

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

УДК 616.12-008.1-072.7

ОСОБЕННОСТИ ЦИРКАДНОГО РИТМА ВРЕМЕНИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

В.А. Серов¹, А.М. Шутов¹, Д.В. Серова¹, М.В. Мензоров¹,
Т.Н. Пыльнова², О.В. Трошенькина²

¹Ульяновский государственный университет,

²Центральная городская клиническая больница г. Ульяновска

Целью исследования явилось изучение особенностей циркадных изменений времени распространения пульсовой волны у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Обследовано 119 больных с ХСН (47 женщин и 72 мужчины). Сосудистая жесткость оценивалась путем измерения времени распространения пульсовой волны в течение 24 ч. Выявлено, что время распространения пульсовой волны у больных с ХСН характеризуется отчетливыми колебаниями в течение суток, оно обратно пропорционально фракции выброса левого желудочка. Величина суточного индекса времени распространения пульсовой волны у больных ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка выше, чем у больных с сохранной фракцией.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, время распространения пульсовой волны, циркадный ритм.

Введение. Известно, что функциональная активность различных органов человека имеет определенную цикличность, связанную с временем суток, – циркадные ритмы [7]. Широкое распространение получило изучение степени ночного снижения артериального давления (АД) – отношения разницы средних дневных и ночных показателей АД к среднему дневному АД, выраженное в процентах [11]. Нарушение циркадных ритмов АД, с одной стороны, может приводить к появлению морфологических изменений в органах-мишенях (сердце, почки), с другой – является маркером уже развившейся патологии (хроническая болезнь почек, хроническая сердечная недостаточность). Изменение циркадного ритма АД преимущественно связано с влиянием механизмов краткосрочной регуляции сердечно-сосудистой деятельности (изменение тонуса симпатической нервной системы, сердечного выброса и сосудистого

тонуса в результате стресса, нарушений сна и т.д.). Наиболее ярко отражают степень поражения органов при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца показатели нарушения ригидности сосудистой стенки [5], такие как скорость распространения пульсовой волны, время распространения пульсовой волны (РТТ), индекс ригидности артерий и индекс аугментации. Однако циркадные изменения жесткости сосудистой стенки остаются в настоящее время недостаточно изученными.

Цель исследования. Изучение особенностей циркадных изменений времени распространения пульсовой волны у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материалы и методы. Обследовано 119 больных с ХСН (47 женщин и 72 мужчины); средний возраст составил $59,0 \pm 8,7$ года. ХСН диагностировали на основании Нацио-

нальных рекомендаций ОССН, ВНОК и ВНОТ по диагностике и лечению ХСН [4]. У 14 больных выявлен I функциональный класс (ФК) ХСН, у 45 – II ФК, у 56 – III ФК и у 4 – IV ФК ХСН. Причинами ХСН являлись: гипертоническая болезнь (ГБ) – у 13 больных, ИБС – у 7, сочетание ИБС и ГБ – у 94 больных, другие заболевания сердца – у 5 больных. Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) в среднем составила $55,6 \pm 11,1$ %.

Суточное мониторирование АД проводилось осциллометрическим методом в течение 24 ч с интервалом измерения 15/30 мин день/ночь на аппаратах МнСДП-2 и МнСДП-3 ВРLab. Оценивали средние величины систолического (САД), диастолического (ДАД) и пульсового (ПАД) артериального давления, индексы «нагрузки давлением», вариабельность АД в периоды бодрствования и сна, степень ночного снижения (СНС) АД. Сосудистая жесткость оценивалась путем измерения времени распространения пульсовой волны (РТТ2). Автоматически рассчитывались средние значения данных показателей в

дневные (с 7.00 по 23.00) и ночные (с 23.00 по 7.00) часы с последующим вычислением суточного индекса РТТ2 по формуле

$$СИ_{РТТ2} = ((РТТ2_{д} - РТТ2_{н}) / РТТ2_{д}) \times 100 \%,$$

где СИ_{РТТ2} – суточный индекс сосудистой ригидности, РТТ2_д – показатель времени распространения пульсовой волны в дневные часы, РТТ2_н – показатель времени распространения пульсовой волны в ночные часы. Вариационный ряд суточного индекса РТТ2 был разделен на квартили. В связи с малым количеством больных с ХСН IV ФК они были исключены из анализа.

