

М.Е. Стаценко*, Ю.Е. Лопушкова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней, Волгоград, Россия

ИЗУЧЕНИЕ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

М.Е. Statsenko*, Yu.E. Lopushkova

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «The Volgograd State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Internal Medicine, Volgograd, Russia

Study of Heart Rate Variability in Patients with Chronic Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Резюме

Цель. Изучить вариабельность ритма сердца (ВРС) у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) во взаимосвязи: с уровнем насыщения крови кислородом, параметрами функции внешнего дыхания (ФВД), концентрацией Nt — proBNP в плазме крови. **Материалы и методы.** Обследовано 128 амбулаторных пациентов обоего пола. Возраст больных составил от 45 до 70 лет. 1 группа — основная (60 больных) с ХСН ишемического генеза II–III функционального класса по NYHA и ХОБЛ GOLD I–III степени ограничения воздушного потока (классификация GOLD 2019) в стадии стойкой ремиссии, 2 группа — контрольная (63 пациента), с изолированной ХСН. Все, включенные в исследование больные с ХСН, перенесли инфаркт миокарда (ОИМ) давностью от 1 года до 5 лет. Статистически значимых различий по тяжести ХСН между 1 и 2 группами не было. **Результаты.** У пациентов с ХСН и ХОБЛ, в отличие от больных с изолированной ХСН, выявлено достоверное преобладание частоты встречаемости гиперсимпатикотонического типа вегетативной регуляции. Достоверно более низкие показатели вариабельности ритма сердца были в группе больных с сопутствующей ХОБЛ в сравнении с пациентами с изолированной ХСН. Выявлены статистически значимые корреляционные связи между показателями ВРС и параметрами ФВД, уровнем насыщения крови кислородом, концентрацией NT-proBNP в крови. При проведении многофакторного регрессионного анализа установлена достоверная зависимость показателей ВРС от параметров ФВД и концентрации NT-proBNP в крови в группе больных с ХСН и ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, вариабельность ритма сердца

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 26.03.2021 г.

Принята к публикации 30.06.2021 г.

Для цитирования: Стаценко М.Е., Лопушкова Ю.Е. ИЗУЧЕНИЕ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ. Архивъ внутренней медицины. 2021; 11(4): 277-283. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-4-277-283

Abstract

Aim. To study heart rate variability (HRV) in patients with chronic heart failure (CHF) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in relation to: blood oxygen saturation level, parameters of respiratory function (RPF), Nt — proBNP concentration in blood plasma. **Materials and methods.** We examined 128 outpatients of both sexes. The patients' age ranged from 45 to 70 years. Group 1 — main (60 patients) with CHF of ischemic genesis

*Контакты: Михаил Евгеньевич Стаценко, e-mail: mestatsenko@rambler.ru

*Contacts: Mikhail E. Statsenko, e-mail: mestatsenko@rambler.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3306-0312>

of NYHA functional class II — III and GOLD COPD of I — III degree of airflow restriction (GOLD 2019 classification) in the stage of stable remission, group 2 — control group (63 patients), with isolated CHF. All patients with CHF, who were included in the study, had myocardial infarction (AMI) from 1 to 5 years ago. There were no statistically significant differences in the severity of CHF between groups 1 and 2. **Results.** In patients with CHF and COPD, in contrast to patients with isolated CHF, a significant prevalence of the frequency of occurrence of the hypersympathicotonic type of autonomic regulation was revealed. Significantly lower indicators of heart rate variability were in the group of patients with concomitant COPD in comparison with patients with isolated CHF. Statistically significant correlations were revealed between HRV parameters and RPF, parameters of blood oxygen saturation level, NT-proBNP concentration in blood. Multivariate regression analysis showed a significant dependence of HRV parameters on the parameters of HRV and the concentration of NT-proBNP in the blood in the group of patients with CHF and COPD.

Key words: *chronic heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, heart rate variability.*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 26.03.2021

Accepted for publication on 30.06.2021

For citation: Statsenko M.E., Lopushkova Yu.E. Study of Heart Rate Variability in Patients with Chronic Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(4): 277-283. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-4-277-283

ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХЛС — хроническое легочное сердце, ВРС — вариабельность ритма сердца, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ВНС — вегетативная нервная система, ФВД — функция внешнего дыхания

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — часто встречающиеся в клинической практике заболевания. ХСН при ХОБЛ может быть обусловлена как наличием сопутствующей кардиальной патологии (прежде всего ишемическая болезнь сердца), так и являться проявлением декомпенсации хронического легочного сердца (ХЛС) [1].

Распространенность ХСН среди пациентов ХОБЛ составляет в среднем 10-20%. Частота встречаемости ХОБЛ при ХСН составляет 9-13%. ХСН ухудшает прогноз и увеличивает частоту госпитализаций у больных ХОБЛ. С другой стороны, отмечается увеличение распространенности ХСН и сердечно-сосудистых осложнений по мере нарастания степени тяжести ХОБЛ. Сердечно — сосудистые события одни из основных, если не самые главные причины для госпитализации больных ХОБЛ [2].

