

**ОСОБЛИВОСТІ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ТА
СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ,
АСОЦІЙОВАНУ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ**

М.М. Коваль, О.О. Федорова, К.О. Золотухіна, М.С. Ястремська

Українська військово-медична академія,

*Військово-медичний клінічний центр професійної патології особового
складу ЗС України*

Резюме. Доведено наявність високої варіабельності артеріального тиску і патологічних типів добового ритму АТ «non-dipper» і «night-peaker» у хворих на гіпертонічну хворобу, асоційовану з метаболічним синдромом. Встановлено взаємозв'язок між середніми значеннями артеріального тиску за добу, день, ніч з показниками, що відображають сумарну варіабельність серцевого ритму, парасимпатичну активність і симпто-парасимпатичний коефіцієнт.

Ключові слова: варіабельність артеріального тиску, варіабельність серцевого ритму, гіпертонічна хвороба, метаболічний синдром.

Вступ. Незважаючи на значні досягнення сучасної медицини в діагностиці та лікуванні ГХ, рівень захворюваності і смертності від її ускладнень залишається високим [7,10]. Згідно даних епідеміологічних досліджень, у половини пацієнтів із ГХ виявляється метаболічний синдром (МС). МС – це комплекс взаємопов'язаних факторів ризику виникнення серцево-судинних подій. Наявність МС сприяє збільшенню ризику серцево-судинної захворюваності та смертності у 2–4 рази [1,3]. Порушення добової циркадності АТ і варіабельності серцевого ритму (ВСР) також високо корелюють з частотою серцево-судинних ускладнень [4,6].

З метою удосконалення діагностики ГХ та МС необхідно використовувати високочутливі методи дослідження показників добового моніторингу АТ (ДМАТ) і ВСР, причому в біфункціональному варіанті при їх синхронній реєстрації [12]. До цих пір недостатньо досліджень про особливості ВСР у хворих на ГХ, та результати їх суперечливі, а часом і взаємовиключні. Практично відсутня інформація про особливості ВСР у хворих на ГХ, асоційованою з МС. Залишаються відкритими питання кореляційних взаємозв'язків між показниками ДМАТ і ВСР, що може допомогти у встановленні ряду патогенетичних зв'язків регуляції артеріального тиску (АТ) зі станом вегетативного гомеостазу [8,9].

Метою нашого дослідження було удосконалення діагностики гіпертонічної хвороби, асоційованої з метаболічним синдромом, на підставі вивчення особливостей варіабельності серцевого ритму та артеріального тиску.

Матеріали і методи дослідження. У дослідження було включено 40 пацієнтів (чоловіків) із ГХ II стадії 1-2 ступеня. Середній вік обстежених пацієнтів складав $(51,4 \pm 0,74)$ року. Середня тривалість ГХ – від 3 до 9 років (в середньому $(7,1 \pm 0,3)$ роки). Дослідження проводилися на базі Військово-медичного клінічного центру професійної патології особового складу Збройних Сил України, м.Ірпінь.

Визначення стадії та ступеня ГХ проведено згідно наказу МОЗ України №384 від 24.05.2012 [5]. Наявність МС встановлювали згідно критеріїв АТР III без цукрового діабету [3]. В дослідження не включали хворих на ГХ I та III стадії, ішемічною хворобою серця, цукровим діабетом, органічними ураженнями клапанів серця, застійною серцевою недостатністю, артеріальною гіпертензією (АГ) 3 ступеня, злякисною АГ, аритміями, інсультами, онкологічними та гематологічними захворюваннями.

Відповідно до критеріїв діагностики МС хворих на ГХ було розподілено на дві групи. 1 група налічувала 20 хворих із ГХ без ознак МС (крім підвищеного АТ). 2 група – 20 хворих на ГХ та МС. Групи були зіставні не тільки за віком, статтю, а і тривалістю ГХ. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб (чоловіків), зіставних за віком з обстеженими хворими.

