

УДК 616.379-008.64; 616.12-008.331.1 (575.2) (04)

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ СОЧЕТАНИИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

Ж.И. Кан – научн. сотрудник

To investigate heart rate variability (HRV) 26 normotensive patients with diabetes mellitus (DM) type 2, 33 patients with essential arterial hypertension (AH) and normal toleration to glucose, 35 patients with combination of DM and AH, and 26 age – and sex-matched healthy controls underwent Holter monitoring ECG with Memo Port 2000/4000 recorder (Marquette HELLIGE medical system, Germany). Our study has shown that only diabetics with concomitant hypertension had significantly smaller parameters in both time and frequency domain analysis. The LF/HF spectra ratio was not different. Key words: type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension, heart rate variability.

Снижение вариабельности сердечного ритма (ВСР) является хорошо документированным фактором риска внезапной смерти у больных сахарным диабетом (СД) [1]. Однако, несмотря на развитие при сахарном диабете вегетативного дисбаланса, сведения о вариабельности сердечного ритма при нем остаются весьма неоднородными: оказался недостаточно изученным характер изменения ВСР при сочетании СД с артериальной гипертензией (АГ). В то же время известно, что присоединение СД к артериальной гипертензии значительно ускоряет развитие сердечно-сосудистых проявлений, влекущее за собой пятикратное увеличение смертности от сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с больными сахарным диабетом и нормальным артериальным давлением [2]. Отсюда становится понятной необходимость изучения вариабельности ритма у больных как изолированным сахарным диабетом, так и ассоциированным с артериальной гипертензией.

Целью исследования явилась оценка вариабельности ритма у больных диабетом с сосуществующей гипертонической болезнью (ГБ) и с нормальным давлением.

Материалы и методы. Обследован 61 больной диабетом 2-го типа в возрасте 33–63 (в среднем $49,3 \pm 8,3$) лет. Они были распределены на две группы: I – 26 больных (16 мужчин и 10 женщин) с нормальным артериальным давлением; II – 35 пациентов (24 мужчин и 11 женщин), с диабетом и гипертонической болезнью. В каче-

стве групп сравнения обследованы 33 больных гипертонической болезнью с нормальной толерантностью к глюкозе и 10 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу.

У обследуемых проводили измерение длины и массы тела, окружности талии и бедер, оценку отношения последних и индекса массы тела, проверяли лабораторные показатели: уровень глюкозы натощак и гликемический профиль, по показаниям – нагрузочный тест с глюкозой, концентрации холестерина, фракций липопротеидов, креатинина в сыворотке крови. Диагноз сахарный диабет устанавливали согласно рекомендациям Международного комитета экспертов при Американской диабетической ассоциации (1998 г.) и комитета экспертов ВОЗ (1999 г.) [3]. Диагноз же гипертонической болезни основывался на клинико-функциональных критериях, предложенным Объединенным национальным комитетом по предупреждению, распознаванию, оценке и лечению повышенного артериального давления (2003 г.).

Если обследуемый пользовался антигипертензивными лекарствами, то не менее чем за 10 дней до начала реализации исследования, они отменялись. Наличие коронарной болезни сердца исключали на основании результатов клинической оценки и данных электрокардиографии, полученных в покое и при нагрузочном велоэргометрическом тесте. У обследованных нами пациентов не были отмечены другие сопутствующие заболевания, могущие сказываться на состоянии сердечно-сосудистой системы (врожденные и

приобретенные пороки сердца, миокардиты, кардиомиопатии, заболевания щитовидной железы, хроническая сердечная, дыхательная, почечная и печеночная недостаточности).

Вариабельность сердечного ритма проверяли с помощью холтеровского ЭКГ-мониторирования – аппаратом Memo Port 2000/4000 фирмы “marquette HELLIGE medical system” (Германия). Запись ЭКГ в соответствии с рекомендациями Рабочей группы Европейского общества кардиологов и Северо-Американского общества электрофизиологии и электрофизиологии (1996) производили в течение 24 часов с использованием трех каналов. Обработку ЭКГ данных осуществляли автоматически, используя компьютерную систему той же фирмы, с пакетом программ “Memo Port 2000/4000”. Проверяли такие временные показатели: стандартное отклонение R–R-интервалов от среднего их арифметического значения (SDNN, мс), от усредненных за 5-минутный период (SDANNi, мс), корень квадратный из среднего значения суммы квадратов разностей между соседними R-R-интервалами (RMSSD, мс), доля (%) последовательных интервалов R–R, различие между которыми превышает 50 мс (pNN50, %). Спектральный анализ вариабельности сердечного

ритма осуществляли посредством Fourier трансформации, причем выясняли мощность в диапазоне ультранизкочастотного компонента VLF (0,003–0,040 Гц), низких частот LF (0,040–0,150 Гц) и высоких частот HF (0,150–0,400 Гц), рассчитывали соотношение мощностей низких и высоких частот (LF/HF).

Статистическую обработку выполняли с помощью программы фирмы “Microsoft”-Excel, v.7.0, достоверность различий между сравниваемыми средними величинами вычисляли по показателю t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони для нивелирования эффекта множественных сравнений.