При ХОБЛ наблюдается хронический воспалительный процесс в трахеобронхиальном дереве, обусловленный токсическим воздействием ингалируемых патогенных частиц или газов, что ведет к нарушениям микрогемодикуляции, нарастанию эндотелиальной дисфункции, росту С — реактивного белка, развитию атеросклероза, редукции капиллярных сетей, застою крови и гипоксии тканей [3, 4].

На фоне гипоксии, воспаления, оксидативного стресса, активации нейрогуморальных систем (ренин — ангиотензин — альдостероновой (РААС) и симпатический — адреналовой систем (САС)) осуществляются прямые и опосредованные цитотоксические эффекты, которые способствуют формированию симптомокомплекса ХСН и усугублению ее течения [1, 2].

В результате каскада патологических реакций изменяется деятельность симпатической и парасимпатической составляющих вегетативной нервной системы (ВНС).

В ряде работ описаны изменения параметров в сторону снижения вариабельности ритма сердца (ВРС) и преобладании активности симпатического отдела нервной системы, как у пациентов с ХСН, так и у больных с ХОБЛ [5-9].

Однако, работ, посвященных изучению вариабельности сердечного ритма во взаимосвязи с уровнем насыщения крови кислородом, выраженностью обструкции дыхательных путей, концентрацией NT-proBNP в крови у пациентов с ХСН и ХОБЛ, нам не встретилось.

Целью исследования было изучение вариабельности ритма сердца у больных ХСН и ХОБЛ во взаимосвязи: с уровнем насыщения крови кислородом, параметрами функции внешнего дыхания (ФВД), концентрацией Nt — proBNP в плазме крови.

Материалы и методы

В проспективное открытое контролируемое исследование включено 123 амбулаторных пациента обоего пола. 1 группа — основная (60 больных) с ХСН ишемического генеза II–III функционального класса по NYHA и ХОБЛ GOLD I–III степени ограничения воздушного потока (классификация GOLD 2019) в стадии стойкой ремиссии, 2 группа — контрольная (63 пациента), с изолированной ХСН. Все, включенные в исследование больные с ХСН, перенесли инфаркт миокарда (ОИМ) давностью от 1 года до 5 лет. Возраст больных составил от 45 до 70 лет.

Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2008), трехсторонним соглашением по надлежащей клинической практике (ICHGCP), «Об основах охраны здоровья

Таблица 1. Характеристика включенных в исследование пациентов, Ме [Q25; Q75]

Table 1. Characteristics of the patients included in the study, Me [Q25; Q75]