Моніторування АТ і ВСР проводилось протягом 24 годин за стандартною методикою з використанням програмного забезпечення апарату «Cardio Tens 01» («Meditech», Угорщина). Частота вимірів АТ і ВСР програмувались з 6.00 до 22.00 кожні 15 хвилин, а з 22.00 до 6.00 - кожні 30 хвилин. Отримані результати оброблялися відповідно з програмним забезпеченням Medibase. Нами аналізувалися і оцінювалися наступні 4 групи показників ДМАТ:

1) середньодобові значення систолічного АТ (САТсд) і діастолічного АТ (ДАТсд), АТ за активний (АТд, з 6.00 до 22.00) і пасивний (АТн, з 22.00 до 6.00) періоди, а також в спеціальний період (АТспец., з 4.00 до 10.00);

2) виразність дво-фазного ритму АТ оцінювали за перепадом “день-ніч”, або за ступенем нічного зниження АТ (СНЗ АТ), який розраховувався за формулою:

$$\frac{АТд - АТн}{АТд} \times 100\% \quad ,$$

За рівнем СНЗ АТ у обстежених хворих визначались типи добового ритму АТ. Для нормального добового ритму («dippers») характерний СНЗ АТ від 10% до 20%. Всі інші значення СНЗ АТ розцінюються як патологічні: «non-dippers» (СНЗ АТ < 10%), «over-dippers» (СНЗ АТ > 20-22%), «night-peakers» (СНЗ АТ < 0).

3) варіабельність АТ (ВАТ) за певний інтервал часу (добу, день, ніч) оцінювали за величиною стандартного відхилення систолічного (САТ), діастолічного АТ (ДАТ) окремо для дня, ночі, доби (відповідно, ВСАТд,

ВДАТд, ВСАТн, ВДАТн, ВСАТсд, ВДАТсд). Нормальна ВСАТ в денний та нічний час не перевищує 15 мм рт. ст., ВДАТ - в денний період не перевищує 14 мм рт.ст, в нічний -12 мм рт.ст. [2].

ВСП визначалася синхронно з реєстрацією ДМАТ відповідно до Рекомендацій робочої групи Європейського товариства кардіологів та Північно-Американського товариства електрофізіології за допомогою системи аналізу ВСП "HRV". Аналізувалися статистичні та спектральні характеристики ВСП [11].

З статистичних параметрів у відповідності зі «Стандартами» визначалися: NN (мс) - середня тривалість RR-інтервалів синусового походження; SDNN (мс) - стандартне відхилення від середньої тривалості всіх синусових інтервалів RR; RMSSD (мс) - середня квадратична різниця між тривалістю сусідніх синусових інтервалів RR; SDANN (мс) - стандартне відхилення середніх значень RR-інтервалів; HRVti (мс) - відношення загального числа NN-інтервалів до кількості інтервалів з найбільш часто зустрічається тривалістю. З спектральних характеристик аналізувалися: потужність високочастотного діапазону HF (High Frequency power - мс²); потужність низькочастотного діапазону LF (Low Frequency power - мс²); симпато-парасимпатичний коефіцієнт - як співвідношення LF / HF .

Математичну обробку отриманих результатів проводили відповідно до загальнопоширених методик варіаційної статистики. Статистичне опрацювання отриманих результатів дослідження проводили з використанням стандартної комп'ютерної програми "Microsoft Excel 2003". Для обробки кількісних показників застосовувались автоматичні методи експоненційного згладжування, методики однофакторного дисперсійного аналізу з двовибірковим тестом з різними математичними сукупностями у комплексній програмі обробки баз даних – «Статистика» четвертої та п'ятої версії.

Результати дослідження. Нормальні величини ВСП, які наводять різні автори, дещо відрізняються між собою. У зв'язку з цим, нами обстежена група здорових осіб (контрольна) і результати, отримані при обстеженні хворих на ГХ, зіставлялися з даними контрольної групи.