Результаты. Группы обследованных больных (табл. 1) были сопоставимы по возрасту и полу, индексу массы тела, уровню липидов в крови. Больные диабетом с нормальным АД и с сопутствующей ГБ не отличались друг от друга по длительности заболевания (3,89±0,89 и 4,18±0,85 лет, соответственно) и степени компенсации углеводного обмена. По уровню АД больные, страдающие самостоятельной ГБ и в сочетании с СД, соответствовали I–II степени АГ. Показатели ВСР у обследуемых отражены в табл. 2.

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных

Показатель	Группа больных		
	I. СД, n=26	II. СД и АГ, n=35	P ₁₋₂
Возраст, лет	46,81±1,84	51,77±1,23	нд
ИМТ, кг/м ²	29,9±1,27	29,79±0,79	нд
ОТ/ОБ	0,91±0,02	0,92±0,01	нд
ХС общий, ммоль/л	4,83±0,22	5,51±0,39	нд
ТГ, ммоль/л	2,6	3,11±0,64	нд
ЛПВП, ммоль/л	0,96±0,05	1,09±0,17	нд
ЛПНП, ммоль/л	2,68±0,21	2,85±0,23	нд
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	6,19±0,56	6,78±0,32	нд
Постпрандиальная глюкоза, ммоль/л	11,39±0,59	11,29±0,58	нд
Креатинин, ммоль/л	69,92±2,53	74,37±2,45	нд
МАУ, мг/дл	21,33±6,8	28,33±5,81	нд
САД, мм. рт. ст.	118,5±1,59	143,6±2,61	0,001
ДАД, мм. рт. ст.	77,07±0,84	92,23±1,46	0,001
Длительность СД, лет	3,89±0,89	4,18±0,85	нд
Длительность ГБ, лет		7,6±1,4	

* P – достоверность различий между сравниваемыми группами; нд – различия недостоверны; ИМТ – индекс массы тела; ХС – холестерин, ТГ – триглицериды; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; МАУ – микроальбуминурия; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД.

Таблица 2

Сравнительные показатели временного и спектрального анализов
вариабельности ритма сердца у обследованных

Показатель	Группа больных			
	КГ, n = 10	I. СД, n=26	II. СД+ГБ, n=35	III. ГБ, n=33
SDNN, мс	162,3±4,4	156,1±13,8	109,7±5,0*†‡	140,6±4,5*
SDANNi, мс	146,6±6,5	115,5±11,8	90,49±4,77**	123,3±4,3
г-MSSD, мс	41,1±3,6	47,1±2,06	22,17±1,54*†‡	36,3±2,4†
pNN50, %	14,6±2,0	13,6±2,7	4,52±0,79*†‡	8,99±1,1*
VLF, мс ²	2961,4±223,7	2949,7±379,6	1808,2±151,8*†‡	2577,4±167,5
LF, мс ²	1076,6±118,4	1061,8±206,2	405,6±45,8*†‡	970,4±90,2
HF, мс ²	454,0±62,8	441,8±50,0	219,5±31,7*†‡	336,0±28,9
LF/HF	2,72±0,04	2,44±0,22	2,67±0,2	3,5±0,3*†

* – достоверные различия по сравнению со здоровыми лицами; † – по сравнению с группой больных СД; ‡ – по сравнению с группой больных ГБ; SDNN (мс) – стандартное отклонение для всех R–R-интервалов от среднего их арифметического значения; SDANNi (м) – стандартное отклонение от усредненных за 5-минутный период значений интервалов R–R; RMSSD (мс) – корень квадратный из среднего значения суммы квадратов разностей между соседними R–R-интервалами; pNN50 (%) – доля последовательных интервалов R–R, различие между которыми превышает 50 мс; VLF (ультранизкочастотный компонент) – мощность в диапазоне очень низких частот – 0,003–0,040 Гц; LF (низкочастотный компонент) – мощность в диапазоне низких частот – 0,040–0,150 Гц; HF (высокочастотный компонент) – мощность в диапазоне высоких частот – 0,150–0,400 Гц; LF/HF – соотношение мощностей низких и высоких частот.

Представленные данные не подтвердили наличие значимых различий в изменении вариабельности ритма сердца между контрольной группой и лицами с СД без сопутствующей ГБ, что указывает на отсутствие дисфункции кардиального контроля со стороны автономной нервной системы.

У группы больных диабетом с сопутствующей ГБ обнаружено снижение значений временных параметров вариабельности сердечного ритма (SDNN, SDANNi, гMSSD и pNN50). Спектральные характеристики ВСР у анализируемой группы больных также характеризовались снижением мощности всех частотных диапазонов на фоне относительной стабильности отношения LF/HF. Таким образом, сочетанная форма заболевания характеризовалась снижением тонуса как симпатического (при оценке SDANNi, VLF, LF), так и парасимпатического отдела вегетативной нервной системы сердца (по показателям RMSSD, pNN50 и HF), причем выраженность данных изменений оказалась также более значимой и в отношении у больных ГБ с нормальной толерантностью к глюкозе.

