

## ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ РИТМА СЕРДЦА И ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ. НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Проф. В. Э. ОЛЕЙНИКОВ, канд. мед. наук А. В. КУЛЮЦИН,  
канд. мед. наук В. А. БУДАНОВА, И. А. ДОНЧЕНКО, А. Н. КРУТЕНКОВ

### HEART RHYTHM VARIABILITY AND ESSENTIAL HYPERTENSION. UNSOLVED PROBLEMS OF PRACTICAL APPLICATION

V. E. OLEYNIKOV, A. V. KULIUTSIN, V. A. BUDANOVA, I. A. DONCHENKO, A. N. KRUTENKOV

*Медицинский институт Пензенского государственного университета,  
Российская Федерация*

**Показано, что отклонение variability от нормальных значений ассоциируется с различной антигипертензивной эффективностью  $\beta$ -блокаторов. Выявленная зависимость позволяет осуществлять дифференцированный подход на этапе стартовой терапии.**

*Ключевые слова: артериальная гипертензия; variability сердечного ритма.*

**Deviations in variability are shown to be associated with different antihypertensive effectiveness of  $\beta$ -blockers. The revealed dependence allows differential approach at the stage of starting therapy.**

*Key words: arterial hypertension, heart rhythm variability.*

Вариабельность ритма сердца (ВРС) представляет собой изменение частоты сердечных сокращений (ЧСС) (длительности интервалов RR) во времени или их колебания относительно среднего значения при наличии синусового ритма и отражает степень выраженности синусовой аритмии [1]. По сути ВРС есть количественное выражение, мера синусовой аритмии. Метод основан на детекции желудочковых сокращений (обычно по зубцу R) на ЭКГ, измерении интервалов RR с дальнейшим математическим анализом полученных значений и вычислением различных показателей и коэффициентов — показателей ВРС.

Изучение ВРС получило развитие как одно из методологических направлений космической медицины [2]. Первый в мире симпозиум по variability сердечного ритма состоялся в 1966 году [3]. Наибольшая активность исследований в области анализа ВРС отмечалась в конце 70-х — начале 80-х годов, только за последние 15 лет в Западной Европе и США ежегодно выходило в свет до нескольких сотен работ.

После спада активности исследований по различным аспектам ВРС в конце 80-х — начале 90-х сейчас наблюдается повышенное внимание к этому методу [4]. За последние годы изданы четыре монографии по ВРС [5, 6]. В периодической печати по данной проблеме регулярно публикуются обзоры аналитического характера [7]. Важной особенностью нового этапа является большой интерес к практическому применению данного метода в различных областях прикладной физиологии и клинической медицины.

Система кровообращения может рассматриваться как чувствительный индикатор адаптационных реакций целостного организма [2], а ВРС хорошо отражает степень напряжения регуляторных систем, обусловленного возникающей в ответ на любое стрессорное воздействие активацией системы гипофиз — надпочечники и реакцией симпатoadренальной системы [8].

Возможность оценки симпатовагальных взаимодействий с помощью анализа ВРС была показана еще в конце 60-х годов [9], и эта тема продолжает оставаться в центре внимания. Считается, что изучение ВРС позволяет количественно охарактеризовать активность различных отделов вегетативной нервной системы через их влияние на функцию синусового узла [1].

Несмотря на большое количество исследований, свидетельствующих о взаимосвязи симпатике, парасимпатике, барорефлекса, системы терморегуляции, гуморальных влияний с определенными временными и спектральными показателями ВРС [10 и др.], к настоящему времени накоплен большой фактический материал, не позволяющий однозначно рассматривать ВРС как метод оценки вагосимпатического баланса.

Так, эксперты клиники Мэйо (США), проанализировав работы за 20-летний период в области ВРС, отметили, что, учитывая множественный характер эндо- и экзогенных факторов, влияющих на формирование структуры ритма сердца, параметры ВРС не отражают истинное состояние вегетативной нервной системы у больных с кардиоваскулярной патологией [11]. Неоднозначность

реакции ритма сердца на модуляции различных отделов вегетативной нервной системы хорошо видна в работе М. Ahmed et al. [12], где на фоне различных вариантов симпатической активации отмечалась разнонаправленная реакция низкочастотного компонента спектра ВРС: снижение при физической нагрузке и введении изопротеренола и увеличение при введении эpineфрина и тилт-теста. Аналогичные результаты получили и другие исследователи [13, 14]. Существует мнение, что частотные показатели отражают не саму ВРС, а периодичность и выраженность действия факторов, вызывающих эту вариабельность (например, частота и глубина дыхания, скорость кругооборота крови, частота глотания и т. д.), последнее никак не является эквивалентом самих вегетативных влияний на сердце [15].