Показники ВСР в обстежених групах (М ± m)

Показники	Групи обстежених			Достовірність різниць		
	Контроль (n=20)	ГХ без МС (n=20)	ГХ із МС (n=20)	p ₁	p ₂	p ₃
HRVti (мс)	40,6±1,8	34,2±1,4	28,5±1,7	<0,02	<0,001	<0,02
SDNN (мс)	150,0±6,3	134,2±8,8	103,2±4,2	>0,05	<0,001	<0,01
SDANN (мс)	146,7±7,1	160,1±11,1	165,5±7,5	>0,05	>0,05	>0,05
RMSSD (мс)	44,3±2,2	31,1±5,0	26,2±2,1	<0,05	<0,001	>0,05

Примітки: n – кількість хворих; P₁ - достовірність відмінностей між показниками групи контролю та групи хворих на ГХ без МС; P₂ - достовірність відмінностей між показниками групи контролю та групи хворих ГХ із МС; P₃ - достовірність відмінностей між показниками групи хворих ГХ без МС та групи хворих на ГХ із МС.

Як видно з таблиці 1, у хворих на ГХ, як із МС, так і без нього, значення аналізованих характеристик свідчать про пригнічення загальної ВСР (зниження HRVti на 20,0% і SDNN на 20,0%) при збереженому рівні симпатичної активності (тенденція до збільшення SDANN на 10,8% і різкому зниженні парасимпатичної активності зниження RMSSD на 34,1%.)

При зіставленні середньодобових значень спектральних показників у хворих із ГХ порівняно зі здоровими (табл.2) виявлена суттєва різниця. Так, якщо LF, як і SDNN, що відображають модуляції симпатичної активності, зберегли тенденцію до зростання (на 11%), то HF, як маркер парасимпатичної активності, зберігаючи спрямованість вектора RMSSD, мала лише тенденцію до зниження (на 19,2%) на відміну від істотно більш низького показника RMSSD (зниження на 34,1%). Різностямованість змін LF (тенденція до зростання) і HF (істотне зниження) привело до достовірного росту (на 39,4%) показника симпато-парасимпатичного коефіцієнта LF / HF як маркера стану вегетативного балансу. Нами відзначено, що пригнічення парасимпатичної активності (за показником HF) обумовлено великим рівнем його зниження у хворих на ГХ, асоційованої з МС (на 15,3% для середньодобових значень). Фактично незмінні значення LF при пригніченні модуляцій HF у хворих з МС привели до зростання симпато-парасимпатичного коефіцієнта (LF / HF). Таке збільшення LF / HF можна розцінити як переважання симпатичної активності у хворих на ГХ (табл.2). Підсумовуючи аналіз змін часових і спектральних характеристик ВСР в цілому по групі хворих із ГХ порівняно зі

здоровими, слід підкреслити, що при ГХ спостерігається пригнічення загальної ВСР.

При зіставленні рівня змін показників ВСР у групах хворих на ГХ із МС та без МС з'ясувалося, що виявлені порушення пов'язані з погіршенням вегетативного гомеостазу хворих на ГХ, асоційованої з МС. Так, у хворих на ГХ із МС порівняно з хворими на ГХ без МС відзначалось більш виражене пригнічення загальної ВСР як за рахунок зниження HRVti (на 16,7%), так і за рахунок SDNN (на 23,1%). У той же час рівні співвідношення низькочастотного (SDANN) і високочастотного (RMSSD) спектрів виявилися незмінними: для SDANN ці відмінності склали всього 3,7%, а для RMSSD, хоча й дещо більшими (на 15,8%), але теж несуттєвими.

Таблиця 2

Спектральні показники ВСР в обстежених групах (M ± m)

Показники ВСР	Групи досліджуваних			Достовірність різниць		
	Контроль (n=20)	ГХ без МС (n=20)	ГХ з МС (n=20)	p ₁	p ₂	p ₃
LF (мс ²)	532,3±39,0	534,0±49,5	548,7±38,7	>0,05	>0,05	>0,05
HF (мс ²)	281,0±19,6	242,7±54,4	213,4±21,8	>0,05	<0,05	>0,05
LF/HF	1,9±0,2	2,2±0,1	2,6±0,2	<0,001	<0,05	>0,05

Примітка. Позначення такі ж, як і до таблиці 1.