Переменная/ Variable	1 группа (основная)/ 1st group (main)	2 группа (контрольная)/ Group 2 (control)	P
Количество больных / Number of patients, n	60	63	p > 0,05
Возраст, лет / Average age, years	64 [60; 68]	62 [58; 69]	p > 0,05
Мужчины / Men, n (%)	48 (80,0)	53 (84,1)	p > 0,05
Женщины / Women, n (%)	12 (20,0)	10 (15,8)	p > 0,05
ИМТ / BMI	29,7 [26,1; 34,2]	30,4 [26,5; 33,3]	p > 0,05
АГ, % / АНА, %	100	100	p > 0,05
САД, мм рт.ст. / SBP, mm Hg	130 [120; 140]	130 [120; 130]	p > 0,05
ДАД, мм рт.ст. / DBP, mm Hg	80 [75; 80]	80 [75; 80]	p > 0,05
ЧСС, уд/мин / Heart rate, beats/min	67 [60; 72]	64 [59; 71]	p > 0,05
Длительность ХСН, лет / CHF duration, years	2 [1; 4]	2 [1; 5]	p > 0,05
ФК, лет / FC, years	2,0 [2,0; 3,0]	2,0 [2,0; 3,0]	p > 0,05
NT-proBNP, фмоль/мл (fmol /ml)	231,7 [187,2; 383,0]	227,1 [164,4; 300,8]	p > 0,05
ФВ ЛЖ / LVEF, %	48,5 [42,0; 54,5]	52,0 [44,0; 57,0]	p > 0,05
Сохраненная ФВ / HFpEF, %	45,0	58,0	p > 0,05
Промежуточная ФВ / HFmrEF, %	38,3	29,0	p > 0,05
Сниженная ФВ / HFrfEF, %	16,7	13,0	p > 0,05
ЛП, мм / LA, mm	38,0 [36,0; 43,0] x 55,0 [54,0; 56,0]	37,0 [35,0; 41,0] x 54,0 [50,0; 57,0]	p > 0,05
ПП, мм / RA, mm	37,0 [35,0; 41,0] x 56,0 [48,0; 62,0]	35,0 [34,0; 37,0] x 51,0 [45,0; 54,0]*	p < 0,05
ПЖ, мм / RV, mm	39,0 [36,0; 41,5]	28,0 [27,0; 34,0]*	p < 0,05
КДР ЛЖ, мм / EDD, mm	54,0 [48,0; 58,0]	52,0 [47,0; 57,0]	p > 0,05
КСР ЛЖ, мм / LVDS, mm	37,0 [35,0; 42,0]	35,0 [32,0; 40,0]	p > 0,05
ИКЧ, лет / ICH, years	30 [0; 40]	15 [0; 27,5]*	p < 0,05
SpO ₂ , %	96% [95; 97]	97% [96; 98]*	p < 0,05
ФЖЕЛ / FVC, %	58,0 [45,0; 71,0]	85,0 [76,0; 89,0]*	p < 0,05
ОФВ ₁ / FEV ₁ , %	52,0 [41,0; 64,0]	90,0 [83,0; 95,0]*	p < 0,05
ЖЕЛ / VC, %	68,0 [55,0; 77,0]	88,0 [78,0; 93,0]*	p < 0,05
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ / FEV ₁ /FVC, %	65,0 [59,0; 67,0]	88,0 [84,0; 93,0]*	p < 0,05
МОС 25% / MEF 25%	39,0 [25,0; 52,0]	94,0 [72,0; 109,0]*	p < 0,05
МОС 50% / MEF 50%	31,0 [20,0; 41,0]	93,0 [77,0; 106,0]*	p < 0,05
МОС 75% / MEF 75%	34,0 [24,0; 43,0]	78,0 [70,0; 103,0]*	p < 0,05
Эналаприл, мг/сут / Enalapril, mg/day	5,0 [5,0; 10,0]	5,0 [5,0; 10,0]	p > 0,05
Бисопролол, мг/сут / Bisoprolol, mg/day	2,5 [2,5; 5,0]	5,0 [2,5; 5,0]	p > 0,05
Верошпирон, мг/сут / Veroshpiron, mg/day	25,0	25,0	p > 0,05
Торасемид, мг/сут / Torasemide, mg/day	2,5	2,5	p > 0,05
Аторвастатин, мг/сут / Atorvastatin, mg/day	20 [10,0; 20,0]	20 [10,0; 20,0]	p > 0,05
Ацетилсалициловая кислота, мг/сут / Acetylsalicylic acid, mg /day	100 [75; 100]	100 [75; 100]	p > 0,05
Изосорбида мононитрат, мг / Isosorbide mononitrate, mg	40 [20,0; 40,0]	40 [20,0; 40,0]	p > 0,05
Ивабрадин, %; мг/сут / vabradine, %; mg/day	7,6%; 5,0 [5,0; 7,5]	6,3%; 6,2 [5,0; 7,5]	p > 0,05
Ипратропия бромид, мкг/сут / Ipratropium bromide, mcg /day	140,0 [100,0; 160,0]	-	
Будесонид+формотерол, мкг/сут/ Budesonide+formoterol, mcg/day	160,0/4,5 мкг/сут;	-	
Олодатерола гидрохлорид+ тиотропий бромид, мкг/сут/ Olodaterol hydrochloride+ tiotropium bromide, mcg /day	2.5 мкг/2.5 мкг сут	-	

Примечания: * p < 0,05, ИМТ — индекс массы тела, АГ — артериальная гипертензия, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, ФК — функциональный класс ХСН, NT-proBNP — концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЛП — левое предсердие, ПП — правый желудочек, КДР — конечный диастолический размер левого желудочка, КСР — конечный систолический размер левого желудочка, ИКЧ — индекс курящего человека, ФЖЕЛ % — форсированная жизненная емкость легких, ОФВ₁ % — объем форсированного выдоха за первую секунду, ЖЕЛ % — жизненная емкость легких, ОФВ₁/ФЖЕЛ % — индекс Тиффно, МОС 25% — мгновенная объемная скорость при выдохе 25% ФЖЕЛ, МОС 50% — мгновенная объемная скорость при выдохе 50% ФЖЕЛ, МОС 75% — мгновенная объемная скорость при выдохе 75% ФЖЕЛ

Note: * p < 0,05, BMI — body mass index, АНА — arterial hypertension, SBP — systolic blood pressure, DBP — diastolic blood pressure, HFpEF — Heart failure with preserved ejection fraction, HFmrEF — Heart failure with midrange ejection fraction, HFrfEF — heart failure with reduced ejection fraction, FC — functional class of CHF, NT-proBNP — terminal fragment of cerebral natriuretic peptide, LVEF — left ventricular ejection fraction, LA — left atrium, RA — right atrium, RV — right ventricle, EDD — end diastolic size of the left ventricle, CSR — terminal systolic size of the left ventricle, ICH — index of a smoking person, FVC% — forced vital capacity of the lungs, FEV₁ % — forced expiratory volume in the first second, VC% — vital capacity of the lungs, FEV₁ / FVC% — Tiffno index, MEF 25% — instantaneous volumetric expiratory flow rate of 25% FVC, MEF 50% — instantaneous expiratory flow rate of 50% FVC, MEF 75% — instantaneous expiratory flow rate of 75% FVC

граждан в Российской Федерации». Исследование одобрено региональным этическим комитетом (протокол № 001-2019, экспертное заключение № 002/5).