Учитывая зависимость сосудистой ригидности от величины АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) [8], программным обеспечением ВРLab предусмотрен расчет РТТ2, приведенный к САД=100 мм рт. ст. и ЧСС=60 уд./мин: РТТ2₁₀₀₋₆₀. Данный показатель также был нами проанализирован.

Характеристика больных с ХСН в зависимости от квартиля суточного индекса РТТ2 представлена в табл. 1.

Таблица 1

**Характеристика больных с хронической сердечной недостаточностью
в зависимости от квартиля времени распространения пульсовой волны (РТТ2)**

Показатель	РТТ2			
	≥7,33 мс 1 квартиль	≥-2,8, но <7,33 мс 2 квартиль	≥-19,75, но <-2,8 мс 3 квартиль	<-19,75 мс 4 квартиль
Возраст больных, лет	59,0±8,0	59,1±9,8	55,8±12,7	60,4±12,1
Женщины/мужчины, чел. (%)	11/18 (37,9)	9/19 (32,1)	18/11 (62,1)*	15/14 (51,7)
Причины ХСН:				
- ГБ, абс. (%)	2 (6,9)	2 (7,1)	5 (17,2)	8 (27,6)
- ИБС, абс. (%)	5 (17,2)	1 (3,6)	0	1 (3,5)
- сочетание ИБС и ГБ, абс. (%)	19 (65,5)	25 (89,3)	23 (79,3)	20 (68,9)
- другие заболевания сердца, абс. (%)	3 (10,4)	0	1 (3,5)	0
Функциональный класс ХСН	2,7±0,5	2,3±0,7**	2,3±0,7**	2,2±0,7***
Фракция выброса левого желудочка, %	53,5±16,1	54,6±13,2	59,3±8,8	59,5±7,0
Сахарный диабет, абс. (%)	6 (20,7)	7 (25,0)	10 (34,5)	5 (17,2)
Анемия, абс. (%)	1 (3,4)	3 (10,7)	2 (6,9)	5 (17,2)
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс. (%)	12 (41,4)	9 (32,1)	7 (24,1)	8 (27,6)

Примечание. Различия достоверны при сравнении: * – со 2 квартилем, $p=0,04$; ** – с 1 квартилем, $p<0,01$; *** – с 1 квартилем, $p=0,005$.

Результаты исследования статистически обработаны с применением компьютерного пакета Statistica v.6,0: рассчитывали средние значения показателей и стандартное отклонение; достоверность различий определяли в зависимости от типа распределения по t-критерию Стьюдента или критерию Манна-Уитни χ^2 для независимых выборок (с поправкой Yates). Для оценки зависимости между количественными параметрами рассчитывались коэффициенты линейной корреляции Пирсона. Показатели представлены в виде $M \pm SD$. Различия считали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Среднесуточное значение РТТ₂ (РТТ_{2с}) составило $108,1 \pm 25,3$ мс. У мужчин РТТ_{2с} было больше, чем у женщин ($112,3 \pm 26,8$ и $102,4 \pm 22,2$ мс соответственно, $p = 0,02$), преимущественно за счет различий в дневные часы ($112,4 \pm 29,4$ и $99,1 \pm 21,9$ мс соответственно, $p = 0,005$). В ночные часы различия РТТ₂ не достигали статистической значимости ($114,1 \pm 33,8$ и $105,8 \pm 24,8$ мс соответственно, $p = 0,1$).

Выявлена обратная корреляция РТТ_{2с} со среднесуточным САД ($R = -0,25$; $p = 0,007$).

Не было выявлено корреляции между среднесуточным РТТ₂ и возрастом больных, гемоглобином, концентрацией холестерина крови. Отмечена отчетливая обратная связь РТТ_{2с} с ФВ ЛЖ ($R = -0,33$; $p < 0,001$). Такая же картина наблюдалась при анализе корреляции между РТТ₂ в дневные часы и ФВ ЛЖ ($R = -0,33$; $p < 0,001$). Корреляция РТТ₂ в ночные часы с ФВ ЛЖ была несколько ниже ($R = -0,21$; $p = 0,03$). Соответственно, у больных с ХСН с сохранной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ $\geq 50\%$) РТТ_{2с} было ниже, чем у больных с ХСН со сниженной фракцией выброса ($104,8 \pm 22,8$ и $124,4 \pm 31,0$ мс соответственно, $p < 0,001$). При раздельном анализе РТТ₂ в дневные и ночные часы у больных с сохраненной и сниженной фракцией выброса левого желудочка статистически значимое различие выявлено только в дневное время ($101,2 \pm 21,9$ и $131,1 \pm 35,6$ мс соответственно, $p < 0,0001$).