При дослідженні показників ДМАТ у хворих на ГХ, асоційованої з МС, САТсд був вищим у порівнянні з хворими на ГХ без МС на 13,6%, а ДАТсд - на 10,7%. Такий же рівень відмінностей АТ в порівнюваних групах відзначений нами в активний період (відповідно, на 15,6% і 12,7%).

У хворих на ГХ без МС варіабельність САТ і ДАТ в усі періоди доби була суттєво підвищеною. Як показано в таблиці 3, ВСАТсд була вище контрольних значень на 36,8%, а ВДАТсд - на 26,9%. Приблизно такий же рівень підвищення ВДАТ відмічається в активному періоді (відповідно, на 33,8% і 32,0%) та у пасивному періоді (відповідно, на 45,9% і 37,9%).

Показники варіабельності АТ в обстежених групах (М ± m)

Показники	Групи досліджуваних			Достовірність різниць		
	Контроль (n=20)	ГХ без МС (n=20)	ГХ з МС (n=20)	p ₁	p ₂	p ₃
ДМАТ (мм.рт.ст)						
ВСАТсд	13,6±0,4	17,4±0,4	20,6±0,6	<0,001	<0,001	<0,001
ВСАТд	13,3±0,5	16,7±0,5	19,7±0,6	<0,001	<0,001	<0,01
ВСАТн	9,8±0,5	14,0±0,5	14,8±0,7	<0,001	<0,001	>0,05
ВСАТспец.	13,5±0,7	16,7±0,6	17,3±0,7	<0,001	<0,001	>0,05
ВДАТсд	10,8±0,4	13,0±0,7	14,8±0,3	<0,05	<0,001	<0,05
ВДАТд	10,0±0,5	12,2±0,3	14,8±0,4	<0,001	<0,001	<0,001
ВДАТн	7,3±0,4	9,1±0,3	11,5±0,4	<0,001	<0,001	<0,001
ВДАТспец.	10,3±0,6	12,4±0,6	14,2±0,6	<0,05	<0,001	<0,05

Примітка. Позначення такі ж, як і до таблиці 1.

Аналіз варіабельності АТ у хворих на ГХ із МС показав, що ВСАТсд порівняно з контролем була вище на 51,5%, з відповідним показником у хворих на ГХ без МС - на 27,9%. ВСАТ в активний період був вищим, відповідно, на 48,1% і на 25,6%, а в спецперіод - на 28,1% і 23,7%, відповідно. Особливо високою була різниця в пасивний період, коли ВСАТ у хворих на ГХ із МС перевищила рівень здорових на 51,0%, хворих на ГХ без МС - на 42,9%. Приблизно така ж закономірність змін варіабельності характерна і для ДАТ, коли ВДАТсд для хворих на ГХ із МС перевищували рівень ВДАТсд у здорових на 37,0%, для хворих на ГХ без МС - на 20,4%. В активний період ВДАТ була вище на 48,0% від показника здорових осіб, і на 22,0% від показника хворих на ГХ із МС, в спеціальний період – відповідно, на 37,9% і 20,4%. Найвища ВДАТ відзначалася в пасивний період, коли перевищення даного показника в осіб із ГХ та МС досягло 51,0%, а у хворих із ГХ без МС - 42,8%.

При індивідуальному аналізі добових ритмів АТ в групах обстежених виявлені відмінності. Монотонні добові криві АТ є компенсаторно-приспосувальною реакцією для захисту життєво-важливих органів від гіперперфузії. Оцінка добових ритмів АТ можлива тільки з використанням ДМАТ і в більшості досліджень проводиться за СНЗ АТ окремо для САТ і ДАТ. СНЗ АТ суттєво знижується при наростанні функціональних та

органічних змін у серці і належить до найважливіших факторів, що визначають рівень ураження органів-мішеней при АГ [2,8].