Больные, принимавшие участие в исследовании, были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам, тяжести проявлений ХСН, а также по принимаемым дозам базисной терапии сердечной недостаточности. Все пациенты с ХСН и сопутствующей ХОБЛ в нашем исследовании получали базисную терапию ХОБЛ препаратами длительного действия: преимущественно М — холинолитиками (тиотропия бромид) или комбинацией тиотропия бромида и β_2 -агониста длительного действия олодатерола — двойная бронходилатация, ряд пациентов (20%) использовали комбинированные препараты (β_2 -агонист длительного действия (формотерол) + ингаляционный ГКС (будесонид)). Шесть пациентов за период наблюдения периодически применяли короткодействующие бронходилататоры, но во всех случаях за 3-4 дня до исследования эти препараты (ипратропия бромид и фенотерола гидробромид) отменялись. Пациенты с сахарным диабетом в исследование не включались.

Клинико-демографическая характеристика больных представлена в таблице 1.

Исследование ВРС проводили с использованием программного модуля Поли-Спектр-Ритм (Поли-Спектр-8/Е (Россия)). Оценивали кратковременные (5-минутные) записи электрокардиограммы в положении пациента лежа на спине [10].

Запись ВРС проводилась в состоянии полного покоя. Перед проведением исследования в течение 10 минут пациенты находились в положении лежа. Затем записывались данные ВРС в положении пациента лежа на спине. Временной анализ оценивался по показателям: SDNN — стандартное отклонение всех анализируемых интервалов R-R, pNN50 (%) — процентное соотношение последовательных интервалов NN; RMSSD (мс) — квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интервалов NN. По изменениям показателей: RMSSD и pNN50 изучали изменения влияния парасимпатического отдела нервной регуляции. Также определяли минимальный и максимальный R-R интервал (R-R min и R-R max).

Для оценки напряженности регуляторных систем оценивали (SI) — стресс — индекс и ИН — индекс напряженности. ИН рассчитывали по формуле [11]:

$$\text{ИН} = \text{АМо} / \text{Мо} \times 2 \times (\text{R-R max} - \text{R-R min})$$

Спектральный анализ применялся для определения вклада периодических составляющих в динамику изменения ЧСС (TP — суммарная мощность спектра ВРС; LF/HF — коэффициент вагосимпатического баланса; ULF % — ультранизкочастотный компонент вариабельности в % от суммарной мощности колебаний; VLF % — очень низкочастотный компонент вариабельности в % от суммарной мощности колебаний; LF % — низкочастотный компонент вариабельности в % от суммарной мощности колебаний; HF % — высокочастотный компонент вариабельности в % от суммарной мощности колебаний) [10].

ФВД изучали по общепринятой методике на аппарате SPIROSOFT FUKUDA 3000 (Япония).

Уровень SpO_2 исследовали с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) со спектральным анализом колебаний кровотока с помощью аппарата ЛАКК — ОП.

Уровень N-концевого фрагмента мозгового натрий-уретического пептида (NT-proBNP) в плазме изучали с помощью иммуноферментного анализа (NT-proBNP, Bio-medica, Slovakia). Полученные данные выражались в фмоль/мл. Верхней границей нормы NT-proBNP при использовании данных иммуноферментных наборов считали концентрацию 150 фмоль/мл.

Результаты исследования представлены в виде Me [Q25; Q75], где Me — медиана, Q25 и Q75 — 25 и 75 процентиля соответственно. Анализ полученных данных проводили с помощью программы STATISTICA 10.0. При анализе результатов у независимых выборок использовали критерий Манна — Уитни (оценка количественных параметров) и точный критерий Фишера (для качественных показателей). Различия между исследуемыми группами считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

У пациентов основной группы наблюдалось статистически значимое снижение параметров: SDNN, мс (33,5 [19,0; 47,0] vs 35,0 [27,0; 55,0]), CV % (3,1 [2,0; 5,1] vs 3,8 [2,7; 5,6]) и TP, мс² (1185,0 [520,0; 1863,0] vs 1364,0 [750,0; 3312,0]), в сравнении с больными группы контроля, что может говорить о преобладании действия симпатической нервной системы у коморбидных больных. Статистически значимое низкое значение pNN50% (1,1 [0,0; 5,6] vs 2,7 [0,9; 14,4]) в группе пациентов с ХСН и ХОБЛ говорит о снижении активности парасимпатического отдела нервной системы.

Достоверное преобладание активности симпатической нервной системы у 1 группы исследуемых, в сравнении с 2 группой, способствует напряженности регуляторных систем, что подтверждается статистически значимым увеличением параметров SI, у.е. (229,7 [96,7; 528,5] vs 138,9 [79,3; 265,1]) и ИН, у.е. (161,7 [81,4; 435,1] vs 134,8 [58,9; 220,7]). Данные представлены в таблице 2.