По мере нарастания тяжести ФК ХСН отмечалась тенденция к увеличению РТТ_{2с} (рис. 1).

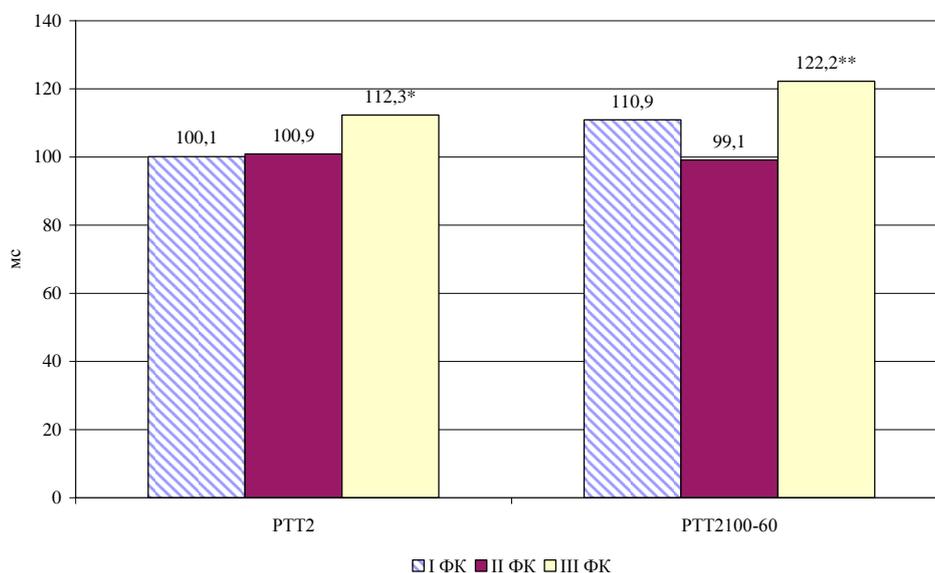


Рис. 1. Среднесуточные РТТ₂ и РТТ₂₁₀₀₋₆₀ у больных ХСН в зависимости от ФК ХСН (по оси ординат – время распространения пульсовой волны, мс; * – $p = 0,03$ в сравнении с II ФК; ** – $p = 0,005$ в сравнении со II ФК)

Хотя средние значения РТТ₂ в дневные и ночные часы существенно не различались ($106,4 \pm 27,9$ и $110,5 \pm 30,5$ мс соответственно, $p = 0,3$), только у 4 (3,5 %) больных величина РТТ₂ в ночные часы осталась без динамики по сравнению с дневными часами; у 66 (57,4 %)

больных выявлено увеличение РТТ₂, у 45 (39,1 %) – уменьшение. Суточный индекс РТТ₂ составил $-5,4 \pm 21,1\%$ (95 % ДИ (-9,3 %; 1,5 %)) и увеличивался при нарастании ФК ХСН (рис. 2). У больных со сниженной фракцией выброса левого желудочка суточный ин-

декс РТТ2 был выше ($5,5 \pm 21,0\%$), чем у больных с сохранной ($-9,2 \pm 20,0\%$, $p=0,006$). При анализе поквартильного распределения по суточному индексу РТТ2 больных в зависимости от ФК ХСН выявлены существенные различия: если при I ФК ХСН ни один из больных не имел суточный индекс РТТ2, входя-

щий в 4-й квартиль, то при III ФК ХСН таких больных было $35,7\%$ ($\chi^2=5,36$; $p=0,02$). Соотношение больных с суточным индексом РТТ2, входящим в 1-й квартиль, для I и III ФК ХСН было обратным (рис. 3), хотя отличия не достигали статистической значимости.