Специально выполненные исследования не выявили ожидаемой корреляции между частотными показателями ВРС и реально наблюдаемыми изменениями вагосимпатического баланса [16]. Поскольку симпатический и парасимпатический отделы вегетативной нервной системы могут функционировать независимо, как антагонисты или как синергисты, длительность интервала RR не содержит какой-либо информации об уровне парасимпатического или симпатического влияния на водитель ритма [17].

В отношении длинных записей часто дискутируется проблема «стационарности». Если модуляции нестабильны, то интерпретация спектрального анализа менее очевидна. В частности, нельзя полагать, что физиологические механизмы модуляций ритма сердца, опосредующие НЧ и ВЧ компоненты спектра, остаются постоянными в течение суток [18]. Таким образом, спектральный анализ, проведенный за весь 24 часовой период, так же, как и анализ коротких сегментов (5 мин) с усреднением за весь период регистрации (сут), подразумевает усреднение модуляций, стоящих в основе ВЧ и НЧ компонентов. В этом случае анализ спектрального состава ВРС обеспечивает скорее оценку степени автономных модуляций, нежели уровня автономного тонуса [19], а усреднение модуляций не дает среднего уровня автономного тонуса.

В условиях сохранения противоречивости интерпретации ВРС предпринимается поиск альтернативных методов ее анализа. Так, в НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова разработан оригинальный метод, основанный на оценке вариаций коротких (20–40 с) участков ритмограммы [20]. Предложен новый подход к анализу суточной ВРС, базирующийся на использовании нового количественного параметра — средневзвешенной вариации ритмограммы [21]. Метод интегральной оценки суточной ВРС предполагает выделение двух основных функций вариабельности разброса и концентрации, каждая из которых тестируется отдельными показателями ВРС [22].

Принципиально новым направлением представляется математическое моделирование регу-

ляторных влияний автономной нервной системы, разрабатываемое в Украине [23, 24]. Прикладное значение данного подхода открывает широкие возможности тонкой диагностики рецепторно опосредованных процессов регуляции.

Несмотря на множество проведенных клинических исследований, консенсус в отношении практического применения ВРС в медицине был достигнут в отношении только двух клинических состояний [25]: снижение ВРС может использоваться в качестве предиктора риска после острого инфаркта миокарда [26] и как ранний признак развития диабетической нейропатии [27]. Позднее признано важное прогностическое значение снижения ВРС при сердечной недостаточности [7, 28].

Изучению ВРС при эссенциальной артериальной гипертензии (АГ) посвящено множество работ [29, 30 и др.].

Ясности и единства во мнениях об этиологии и патогенезе этой патологии сегодня не существует. К факторам становления и прогрессирования АГ относятся: ренин-ангиотензин-альдостероновая система, дисфункция эндотелия, ремоделирование сердечно-сосудистой системы, симпатoadrenalовая система и дисбаланс вегетативной регуляции [31].

У пациентов с АГ отмечается повышение симпатического тонуса и снижение парасимпатического, что рассматривается в качестве одного из ключевых механизмов формирования и становления как пограничной, так и стабильной АГ [32].

До настоящего времени анализ ВРС у больных эссенциальной АГ неизменно привлекает внимание исследователей и практических врачей, даруя эфемерную надежду на качественное и количественное определение вегетативного тонуса и логично вытекающее из этого диагностическое суждение о патогенетическом варианте гипертензии. Однако подавляющее большинство подобных исследований имеет описательный характер и ограничивается констатацией тех или иных изменений ВРС у больных АГ в сравнении со здоровыми субъектами. Меньшая часть рассматривает прикладное значение анализа вариабельности без каких-либо рекомендаций по использованию метода в клинической практике. При этом остается неизвестным — первичны эти изменения или вторичны по отношению к АГ. Также остается неясным, как использовать найденные изменения с практической точки зрения. Наконец, и сама диагностическая ценность анализа ВРС в плане выявления гиперсимпатикотонии вызывает обоснованные сомнения и споры исследователей. Все это приводит к определенному скепсису в отношении практической значимости анализа ВРС.

