрация ЭКГ осуществлялась в течение не менее 24 ч в 12 отведениях. При анализе ХМ ЭКГ рассчитывали максимальную, минимальную и среднюю частоту сердечных сокращений в течение суток. Был проведен анализ эпизодов ишемии миокарда, параметров интервала Q–T и суточной BCP. Также были изучены характеристики суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолы. При регистрации эпизодов ФП оценивали время их появления в течение суток, количество и продолжительность за время мониторингового наблюдения.

Из временных показателей BCP рассчитывались: VAR (мс) – вариационный размах как разность между максимальным и минимальным значениями интервалов RR, AVNN (мс) – средняя длительность нормированного интервала RR (NN), SDNN (мс) – среднее квадратичное отклонение нормированных интервалов RR, PNN50 (в %) – доля смежных нормированных RR – интервалов, межинтервальные различия между которыми превосходят 50 мс, RMSSD (мс) – среднее квадратичное отклонение межинтервальных различий, SDNNIDX (мс) – среднее из 5-минутных стандартных отклонений по всему массиву записи, SDANN (мс) – среднее квадратичное отклонение, вычисленное на базе нормированных интервалов RR, усредненных за каждые 5 минут записи. Спектральный анализ BCP осуществлялся с расчетом общей мощности спектра (TP-TotalPower, мс²) и относительного вклада по следующим частотным диапазонам: очень низких частот (VLF-VeryLowFrequency) – 0,0033 – 0,04Гц, низких частот (LF-LowFrequency) – 0,04 – 0,15Гц, высоких частот (HF-HighFrequency) – 0,15 – 0,4Гц. Кроме этого, был изучен индекс вагосимпатического взаимодействия – отношение мощностей спектров LF/HF в усл. ед.

Анализ данных проведен с помощью пакета прикладных программ «Statistica 6.1». Определялись следующие показатели описательной статистики: среднее (M), минимум, максимум, ошибка средней арифметической (m), среднее квадратичное отклонение (SD). Для анализа различий полученных данных в группах больных были применены критерий Манна – Уитни, χ^2 – Пирсона и χ^2 – Макнемара. Сравнение прогностической значимости параметров BCP было проведено по показателям: Se (sensitivity) – чувствительности; Sp

(specificity) – специфичности; PPV (positive predictive value) – прогностической ценности положительного результата теста; NPV (negative predictive value) – прогностической ценности отрицательного результата теста, ОШ – отношения шансов [6]. Уровень значимости всех статистических тестов был принят за 0,05.

Результаты и обсуждение

Известно, что в пусковом механизме развития пароксизмов ФП и связанных с ними сердечно-сосудистых осложнений (ССО) немаловажную роль играют вегетативные влияния на деятельность сердца. Однако возможности дифференцированного подхода к диагностике и лечению больных ССЗ, осложненных ФП, на наш взгляд, используются недостаточно [2]. В целом, внедрение в клиническую практику метода ВСП позволяет оценить состояние симпатико-парасимпатического взаимодействия в регуляции сердечного ритма и выявить предикторы ССО. В нашем исследовании всем больным ИБС и АГ были выполнены ХМ ЭКГ и анализ суточной ВСП. События ККТ были отмечены у 30 пациентов. Сравнительная характеристика временных и спектральных показателей суточной ВСП представлена в таблице 1.

Таблица 1

Сравнение характеристик суточной ВСП у обследованных пациентов (M±SD)

Показатели ВСП	Группы пациентов	
	1-я (n=30)	2-я (n=30)
VAR (мс)	1050,1±101,3	932,9±121,6
AVNN (мс)	848,6±86,5*	799,5±78,2
SDNN (мс)	129,2±13,7*	137,8±21,5
PNN50 (%)	6,1±0,6*	4,4±0,6
RMSSD (мс)	27,8±3,9*	22,3±2,8
SDNNIDX (мс)	42,3±4,5	44,8±4,6
SDANN (мс)	113,8±12,6	128,8±15,2
TP (мс ²)	1906,1±211,5*	2683,7±334,1
VLF (мс ²)	1190,7±122,3*	1719,2±189,5
LF (мс ²)	476,2±49,1*	752,1±81,4
HF (мс ²)	239,3±25,7	212,4±23,8
LF/HF (в усл. ед.)	2,9±0,3**	4,3±0,5

Примечание: здесь: * и ** – достоверность различий между 1-й группой и 2-й группами на уровне $p<0,05$ и $p<0,01$ соответственно.

Как следует из данных, представленных в таблице 1, у пациентов 1-й группы значения AVNN, PNN50 и RMSSD оказались выше, чем во 2-й группе (на 6,1 %; 38,6 % и 24,7 % соответственно; все $p<0,05$). Напротив, SDNN в 1-й группе был меньше, чем во 2-й (на 6,2 %; $p<0,01$). При этом и значения TP, VLF, LF и индекс LF/HF в 1-й группе снижались по сравнению со 2-й (на 28,9 %; 30,8 %; 36,7 % и 32,5 % соответственно; все $p<0,01$).

Можно заключить, что изучаемые показатели демонстрировали разнонаправленную динамику. Известно, что SDNN отражает общую BCP в течение всего периода записи. В то же время снижение SDNN в 1-й группе по сравнению со 2-й в нашем исследовании, по-видимому, можно рассматривать как неблагоприятный прогностический признак [2, 3]. При этом этот вывод не противоречит результатам исследования, проведенного в Германии [7]. В нем показано, что у умерших после ОИМ больных SDNN был ниже, чем у оставшихся в живых. Таким образом, делается вывод, что низкий SDNN может служить независимым предиктором смертности [7].

В то же время ученые из Нигерии [10] найдены корреляции между фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и SDNN. Отмечено, что у пациентов с низкими ФВ ЛЖ и SDNN чаще, чем у других больных возникают желудочковые нарушения ритма сердца.