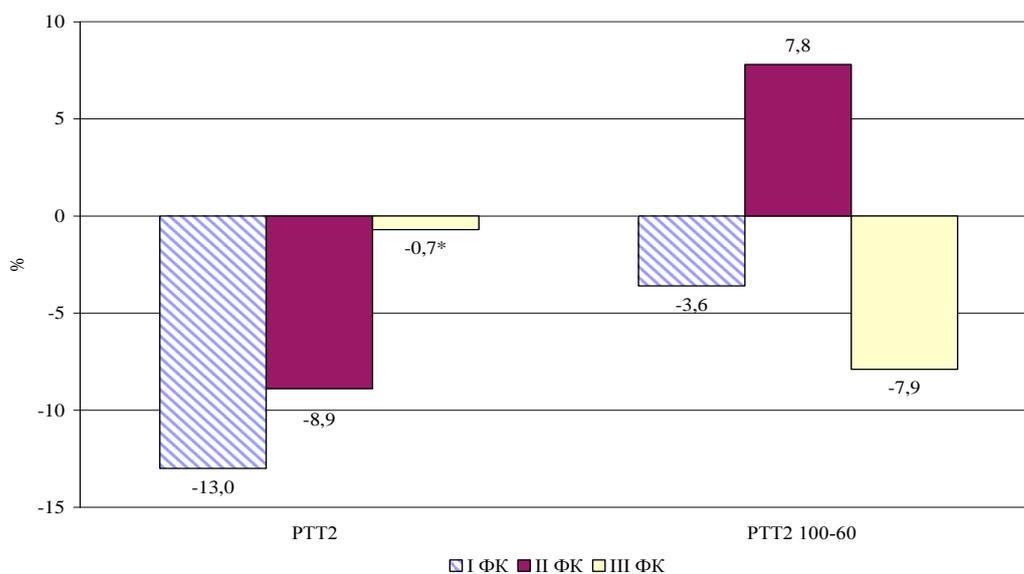


Рис. 2. Суточный индекс РТТ2 и РТТ2₁₀₀₋₆₀ у больных ХСН в зависимости от ФК ХСН (по оси ординат – суточный индекс времени распространения пульсовой волны, %; * – $p=0,03$ в сравнении с I ФК)

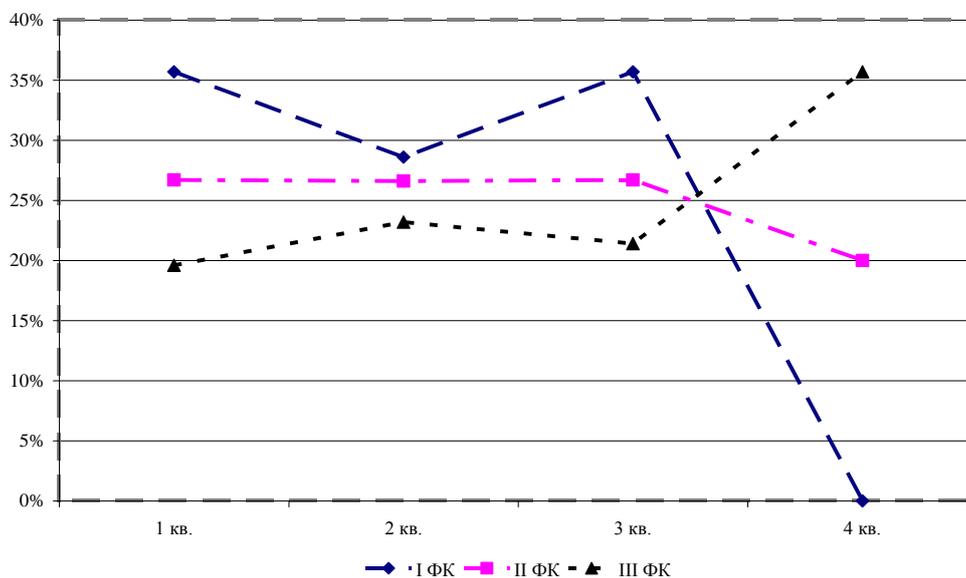


Рис. 3. Распределение больных с ХСН в зависимости от квартиля среднесуточного РТТ2 (по оси абсцисс – квартили РТТ2, по оси ординат – удельный вес больных, %)

Среднесуточное значение РТТ2₁₀₀₋₆₀ составило $111,8 \pm 40,3$ мс (95 % ДИ ($104,3$ мс; $119,2$ мс)). У мужчин среднесуточное РТТ2₁₀₀₋₆₀ было больше, чем у женщин ($120,3 \pm 44,1$ и $101,1 \pm 32,4$ мс соответственно, $p=0,01$), преимущественно за счет различий в дневные

часы ($125,0 \pm 46,2$ и $96,7 \pm 30,1$ мс соответственно, $p<0,001$). В ночные часы различия РТТ2₁₀₀₋₆₀ не достигали статистической значимости ($102,5 \pm 98,5$ и $59,6 \pm 196,8$ мс соответственно, $p=0,1$).