Эффективность терапии АГ определяется рядом критериев, в числе которых способность препаратов удерживать уровень артериального давления (АД) на целевом для данной категории больных значении. При этом оценить влияние пре-

паратов на процессы ремоделирования (морфологическое подтверждение эффективности терапии) затруднительно. Так, по мнению Г. И. Сидоренко, с которым трудно не согласиться, «...при попытке перейти к выяснению роли концепции органов-мишеней в лечебном процессе выявляются пока не решенные вопросы. Речь идет о том, насколько используемые параметры органов-мишеней могут «откликнуться» на проводимое лечение, свидетельствуя о его эффективности. Разумеется, в пределах ограниченного времени лечебного процесса ни гипертрофия левого желудочка, ни атеросклеротические поражения крупных сосудов достоверно не изменяются. Вследствие этого динамический контроль за эффективностью лечебных воздействий не реализуется и индивидуальный лечебный процесс, лишенный обратной связи, фактически становится неуправляемым. Отсюда вытекает вывод о необходимости получения количественной функциональной оценки состояния органов-мишеней» [33].

При АГ одним из важнейших органов-мишеней является миокард, подверженный процессам ремоделирования. Степень ремоделирования находит отражение в показателях электро- и эхокардиографии и таким образом определяет стадию АГ по классификации ВОЗ. Изменение ВРС при АГ не находит должного внимания среди клиницистов: не отражено в классификации АГ, не учитывается при подборе терапии и тем более не является признаком адекватного лечения АГ.

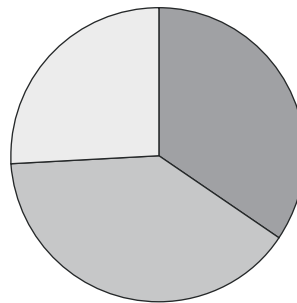
Очевидно, что наряду с ремоделированием миокарда в целом, данный процесс затрагивает и сложно организованную структуру синусового узла, который является анатомо-физиологической основой ВРС. Вероятно, изучение вариабельности ритма в перспективе позволит получить дополнительную информацию о состоянии сердца как органа-мишени при АГ.

Проведенное нами «пилотное» исследование ВРС у больных АГ 1–2-й степени продемонстрировало неоднородность пациентов по уровню вариабельности [30] и выявило достоверную зависимость гипотензивного эффекта метопролола тартрата (эгилока ретарда) от статуса ВРС [29].

Следует заметить, что в нашем исследовании реализован несколько иной подход к оценке ВРС у больных гипертонией, нежели в ранее опубликованных работах. Так, мы отказались от традиционно используемого определения вариабельности у больных с разными стадиями гипертонической болезни. В основу анализа положена сама ВРС. Ее исходный уровень и явился критерием разделения больных гипертонической болезнью на подгруппы, результаты обследования которых были подвергнуты в дальнейшем различным видам статистического анализа.

Исследования были проведены у 107 больных гипертонической болезнью 1–2-й стадии, 1–2-й степени, средний возраст  $47,1 \pm 1,8$  года, продолжительность заболевания в среднем  $8,5 \pm 1,5$  года.

С 1-й степенью гипертонии 62 больных и 45 — со 2-й степенью. Группа контроля состояла из 35 здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту. Больные АГ были разделены на три подгруппы с нормальной (1-я), низкой (2-я) и высокой (3-я) ВРС. В основу деления [25] 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% распределения показателей в группе сравнения. Пациента относили в подгруппу с нормальной вариабельностью ритма, если 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 контроля. Сопоставление значений показателей временно-го анализа вариабельности контрольной группы с больными АГ выявило неоднородность последних (рисунок).



- Высокая вариабельность (26%,  $n = 28$ )
- ▒ Нормальная вариабельность (35%,  $n = 37$ )
- Низкая вариабельность (39%,  $n = 42$ )

Распределение больных гипертонической болезнью по вариабельности ритма сердца ( $n$  — число пациентов)

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.

Изучена взаимосвязь гипотензивного эффекта метопролола тартрата (эгилока ретард) с уровнем вариабельности у больных гипертонической болезнью. Способы достижения целевого уровня АД в подгруппах больных с разным уровнем вариабельности ритма представлены в таблице.