Отримані нами дані виявили істотне зниження СНЗ АГ як для САГ, так і для ДАГ, у всіх хворих на ГХ. Наявні в літературі дані з цього питання відрізняються суперечливістю, що пов'язано з неоднорідністю обстежених хворих за віком, статтю, масою тіла, тяжкістю і тривалістю ГХ [7]. За нашими даними у 95% здорових спостерігався нормальний добовий ритм АГ «dipper», і лише у 5% - «non-dipper». На думку деяких авторів, порушення добового ритму АГ частіше зустрічається у осіб з вторинними АГ та різним ступенем порушення вуглеводного обміну [1,8]. За результатами наших досліджень у хворих на ГХ тип добового ритму АГ «dipper» спостерігався у 27,5% випадків, «non-dipper» - у 40,0% і «night-peaker» - у 32,5%. Тип добового ритму АГ «over-dipper» у обстежених хворих на ГХ не спостерігався.

Порівняння типів добового ритму АГ у хворих на ГХ в залежності від наявності МС показало, що при рівній кількості хворих із типом добового ритму АГ «non-dipper», у хворих на ГХ із МС виявилось переважання типу добового ритму АГ «night-peaker» (в 2 рази) і істотно меншим було число хворих з нормальним типом добового ритму АГ - «dipper» (5%).

Можливість синхронного, біфункціонального вивчення АГ і ВСР за допомогою сучасних моніторів істотно підвищує достовірність у вивченні їх взаємозв'язків [2,9]. За нашими даними у хворих на ГХ із МС середньодобові значення САГ мали високу позитивну кореляцію з середньодобовими величинами LF/HF (коефіцієнт кореляції (r) складав +0,84; $p < 0,05$), і високу негативну з SDNN ($r = -0,77$; $p < 0,05$), HRVti ($r = -0,82$; $p < 0,05$); RMSSD ($r = -0,78$; $p < 0,05$). Для середньодобових значень ДАГ ці коефіцієнти при однаковій спрямованості мали дещо меншу вираженість: для LF/HF – ($r = +0,62$; $p < 0,05$), для SDNN – ($r = -0,60$; $p < 0,05$); для HRVti – ($r = -0,62$; $p < 0,05$); для RMSSD – ($r = -0,67$; $p < 0,05$). Подібні взаємозв'язки виявлялись і для показників САГ і ДАГ в активний і пасивний періоди. Таким чином, при асоціації ГХ із МС істотно посилюється вираженість порушень всіх параметрів ДМАГ. Паралельно зі змінами показників ДМАГ визначається переважання симпатичної активності над парасимпатичною з порушеннями добової циркадності вегетативного балансу. Нами виявлені прямі кореляційні зв'язки між показниками ДМАГ і ВСР, які свідчать про участь симпатичної нервової системи у формуванні АГ. Підвищення симпатичної і пригнічення парасимпатичної активності, а також сумарної ВСР у хворих на ГХ із МС прямо пов'язане з наростанням навантаження тиском на органи-мішені. Виявлені взаємозв'язки показників ДМАГ і ВСР свідчать про більш глибокі порушення вегетативної регуляції серцево-судинної діяльності у хворих на ГХ, асоційованої з МС.

Висновки

1. У всіх хворих на ГХ, як з МС, та і без нього, підвищення АТ супроводжується пригніченням сумарної ВСР, парасимпатичної активності та порушеннями вегетативного балансу в бік переважання симпатичних модуляцій. Дані зміни найбільш виражені у хворих на ГХ, асоційованої з МС.

2. Встановлено, що у хворих на ГХ, асоційовану з МС, наявні прогностично несприятливі показники добового профілю АТ: висока варіабельність АТ і патологічні типи добового ритму АТ «non-dipper» і «night-reaker».