Не было выявлено корреляции между среднесуточным $РТТ_{2_{100-60}}$ и возрастом больных, гемоглобином, концентрацией сахара и холестерина крови. Отмечена отчетливая обратная связь среднесуточного $РТТ_{2_{100-60}}$ с ФВ ЛЖ ($R=-0,32$; $p=0,001$) за счет корреляция между ФВ ЛЖ и $РТТ_{2_{100-60}}$ в дневные часы ($R=-0,40$; $p<0,001$). Корреляции $РТТ_{2_{100-60}}$ в ночные часы с ФВ ЛЖ выявлено не было ($R=-0,04$; $p=0,7$). У больных с ХСН с сохранной фракцией выброса левого желудочка среднесуточное $РТТ_{2_{100-60}}$ было меньше, чем у больных с ХСН со сниженной фракцией выброса ($107,4\pm 35,3$ и $137,6\pm 47,8$ мс соответственно, $p=0,003$), за счет различий в дневные часы ($106,0\pm 31,8$ и $153,4\pm 51,1$ мс соответственно, $p<0,001$). В ночные часы $РТТ_{2_{100-60}}$ у больных с сохраненной и сниженной фракцией выброса левого желудочка статистически значимо не отличалось ($85,4\pm 122,1$ и $121,8\pm 58,7$ мс соответственно, $p=0,2$).

Не выявлено различий в показателях среднесуточного $РТТ_{2_{100-60}}$ в зависимости от ФК ХСН (рис. 1).

Среднее значение $РТТ_{2_{100-60}}$ в дневные часы было статистически значимо выше, чем в ночные ($112,4\pm 42,1$ и $82,8\pm 152,5$ мс соответственно, $p=0,04$). У 3 (2,6 %) больных величина $РТТ_{2_{100-60}}$ в ночные часы осталась без динамики по сравнению с дневными часами; у 64 (55,7 %) больных выявлено уменьшение $РТТ_{2_{100-60}}$, а у 48 (41,7 %) – увеличение. Суточный индекс $РТТ_{2_{100-60}}$ составил $-0,8\pm 275,1$ % (95 % ДИ (-51,6 %; 50,1 %)). Не выявлено статистически значимой зависимости суточного индекса $РТТ_{2_{100-60}}$ от ФК ХСН (рис. 2). При анализе поквартильного распределения по суточному индексу $РТТ_{2_{100-60}}$ больных в зависимости от ФК ХСН выявлено уплощение кривой распределения больных при нарастании тяжести ХСН, однако статистические различия были не достоверны (рис. 4).