Показано, что в подгруппе с нормальной вариабельностью ритма для достижения целевого уровня АД требуется наименьшая средняя доза эгилока ретарда (110 мг/сут) и реже, чем в других

**Потребность в комбинированной терапии  
у больных гипертонической болезнью с разным уровнем ВРС**

Показатели	Основная группа					
	подгруппы					
	1-я, n = 37		2-я, n = 42		3-я, 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)	

Примечания: p – пороговый уровень статистической значимости различий подгрупп по потребности в комбинированной терапии; ЭР – монотерапия эгилоком ретард; ЭР + Г – комбинированная терапия эгилоком ретардом и гидрохлортиазидом.

подгруппах, необходима комбинированная терапия (у 15% больных,  $p < 0,05$ ).

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

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

Из полученных нами данных вытекает прикладное значение анализа ВРС у больных АГ. Оптимизации стартовой терапии пациентов с АГ могло бы способствовать выделение группы больных с низким уровнем вариабельности ритма, в которой для достижения целевого уровня АД целесообразно на-

чинать лечение с максимальной дозы  $\beta$ -блокаторов или комбинированной терапии. В исследованиях, посвященных изучению комплаенса больных, которые получают гипотензивную терапию, убедительно показана важная роль быстрого достижения целевого уровня АД в начале лечения [34]. Таким образом, предлагаемый нами подход позволяет осуществлять индивидуальный подбор терапии и способствует установлению доверительных отношений между пациентом и врачом.

Очевидно, что традиционное использование анализа ВРС исключительно с целью диагностики автономного дисбаланса искусственно ограничивает прикладное значение метода. Представляется перспективным изучение альтернативных взглядов на диагностическую ценность ВРС, позволяющих в полной мере реализовать скрытые возможности применения данного метода в практической кардиологии.

#### Литература

1. Явелов И. С., Грацианский Н. А., Зуиков Ю. А. Вариабельность ритма сердца при острых коронарных синдромах: значение для оценки прогноза заболевания (часть 1) // Кардиология.— 1997.— № 2.— С. 61–67.
2. Парин В. В., Баевский Р. М., Волков Ю. Н., Газенко О. Г. Космическая кардиология.— Л.: Медицина, 1967.— 206 с.
3. Математические методы анализа сердечного ритма / Под ред. В. В. Парина, Р. М. Баевского.— М.: Наука, 1968.— 182 с.
4. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем: Метод. рекоменд. / Р. М. Баевский, Г. Г. Иванов, Л. В. Чирейкин и др. // Вестн. аритмологии.— 2001.— № 24.— С. 65–87.
5. Михайлов В. М. Вариабельность сердечного ритма. Опыт практического применения.— Иваново: Иван. гос. мед. академия, 2002.— 290 с.
6. Рябыкина Г. В., Соболев А. В. Мониторирование ЭКГ с анализом вариабельности ритма сердца.— М.: Медпрактика, 2005.— 224 с.
7. Васюк Ю. А., Ющук Е. Н., Шупенина Е. Ю., Серова М. К. Вариабельность сердечного ритма в оценке клиничко-функционального состояния и прогноза при хронической сердечной недостаточности // Рациональн. фармакотер. в кардиологии.— 2006.— № 2.— С. 61–65.
8. Баевский Р. М., Иванов Г. Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения // Ультразв. и функциональн. диагностика.— 2001.— № 3.— С. 108–127.
9. Sayers B. M. Analysis of heart rate variability // Ergonomics.— 1969; 16(1): 17–32
10. Bloomfield D. M., Zweibel S., Bigger J. T. Jr., Steinman R. C. R-R variability detects increases in vagal modulation with phenylephrine infusion // Am. J. Physiol.—1998; 274: H 1761–1766.
11. Pieper S. J., Hammill S. C. Heart rate variability: technique and investigational applications in cardiovascular medicine // Mayo. Clin. Proc.— 1995, Oct; 70 (10): 955–64.
12. Ahmed M., Kadish A., Parker M., Goldberg J. Effect of physiologic and pharmacologic adrenergic stimulation on heart rate variability // J. Am. Coll. Cardiol.— 1994; 24: 1082–1090.
13. Comparison of different methods for assessing sympathovagal balance in chronic congestive heart failure