При этом, по данным литературы, увеличение значений RMSSD и PNN50 свидетельствует о преобладании тонуса парасимпатической нервной системы (ПНС). В нашем исследовании указанные показатели у больных в 1-й группе были выше, чем во 2-й. По-видимому, возрастание тонуса ПНС и значений RMSSD, PNN50 ассоциируется с возникновением кардиоваскулярных осложнений. В этом полученные нами результаты не противоречат ранее опубликованным данным [2].

В нашем исследовании был проведен анализ спектральных характеристик BCP. При этом в 1-й группе в отличие от 2-й отмечено снижение общей мощности спектра, волн VLF, LF и индекса LF/HF. Это не противоречит результатам проведенных исследований. Так, ученые из Финляндии [8] отметили, что при понижении общей BCP риск ССО, в том числе и внезапной сердечной смерти (ВСС), возрастает. Таким образом, можно заключить, что при показателях суточной BCP сравнении 1-й и 2-й были выявлены определенные особенности.

В дальнейшем был проведен анализ чувствительности, специфичности, прогностической значимости, отношения шансов каждого показателя суточной BCP. Результаты проведенного исследования представлены в таблице 2.

Таблица 2

Результаты анализа чувствительности, специфичности и прогностического значения показателей суточной BCP

Показатели суточной BCP	Se (в %)	Sp (в %)	PPV (в %)	NPV (в %)	ОШ (в усл.ед.)
VAR (мс)	61,5	38,5	32,7	28,5	1,2
AVNN (мс)	63,2	36,8	70,3	45,0	2,9
SDNN (мс)	65,9	34,1	59,1	42,9	1,9
PNN50 (%)	64,0	36,0	40,0	31,0	1,4
RMSSD (мс)	67,7	32,3	45,6	28,6	2,1
SDNNIDX (мс)	62,6	37,4	69,6	54,3	1,9
SDANN (мс)	65,9	34,1	58,7	40,0	2,1

TP (мс ²)	68,6	31,4	77,8	45,7	4,1
VLF (мс ²)	67,3	32,7	78,2	48,6	3,7
LF (мс ²)	71,7	28,3	82,6	42,8	4,7
HF (мс ²)	47,6	52,4	21,7	31,4	0,6
LF/HF (в усл. ед.)	73,5	26,5	78,3	37,1	5,1

Как следует из данных, представленных в таблице 2, наиболее значимыми в отношении наступления событий ККТ у больных 1-й группы оказались показатели спектрального анализа суточной ВСП: снижение TP, LF и индекса вагосимпатического взаимодействия – LF/HF. Напротив, значения AVNN, PNN50 и RMSSD в 1-й группе были выше, чем во 2-й, и демонстрировали высокие ОШ. Наши исследования не противоречат результатам, приведенным учеными из ФРГ [7], Финляндии [8], Дании [9] и Нигерии [10]. Авторы подчеркивают, что снижение ВСП в значительной степени ассоциируется с высоким риском ССО, в том числе и ВСС. При этом уменьшение значение LF является предиктором повторного пароксизма ФП [9].

Таким образом, увеличение AVNN, PNN50, RMSSD более 848,6 мс, 6,1 %, 27,8 мс и, напротив, снижение SDNN, TP, VLF, LF, индекса LF/HF менее 129,2 мс, 1906,1 мс², 1190,7 мс², 476,2 мс², 2,9 усл.ед. соответственно, можно считать предикторами кардиоваскулярных осложнений у больных ИБС, проявляющейся приступами СС II-III ФК и АГ. В целом, анализ суточной ВСП позволяет более дифференцированно подходить к диагностике, прогнозу и своевременной профилактике ССО у больных ИБС и АГ.

Список литературы

1. Дедов Д.В., Иванов А.П., Эльгардт И.А. Предикторы рецидива фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертонией // Врач. – 2011. – № 5. – С. 83-85.
2. Дедов Д.В., Иванов А.П., Эльгардт И.А. Риск рецидива фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией по данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы // Вестник аритмологии. – 2010. – № 59. – С. 27-32.
3. Дедов Д.В., Иванов А.П., Эльгардт И.А., Ростороцкая В.В. Предикторы неблагоприятного прогноза у больных с фибрилляцией предсердий по данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы и пульсоксиметрии // Вестник аритмологии. – 2011. – № 63. – С. 22-27.
4. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца». – М., 2013. – 69 с.

5. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. – М., 2013. – 595с.
6. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. – М.: Медиасфера, 1998. – 352с.
7. Erdogan A, Coch M, Bilgin M. [et al.] Prognostic value of heart rate variability after acute myocardial infarction in the era of immediate reperfusion // *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* – 2008. – № 19(4). – P.161-8.
8. Huikuri HV, Stein PK. Heart rate variability in risk stratification of cardiac patients // *Prog Cardiovasc Dis.* – 2013. – №56(2). –P. 153-9 (15).
9. Jons C, Raatikainen P, Gang UJ. [et al.] Autonomic dysfunction and new-onset atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: a CARISMA substudy // *J Cardiovasc Electrophysiol.* – 2010. – №21(9). – P. 983-90.
10. Lasisi GT, Adebola AP, Ogah OS, Daniel FA. Prevalence of ventricular arrhythmias and heart rate variability pattern in chronic heart failure // *Niger Postgrad Med J.* – 2012. – № 19(3). – P. 157-62.

Рецензенты:

Колбасников С.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общеврачебной практики (семейной медицины) факультета последипломного образования ГБОУ ВПО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Тверь;

Иванов А.П., д.м.н., профессор кафедры общеврачебной практики (семейной медицины) факультета последипломного образования ГБОУ ВПО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Тверь.