При оценке фонового состояния ВРС в исследуемых группах выявлено достоверное увеличение частоты встречаемости больных с гиперсимпатикотонией (51% vs 34,5%). Полученные данные подтверждают наличие у пациентов основной группы преобладание активности симпатической нервной системы и, соответственно напряженность регуляторных систем наряду со снижением активности парасимпатического отдела нервной регуляции. Данные представлены в таблице 3.

У пациентов с ХСН и ХОБЛ были установлены достоверные корреляционные связи между показателями ЖЕЛ % и ИН, у.е. ($r = -0,27$; $p < 0,05$), ЖЕЛ % и SDNN, мс ($r = 0,24$; $p < 0,05$), ЖЕЛ % и CV % ($r = 0,20$; $p < 0,05$), ЖЕЛ % и RMSSD, мс ($r = 0,26$; $p < 0,05$), ЖЕЛ % и ULF % ($r = -0,28$; $p < 0,05$). Также были выявлены достоверные

корреляционные взаимосвязи между показателями $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}$ % и VLF % ($r=-0,19$; $p<0,05$), $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}$ % и LF % ($r=0,20$; $p<0,05$). Изученные корреляционные взаимоотношения свидетельствуют о достоверной связи между ведущими показателями ВРС и основными параметрами ФВД. Вероятно, с увеличением степени обструкции дыхательных путей тесно связана активация симпатического центра продолговатого мозга, который обладает вазоконстрикторным и кардиостимулирующим действием.

Уровень насыщения крови кислородом также статистически значимо коррелировал с повышением активности симпатического отдела нервной регуляции. Выявлены достоверные корреляционные взаимоотношения между SpO_2 % и VLF % ($r=0,16$; $p<0,05$), SpO_2 % и LF % ($r=0,19$; $p<0,05$).

На фоне обструкции дыхательных путей, нарастающей гипоксии происходит усугубление течения ХСН, о чем свидетельствуют достоверные корреляционные взаимосвязи между уровнем NT-proBNP, фмоль/мл

и SI, у.е. ($r=0,35$; $p<0,05$), NT-proBNP, фмоль/мл и ИН, у.е. ($r=0,30$; $p<0,05$), NT-proBNP, фмоль/мл и SDNN, мс ($r=-0,32$; $p<0,05$), NT-proBNP, фмоль/мл и CV % ($r=-0,28$; $p<0,05$), NT-proBNP, фмоль/мл и TP, мс² ($r=-0,36$; $p<0,05$), NT-proBNP, фмоль/мл и VLF % ($r=0,34$; $p<0,05$), NT-proBNP, фмоль/мл и RMSSD, мс ($r=-0,23$; $p<0,05$).

Для определения степени вклада параметров ФВД, SpO_2 и NT-proBNP в развитие дисфункции ВРС проведен многофакторный регрессионный анализ. Данные в таблице 4.

По результатам проведенного многофакторного регрессионного анализа, наибольший вклад в развитии вегетативного дисбаланса (LF/HF) играет параметр ЖЕЛ % ($p<0,05$). Степень влияния ЖЕЛ % на показатель LF/HF составила 40%.

На основании полученных данных, можно предположить, что прогрессирование бронхообструкции у больных ХСН и ХОБЛ достоверно изменяет вегетативный баланс, в сторону преобладания симпатического отдела ВНС.

Таблица 2. Показатели вариабельности сердечного ритма у больных, включенных в исследование

Table 2. Indicators of heart rate variability of the patients in the study

Показатель/ Indicator	1 группа (ХСН+ХОБЛ) / 1 st group (CHF+COPD)	2 группа (ХСН изолированная) / Group 2 (CHF isolated)	p
SDNN, мс / ms	33,5 [19,0; 47,0]	35,0 [27,0; 55,0]*	$p<0,05$
SDNN <50, n (%)	73,3%	70,0%	$p>0,05$
CV, %	3,1 [2,0; 5,1]	3,8 [2,7; 5,6]*	$p<0,05$
TP, мс ² (ms ²)	1185,0 [520,0; 1863,0]	1364,0 [750,0; 3312,0]*	$p<0,05$
LF/ HF, у.е. / u.e.	0,7 [0,48; 1,3]	0,8 [0,5; 1,3]	$p>0,05$
ULF, %	15,4 [9,4; 26,5]	18,4 [8,2; 31,9]	$p>0,05$
VLF, %	13,8 [9,0; 26,8]	17,2 [9,7; 28,6]	$p>0,05$
LF, %	23,9 [17,8; 33,0]	25,6 [18,0; 33,4]	$p>0,05$
HF, %	35,8 [18,4; 51,3]	28,9 [15,7; 46,0]	$p>0,05$
(SI), у.е. / u.e.	229,7 [96,7; 528,5]	138,9 [79,3; 265,1]*	$p<0,05$
pNN50, %	1,1 [0,0; 5,6]	2,7 [0,9; 14,4]*	$p<0,05$
RMSSD, мс / ms	25,0 [13,0; 59,0]	22,0 [15,0; 49,0]	$p>0,05$
RMSSD <20, n (%)	40,3%	34,6%	$p>0,05$
ИН, у.е. / IN, c.e.	161,7 [81,4; 435,1]	134,8 [58,9; 220,7]*	$p<0,05$