- secondary to coronary artery disease / S. Adamopoulos, M. Piepoli, A. McCance et al. / *Am. J. Cardiol.*— 1992; 70: 1576–1582.
14. Autonomic nervous system activity in idiopathic dilated cardiomyopathy / K. Ajiki, Y. Muracava, A. Yanagisawa-Miwa // *Am. J. Cardiol.*— 1993; 71: 1316–1320.
  15. Альтернативный подход к оценке variability сердечного ритма / Ю. Р. Шейх-Заде, В. В. Скибицкий, А. М. Катханов и др. // *Вестн. аритм.*— 2001.— № 22.— С. 49–55.
  16. *Eckberg D. L.* Sympathovagal balance. A critical appraisal // *Circulation.*— 1997.— Vol. 96.— P. 3224–3232.
  17. *Рутткэй-Недецки И.* Проблемы электрокардиографической оценки влияния вегетативной нервной системы на сердце // *Вестн. аритм.*— 2001.— № 22.— С. 56–59.
  18. Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects / R. Furlan, S. Guzzetti, W. Crivellaro et al. // *Circulation.*— 1990; 81: 537–547.
  19. *Malik M., Camm J.* Components of heart rate variability — what they really mean and what we really measure // *Am. J. Cardiol.*— 1993.— Vol. 72.— P. 821–822.
  20. *Рябыкина Г. В., Соболев А. В.* Variability ритма сердца: Монография.— М.: Оверлей, 2001.— 200 с.
  21. *Соболев А. В.* Новый подход к оценке индивидуальной суточной variability ритма сердца у пациента // *Кардиология.*— 2003.— № 8.— С. 16–21.
  22. *Макаров Л. М.* Особенности variability ритма сердца в условиях свободной активности // *Физиолог. человека.*— 1998.— Т. 24, № 2.— С. 56–62.
  23. *Kantor B., Martynenko A., Yabluchansky M.* Mathematical model of myocardium. Thermodynamics // *School of Fund. Med. J.*— 1995; 1 (1): 7–13.
  24. *Kantor B., Martynenko A., Yabluchansky M.* Mathematical model of myocardium. Mechanics // *School of Fund. Med. J.*— 1996; 2 (1): 16–23.
  25. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of pacing and electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use // *Eur. Heart. J.*— 1996; 17: 354–381.
  26. Measurement of heart rate variability: a clinical tool or a research Toy? // H. V. Huukury, T. H. Makikallio, K. E. Airaksinen et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 1999; 34: 1878–83.
  27. Pover spectral analysis of heart rate variation improves assessment of diabetic cardiac autonomic neuropathy / F. Bellavere, J. Balzani, G. De Masi et al. // *Diabetes.*— 1992; 41: 633–40.
  28. *Задионченко В. С., Мартынова Л. Н., Тимофеева Н. Ю., Анисина Т. Т.* Variability сердечного ритма в оценке прогрессирования сердечной недостаточности и эффективности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента // *Серд. недостаточность.*— 2001.— Т. 2, № 5.
  29. *Кулюцин А. В.* Диагностическая ценность метода анализа variability сердечного ритма для выбора стартовой терапии у больных гипертонической болезнью 1–2 стадии, 1–2 степени // *Неинвазивная электрокардиология в клинической медицине: Тез. докл. Всеросс. конгр.*— М, 2007.— С. 37.
  30. *Кулюцин А. В., Буданова В. А., Олейников В. Э.* Использование variability сердечного ритма для выявления гиперсимпатикотонии у больных артериальной гипертензией // *От диспансеризации к высоким технологиям: Тез. докл. Росс. нац. конгр. кардиологов.*— М, 2006.— С. 207.
  31. *Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В.* Артериальная гипертония 2000: ключевые аспекты диагностики и дифференциальной диагностики, профилактики, клиники и лечения / Под ред. чл.-корр. РАМН В. С. Моисеева.— М, 2001.— 208 с.
  32. *Ferrier C., Cox H., Escler M.* Elevated total body nor-adrenalin spillover in nor-motensive members of hypertensive families // *Clin. Sci.*— 1993; 84: 225–230.
  33. *Сидоренко Г. И.* Концепция органов-мишеней с позиции ауторегуляции // *Кардиология.*— 2001.— № 8.— С. 69–73.
  34. *Kovacs P.* Nagybetegszamu hazai hypertonia vizsgalatai // *Debreceni Kardiologiai Nnapok.*— 2002.

Поступила 03.12.2007