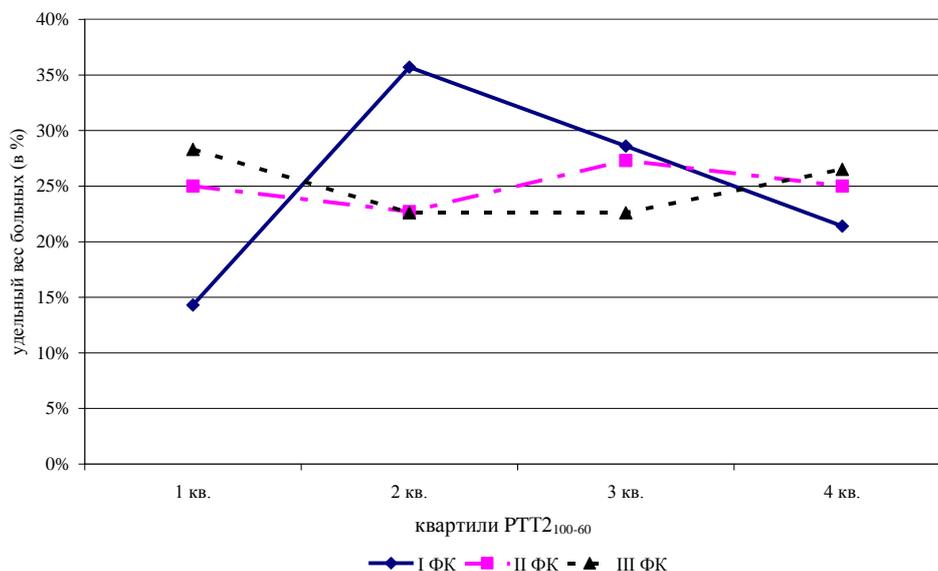


Рис. 4. Распределение больных с ХСН в зависимости от квартиля среднесуточного $РТТ_{2_{100-60}}$

Показатель $РТТ_2$ отражает состояние ригидности аорты [6], при этом увеличение времени распространения пульсовой волны будет наблюдаться при большей эластичности сосудистой стенки.

Несмотря на многолетний опыт успешного применения оценки циркадных ритмов АД для определения тактики лечения и прогноза сердечно-сосудистых заболеваний, до настоящего времени остается недостаточно

изученной проблема циркадных изменений сосудистой ригидности.

По мнению большинства исследователей, у здорового человека в ночное время АД снижается на 10–20 %. При ХБП, АГ, сахарном диабете I и II типов наблюдаются нарушения суточного профиля АД. Недостаточное ночное снижение АД ведет к повышению нагрузки давлением и способствует прогрессированию поражения органов сердечно-

сосудистой системы. Установлено, что относительная толщина стенок левого желудочка, индекс массы миокарда левого желудочка, уровни предсердного и мозгового натрийуретического пептидов в сыворотке крови увеличиваются даже при нормальном уровне АД в группе больных с суточным профилем АД «нондиппер» [10]. У мужчин с отсутствием ночного снижения АД в 2,21 раза возрастает относительный риск развития ХСН [12]. Нарушение циркадного ритма АД у больных с ХСН является важным предиктором риска смерти и госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН [9].

Результаты нашего исследования выявили значительные циркадные колебания значений РТТ2. В исследовании Э.С. Абировой [1] было показано, что показатели осциллометрического 24-часового измерения параметров артериальной ригидности характеризовались значительно лучшей воспроизводимостью по сравнению с разовыми измерениями тех же параметров и были взаимосвязаны с показателями ультразвукового дуплексного сканирования брахиоцефальных сосудов: интима-медиа сонных артерий, диаметром позвоночных артерий, диастолической и систолической скоростью кровотока по позвоночным артериям, индексом периферического сопротивления позвоночных артерий, в то время как достоверной корреляции между разовыми измерениями этих же показателей и результатами ультразвукового дуплексного сканирования брахиоцефальных сосудов выявлено не было.

Учитывая наличие обратной зависимости РТТ2 от уровня САД, выявленной как в нашей работе, так и другими исследователями [2], можно предположить, что ночное удлинение РТТ2 будет более благоприятно относительно прогноза больных ХСН. Это подтверждается выявленным нами уменьшением суточного индекса РТТ2 по мере нарастания тяжести ХСН. Обращает на себя внимание увеличение времени распространения пульсовой волны при снижении ФВ ЛЖ, причем статистически значимое различие было выявлено только в дневное время. Вероятно, это обусловлено более высокой физической активностью больных в этот временной

период, ведущей к необходимости увеличения сердечного выброса, который не может адекватно возрасти при тяжелом поражении миокарда.

Сравнивая информативность нормированного показателя РТТ2₁₀₀₋₆₀ с РТТ2 можно отметить однонаправленность выявленных закономерностей. Однако в отличие от суточного индекса РТТ2 суточный индекс нормированного показателя РТТ2₁₀₀₋₆₀ не менялся в зависимости от ФК ХСН.

Вопреки ожиданию, в нашем исследовании не было выявлено корреляции времени распространения пульсовой волны и возраста больных. Вероятно, это обусловлено контингентом обследованных больных, подавляющее большинство которых страдало ишемической болезнью сердца, причем более четверти имели в анамнезе инфаркт миокарда. Повышение сосудистой ригидности у таких больных обусловлено основным заболеванием [3].