Примечания: * Различия между группами достоверны ($p<0,05$). SDNN — стандартное отклонение всех анализируемых интервалов R-R; CV % — коэффициент вариации; TP — суммарная мощность спектра ВРС; LF/HF — коэффициент вагосимпатического баланса; ULF % — ультранизкочастотный компонент вариабельности в % от суммарной мощности колебаний; VLF % — очень низкочастотный компонент вариабельности в % от суммарной мощности колебаний; LF % — низкочастотный компонент вариабельности в % от суммарной мощности колебаний; HF % — высокочастотный компонент вариабельности в % от суммарной мощности колебаний; SI — индекс напряжения регуляторных систем; pNN50, % — процентное соотношение последовательных интервалов NN; RMSSD — квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интервалов NN; ИН — индекс напряжения

Notes: * Differences between groups are significant ($p<0,05$). SDNN is the standard deviation of all analyzed R — R intervals; CV % — coefficient of variation; TP — total power of HRV spectrum; LF/HF — vagosympathetic balance coefficient; ULF% — ultra-low-frequency component of variability in% of the total oscillation power; VLF% — very low-frequency component of variability in% of the total oscillation power; LF% — low-frequency component of variability in% of the total oscillation power; HF% — high-frequency component of variability in% of the total oscillation power; SI — stress index of regulatory systems; pNN50, % — percentage of consecutive NN intervals; RMSSD — square root of the mean square of the differences in the values of consecutive pairs of NN intervals; IN — stress index

Таблица 3. Фоновое состояние вегетативной нервной системы

Table 3. The background state of the autonomic nervous system

Тип вегетативного тонуса / Type of vegetative tone	1 группа (ХСН+ХОБЛ) / 1 st group (CHF+COPD)	2 группа (ХСН изолированная) / Group 2 (CHF isolated)	p
Ваготония / Wagotonia (ИН / IN <30), %	9,0	16,3	$p>0,05$
Эйтония / Eutonia (ИН / IN=30-90), %	27,3	27,4	$p>0,05$
Симпатикотония / Sympathicotonia (ИН / IN=90-160), %	12,7	21,8	$p>0,05$
Гиперсимпатикотония / Hypersympathicotonia (ИН / IN >160), %	51	34,5*	$p<0,05$

Примечания / Notes: * $p<0,05$

Таблица 4. Многофакторный регрессионный анализ влияния параметров ФВД, SpO₂, NT-proBNP на показатели ВРС
Table 4. Multivariate regression analysis of the influence of the parameters of HRV, SpO₂, NT-proBNP on HRV parameters

Показатель / Indicator		β		b		t(95)	p
		M	SE	M	SE		
SDNN, мс (ms)	Св. член/ member			385,06	219,80	1,75	0,08
	SpO ₂ , %	-0,25	0,14	-4,37	2,39	-1,82	0,07
	NT-proBNP, фмоль/мл (fmol /ml)	-0,23	0,13	-0,03	0,02	-1,77	0,08
CV, %	Св. член/ member			46,04	27,56	1,67	0,10
	SpO ₂ , %	-0,25	0,14	-0,55	0,30	-1,83	0,07
	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	0,32	0,17	0,15	0,08	1,79	0,07
TP, мс ² (ms ²)	Св. член / member			2590,38	12329,84	0,21	0,83
	NT-proBNP, фмоль/мл / fmol /ml	-0,24	0,13	-2,21	1,23	-1,80	0,07
LF/ HF, у.е. / u.e.	Св. член / member			-3,88	8,35	-0,46	0,64
	ЖЕЛ, %	-0,40	0,19	-0,02	0,01	-2,06	0,04*
VLF, %	Св. член / member			-156,41	95,06	-1,64	0,10
	SpO ₂ , %	0,25	0,13	1,93	1,03	1,86	0,06
	NT-proBNP, фмоль/мл (fmol /ml)	0,40	0,12	0,03	0,00	3,21	0,002*
RMSSD, мс / ms	Св. член / member			530,70	403,00	1,31	0,19
	ЖЕЛ, %	0,34	0,18	1,06	0,58	1,81	0,07

Примечание: *p <0,05, SE — стандартная ошибка; β — стандартизированный эквивалент коэффициента b; b — коэффициент регрессии; p — точное значение для каждого регрессионного коэффициента, св. член — свободный член, константа
Notes: * p <0,05, SE — is the standard error; β — is the standardized equivalent of the coefficient b; b — is the regression coefficient; p — is the exact value for each regression coefficient, member — constant

Также выявлено достоверное влияние уровня NT-proBNP в крови на параметр VLF %. Степень влияния содержания NT-proBNP в крови на VLF % составила 40%. Соответственно высокий уровень NT-proBNP, свидетельствующий о нарастании ХСН, достоверно изменяет вегетативный баланс в сторону гиперсимпатикотонии.