3. У хворих на ГХ, асоційованої з МС, доведено існування високого кореляційного зв'язку між середніми значеннями САТ і ДАТ в усі періоди доби з показниками, що відображають сумарну ВСР (HRVti, SDNN), парасимпатичну активність (RMSSD) і симпато-парасимпатичний коефіцієнт (LF/HF).

Література

1. Братусь В.В. Ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром: фундаментальные и клинические аспекты: монография / В.В. Братусь, Т.В. Талаева, В.А. Шумаков: по ред. В.Н. Коваленко. – К.: Четверта хвиля, 2009. – 416 с.

2. Дзяк Г. В. Суточное мониторирование артериального давления / Г.В. Дзяк, Т.В. Колесник, Ю.Н. Погорецкий. – Днепропетровск, 2005. – 200 с.

3. Маколкин В.И. Метаболический синдром. – Москва, Мед. информ. агентство, 2010. – 144 с.

4. Коркушко О.В. Значение анализа вариабельности ритма сердца в кардиологии: возрастные аспекты/ О.В. Коркушко, А.В. Писарук, В.Б. Шатило // Кровообіг та гемостаз. – 2009. – №1–2. – С. 127–139.

5. Настанова та клінічний протокол надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія». [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України №384 від 24.05.2012. – К., 2012. - Режим доступу: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120524_384.html.

6. Подпалов В. П. Прогностическое значение параметров вариабельности ритма сердца как фактора риска развития артериальной гипертензии / В. П. Подпалов, А. Д. Деев, В. П. Сиваков, Л. А. Розум // Кардиология. – 2006. – № 1. – С. 39-42.

7. Коваленко В.Н. Руководство по кардиологии: Посвящ. 100-летию описания В. Образцовым и Н. Стражеско прижизн. диагностики инфаркта миокарда / Ин-т кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины; Под ред. В.Н. Коваленко. - К.: Морион, 2008. - 1423 с.

8. Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія та супутня патологія / Ю.М. Сіренко. – Донецьк: Видавець Заславський О.Ю. – 2010. – С.384.

9. Явелов К. С. Вариабельность ритма сердца при сердечно-сосудистых заболеваниях: взгляд клинициста / И. С. Явелов // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2006. – № 1 (5). – С. 18–23.

10. 2013 ESH/ESC guidelines for management of arterial hypertension. The task force of management of arterial hypertension of ESH and ESC // J. Hypertension. – 2013. – Vol. 31, 7. – P. 1281–1357.

11. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology (Membership of the Task Force listed in the Appendix) // Europ. Heart J. – 1996. – V. 17. – P. 354–381.

12. Takagi T. Evaluation of morning blood pressure elevation and autonomic nervous activity in hypertensive patients using wavelet transform of heart rate variability / [T. Takagi, M. Ohishi, N. Ito et al. // Hypertens. Res. – 2006. – № 29 (12). – P. 977–987.

Резюме. В статье доказано существование высокой вариабельности артериального давления и патологических типов суточных ритмов артериального давления «non-dipper» и «night-peaker» у больных с гипертонической болезнью, ассоциированной с метаболическим синдромом. Установлена взаимосвязь между средними значениями артериального давления за сутки, день, ночь с показателями, характеризующими суммарную вариабельность сердечного ритма, парасимпатическую активность и симпто-парасимпатический коэффициент.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, метаболический синдром, вариабельность артериального давления, вариабельность сердечного ритма.

Summary. In this article existence of blood pressure variability and pathological types of daily rhythms of arterial pressure, called «non-dipper» and «night-peaker» in patients with essential hypertension, associated with methabolic syndrome, was proved. Relationship between average values of daily, day, night blood pressure and values, which characterized summary variability of heart rhythm, parasympathetic activity and sympathetic-parasympathetic ratio.

Key words: essential hypertension, methabolic syndrome, blood pressure variability, heart rhythm variability.