Таким образом, суточное мониторирование показателей сосудистой ригидности позволяет получить дополнительную информацию о состоянии сердечно-сосудистой системы. В то же время необходимы дополнительные исследования для уточнения нормативов показателей сосудистой ригидности в зависимости от их клинической значимости, а также от пола и возраста больных.

Выводы:

1. Время распространения пульсовой волны у больных с ХСН характеризуется отчетливыми колебаниями в течение суток.
2. Время распространения пульсовой волны у больных с ХСН обратно пропорционально фракции выброса левого желудочка.
3. Величина суточного индекса времени распространения пульсовой волны у больных ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка выше, чем у больных с сохранной фракцией.
4. Необходимо дальнейшее изучение особенностей изменения сосудистой ригидности у больных с хронической сердечной недостаточностью, в т.ч. с учетом циркадных ритмов и гендерных различий.

ального давления и показателей артериальной ригидности для оценки эффекта : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Э. С. Абирова. – М., 2011. – 93 с.

2. Клиническое значение комплексного амбулаторного мониторинга артериального давления и показателей ригидности у больных артериальной гипертензией очень пожилого возраста / М. А. Маркова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8, № 4. – С. 18–22.

3. Кошелева Н. А. Показатели сосудистого ремоделирования и их влияние на прогноз у больных с хронической сердечной недостаточностью / Н. А. Кошелева, А. П. Ребров // Тер. архив. – 2012. – Т. 84, № 9. – С. 65–70.

4. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) / В. Ю. Мареев [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2013. – Т. 81, № 7. – С. 379–472.

5. Орлова Я. А. Жесткость артерий как предиктор сердечно-сосудистых осложнений при ИБС / Я. А. Орлова, Ф. Т. Агеев // Тер. архив. – 2010. – Т. 82, № 1. – С. 71–79.

6. Суточное мониторирование показателей артериальной ригидности при оценке эффективности антигипертензивной терапии / Э. С. Абирова [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 16, № 6. – С. 621–628.

7. Хронобиология и хрономедицина : руководство / под ред. С. И. Рапопорта, В. А. Фролова, Л. Г. Хетагуровой. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2012. – 480 с.

8. Ambulatory measurement of the QKD interval normalized to heart rate and systolic blood pressure to assess arterial distensibility – value of QKD(100–60) / P. Gosse [et al.] // Blood Press Monit. – 2001. – Vol. 6 (2). – P. 85–89.

9. Association of diurnal blood pressure pattern with risk of hospitalization or death in men with heart failure / J. Shin [et al.] // J. Card. Fail. – 2007. – Vol. 13 (8). – P. 656–662.

10. Associations between nondipping of nocturnal blood pressure decrease and cardiovascular target organ damage in strictly selected community-dwelling normotensives / S. Hoshida [et al.] // Am. J. Hypertens. – 2003. – Vol. 16 (6). – P. 434–438.

11. Dipper and non-dipper blood pressure 24-hour patterns: circadian rhythm-dependent physiologic and pathophysiologic mechanisms / F. Fabbian [et al.] // Chronobiol. Int. – 2013. – Vol. 30 (1–2). – P. 17–30.

12. Diurnal blood pressure pattern and risk of congestive heart failure / E. Ingelsson [et al.] // JAMA. – 2006. – Vol. 295 (24). – P. 2859–2866.

THE FEATURES OF CIRCADIAN RHYTHM OF PULSE TRANSIT TIME IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

V.A. Serov¹, A.M. Shutov¹, D.V. Serova¹, M.V. Menzorov¹, T.N. Pilnova², O.V. Troshenkina²

¹Ulyanovsk State University,
²Ulyanovsk Central City Hospital

The aim of the study was to determine the features of circadian rhythm of pulse transit time in patients with chronic heart failure (CHF). 119 patients with CHF (47 females and 72 males) were studied. Vascular stiffness was evaluated by measuring pulse transit time for 24 hours. It was revealed that PTT in patients with CHF has significant variations during a day. Pulse transit time in patients with CHF is inversely proportional to the left ventricular ejection fraction (LVEF). The daily index of PTT in patients with CHF with reduced LVEF is higher than in patients with preserved LVEF.

Keywords: chronic heart failure, pulse transit time, circadian rhythm.