Обсуждение

Полученные результаты исследования можно объяснить морфологическими изменениями миокарда после перенесенного ОИМ с формированием денервированных областей и вторичным нарушением автономной регуляции сердечного ритма, увеличением катехоламинов, нарастанием гиперкапнии и гипоксии [5, 12].

В результате сложных патогенетических взаимодействий формируется замкнутый круг с повышенной нагрузкой на сердце и усугублением течения ХСН. Гипоксемия, гиперкапния, нарушения кислотно-щелочного баланса увеличивают электрическую неоднородность ткани миокарда стенки желудочка, что может приводить к формированию жизнеугрожающих аритмий. Гипоксемия является важным фактором патофизиологии вегетативной нейропатии и рассматривается как основная причина вегетативного дисбаланса, проявляющаяся в гиперактивации симпатического отдела нервной системы [5, 13].

Достоверный рост значений стресс — индекса и индекса напряжения регуляторных систем, а также гиперсимпатикотония, выявленные у больных с ХСН и ХОБЛ являются независимыми предикторами риска внезапной смерти и общей смертности. В свою очередь, резкое снижение показателя PNN50 (значение которого определяется преимущественным влиянием парасим-

патического отдела), свидетельствует о снижении вагусной активности и нарушении баланса вегетативных влияний на синусовый ритм, что является неблагоприятным признаком и коррелирует, также как и SDNN, с повышенным риском внезапной смерти [5, 7, 9, 14].

Наличие достоверных корреляционных связей между параметрами ВРС и: уровнем насыщения крови кислородом, параметрами ФВД, концентрацией NT-proBNP в плазме крови подтверждает неразрывную взаимосвязь патологических изменений происходящих при коморбидности ХСН и ХОБЛ.

Гипоксия, гиперактивность симпатического отдела ВНС провоцируют вазоконстрикцию, что приводит к нарастанию тяжести ХСН и развитию осложнений, способствующих неблагоприятному исходу у коморбидных пациентов.

За счет нарастания обструкции дыхательных путей, достоверно более низкого уровня насыщения крови кислородом, сниженной вариабельности сердечного ритма, преобладания гиперсимпатикотонии больные с ХСН и ХОБЛ являются более тяжелыми для курации пациентами в сравнении с больными изолированной ХСН, у них выше риск внезапной смерти от сердечно — сосудистых осложнений.

Выводы

1. Достоверно более низкие значения вариабельности сердечного ритма наблюдались у больных ХСН и ХОБЛ в сравнении с пациентами с изолированной ХСН. Гиперсимпатикотонический тип вегетативной регуляции статистически значимо чаще встречался в группе больных с ХСН и ХОБЛ по сравнению с пациентами с ХСН без ХОБЛ.

2. Установлены достоверные корреляционные связи между показателями ВРС и параметрами ФВД, SpO_2 и концентрацией NT-proBNP в крови у больных ХСН и ХОБЛ. Повышение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы у пациентов ХСН и ХОБЛ сопровождается ростом концентрации в крови натрий-уретического пептида, снижением показателей функции внешнего дыхания и сатурации крови кислородом.

3. Многофакторный регрессионный анализ позволил установить, что наибольший вклад в развитие вегетативного дисбаланса у больных ХСН и ХОБЛ вносят параметры жизненной емкости лёгких и уровень концентрации NT-proBNP в крови.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией

Стаценко М.Е. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3306-0312>): написание текста, редактирование и утверждение для публикации
Лопушкова Ю.Е. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2259-2564>): сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста, перевод на английский язык

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Statsenko M.E. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3306-0312>): writing text, editing and approval for publication

Lopushkova Yu.E. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2259-2564>): collection and processing of the material, statistical processing, writing text, translation into English

Список литературы/References:

1. Кароли Н.А., Бородин А.В., Ребров А.П. Хроническая сердечная недостаточность различного генеза у больных хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология. 2016; 26(1): 38–45. doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-1-38-45>.
Karoli N.A., Borodkin A.V., Rebrov A.P. Different origins of chronic heart failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. PULMONOLOGIYA. 2016; 26(1): 38–45. doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-1-38-45> [In Russian].
2. Малавин А.Г., Мартынов А.И. Национальные клинические рекомендации. Диагностика и лечение пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечной недостаточностью. Разработаны Комитетом экспертов Российскойского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ). Утверждены на XIII Национальном конгрессе терапевтов. 2018. [Электронный ресурс]. URL: rnmot.ru/public/uploads/RNMOT.2018/ХОБЛ.проект.pdf. (дата обращения: 25.03.2021).
Malyavin A.G., Martynov A.I. National clinical guidelines. Diagnostics and treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. Developed by the Committee of Experts of the Russian Scientific Medical Society of Physicians (RNMOT). 2018. [Electronic resource]. URL: rnmot.ru/public/uploads/RNMOT.2018/ХОБЛ.проект.pdf. (date of the application: 25.03.2021). [In Russian].
3. Даниленко С.А., Ландышев Ю.С. Микрогемодициркуляторные нарушения в слизистой оболочке бронхов при хронической обструктивной болезни легких. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2010; 9(1): 38–41. doi: <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2010-9-1-38-41>.
Danilenko S.A., Landyshev Y.S. Microhemocirculatory disorders in bronchial mucosa in patients with COPD. www.microcirculation.ru. 2010; 9(1): 38–41. doi: <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2010-9-1-38-41> [In Russian].
4. Будневский А.В., Малыш Е.Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016; 15(3): 69–73. <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-69-73>.
Budnevsky A.V., Malysh E.Yu. Chronic obstructive lung disease as risk factor for cardiovascular disorders. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2016; 15(3): 69–73. doi: <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-69-73> [In Russian].
5. Акрамова Э.Г. Особенности временных показателей вариабельности ритма сердца при хронической обструктивной болезни легких. Казанский медицинский журнал. 2012; 93(2):172–177. doi: 10.17816/KMJ2281.
Akramova E.G. The features of time characteristics of heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease. Kazan medical journal. 2012; 93(2):172–177. doi: 10.17816/KMJ2281 [In Russian].
6. Roque A.L., Valenti V.E., Massetti T. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and heart rate variability: a literature update. Int Arch Med. 2014; 43(7). <https://doi.org/10.1186/1755-7682-7-43>.
7. Юдаева Ю.А., Иванов К.М., Корнякова А.Р. Вариабельность сердечного ритма у больных с сочетанным течением ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких. Медицинские науки. Клиническая медицина. 2011; 19(3):123–131.
Yudaeva Y.A., Ivanov K.M., Korniyakova A.R. Heart rate variability in patients with a combined course of coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease. Medical sciences. Clinical medicine. 2011; 19(3):123–131 [In Russian].
8. Пилясова О.В., Стаценко М.Е. Особенности вариабельности сердечного ритма у больных артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких. Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН. 2008; 4: 41–43.
Pilyasova O.V., Statsenko M.E. Features of heart rate variability in patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. Bulletin of the Volgograd Scientific Center of the Russian Academy of Medical Sciences. 2008; 4: 41–43 [In Russian].
9. Газизянова В.М., Булашова О.В., Хазова Е.В. и др. Вариабельность сердечного ритма у пациентов с сердечной недостаточностью в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Практическая медицина. 2018; 112(1): 15–20.
Gazizyanova V.M., Bulashova O.V., Khazova E.V. et al. Heart rate variability in patients with heart failure Combined with chronic obstructive pulmonary disease. Practical medicine. 2018; 112(1):15–20 [In Russian].
10. Бабуц И.В., Мириджанян Э.М., Машаех Ю.А. Азбука анализа вариабельности сердечного ритма. Ставрополь: Принтмастер. 2002; 112 с.
Babunts I.V., Miridzhanyan E.M., Mashaekh Y.A. ABC analysis of heart rate variability. Stavropol: Printmaster. 2002; 112 p. [In Russian].
11. Ходырев Г.Н., Хлыбова С.В., Циркин В.И. и др. Методические аспекты анализа временных и спектральных показателей вариабельности сердечного ритма (обзор литературы). Вятский медицинский вестник. 2011; 4(3): 13–20.
Khodyrev G.N., Khlybova S.V., Tsirkin V.I. et al. Methodological aspects of analysis of temporal and spectral parameters of heart rate variability (review). Vyatskiy meditsinskiy vestnik. 2011; 4(3): 13–20 [In Russian].
12. Войченко Т.Ю., Горбунов В.В., Говорин А.В. и др. Вариабельность сердечного ритма при ишемической болезни сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Сибирский медицинский журнал. 2008; 6: 40 — 43.
Voichenko T.Yu., Gorbunov V.V., Govorin A.V. et al. Indices features of cardiac rhythm variability in ischemic heart disease in conjunction with chronic obstructive lung disease. Siberian Medical Journal. 2008; 6: 40–43 [In Russian].
13. Айсанов З.Р., Чучалин А.Г., Калманова Е.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистая коморбидность. Кардиология. 2019; 59(85): 24–36.
Aisanov Z.R., Chuchalin A.G., Kalmanova E.N. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular comorbidity. Kardiologiya. 2019; 59(85): 24–36. <https://doi.org/10.18087/cardio.2572> [In Russian].
14. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). European Heart Journal. 2018; 39: 3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.