Обсуждение. Большинство исследователей считают, что при сахарном диабете парасимпатический и симпатический отделы вегетативной системы сердца вовлекаются в патологический процесс одновременно. Так, у больных диабетом Motiyama и соавт. (2002) выявили достоверно меньшую активность как симпатической, так и

парасимпатической нервной системы. Естественно, поэтому индекс симпатовагального баланса LF/HF у указанной группы больных не отличался от такового у практически здоровых лиц [4]. В исследованиях других авторов [5–7] получены сходные данные.

Считают, что уменьшение активности симпатической нервной системы предшествует нарушению парасимпатического контроля при СД [8, 9]. Первоначальность развития симпатической “денервации” сердца у больных подтверждено целым рядом работ [6, 10–13] при помощи фотонной эмиссионной компьютерной томографии, позволяющей сцинтиграфически количественно оценить состояние симпатической регуляции сердечной деятельности с применением ¹²³I – метайодбензилгуанидина и ¹¹C – гидроксизэфедрина.

В нашем исследовании показатели вариабельности сердечного ритма у больных диабетом с нормальным давлением приближались по своим значениям к аналогичным параметрам, найденным у здоровых лиц, свидетельствуя об отсутствии дисфункции автономного кардиального контроля. Различия между результатами, представленными в литературе и нашими данными, указывающими на отсутствие патологических сдвигов вариабельности сердечного ритма у наблюдаемых пациентов, могут объясняться, очевидно, относительно небольшим стажем болезни (средняя длительность составила 3,86±0,89 лет). При этом более чем у трети (34,6%) больных

этой группы диагноз диабета установлен впервые. В исследованиях же [4, 6, 7, 9–12], выявивших нарушение автономной регуляции ритма сердца у больных диабетом длительность болезни была намного большей, составив 10–14 лет.

При изучении суточной variability ритма сердца у больных с сочетанием диабета и гипертонической болезни некоторые авторы [13, 14] выявили более выраженные сдвиги со стороны вегетативной регуляции сердца, проявляющиеся нарушением функции как парасимпатического, так и симпатического ее отделов. Нами обнаружено, что при таком сочетании наблюдаются выраженные функциональные нарушения со стороны автономной нервной системы.

Подобные отклонения, проявляющиеся снижением variability сердечного ритма, согласно [1, 14, 16], свидетельствуют об ограничении адаптивных резервов сердечного ритма и клинически ассоциируется с плохим прогнозом в отношении сердечно-сосудистой смертности.

На основании отмеченного выше установлено, что при сочетании диабета и гипертонической болезни в значительной степени уменьшается симпатический и парасимпатический контроль функции синусового узла, что ограничивает адаптивные возможности сердца.

Литература

1. Ewing G., Nelson J. et al. Heart rate changes in diabetes mellitus // *Brit. Heart J.* – 1984. – Vol. 52. – P. 396–402.
2. Kannel W.B., Hjortland M., Castelli W.P. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study // *Am. J. Cardiol.* – 1974. – V. 34. – P. 29–34.
3. The Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe) [The DECODE Study Group. European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and mortality: comparison off WHO and ADA diagnostic criteria // *Lancet.* – 1999. – V. 354. – P. 617–621.
4. Motiyami Y., Suzuki Y., Ontomo M. et al. Cardiac autonomic nervous dysfunction in diabetic patients with a mitochondrial DNA mutation // *Diabetes Care.* – 2002. – V. 25. – P. 2308–2313.
5. Aso Y., Inukai T., Fujiwara Y. et al. Power Spectral analysis of heart rate variation in diabetic patients with neuropathic foot ulceration. *Diabetes Care.* – 1998. – №21. – P. 1173–1177.
6. Pagani M., Malfatto G., Pierini S. et al. Spectral analysis of heart rate variability in the assessment of autonomic diabetic neuropathy // *J Auton Nerv Syst.* – 1988. – №23. – P. 143–153.
7. Yamamoto M., Yamasaki Y., Kodama M. et al. Impaired diurnal cardiac autonomic function in subjects with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* – 1999. – V. 2. – P. 2072–2077.
8. Fujimoto Y., Fukuki M., Hoshio A. et al. Decreased heart rate Variability in patient with diabetes mellitus and ischemic heart disease // *Jpn Circ J.* – 1996. – V. 60. – P. 925–932.
9. Hoffman R.P., Sinkey C.A., Kienzle M.G. et al. Muscle sympathetic nerve activity is reduced in IDDM befor overt autonomic neuropathy // *Diabetes.* – 1993. – V. 42. – P. 375–380.
10. Hartmann F., Ziegler S., Nekolla S. et al. Regional patterns of myocardial sympathetic denervation in dilated cardiomyopathy: an analysis using carbon-11 hydroxyephedrine and positron emission tomography // *Heart.* – 1999. – V. 81. – P. 262–270.
11. Mantysaari M., Kuikka J., Mustonen J. et al. Non-invasive detection of cardiac sympathetic nervous dysfunction in diabetic patients using [123I]metaiodobenzylguanidine // *Diabetes.* – 1992. – V. 41. – P. 1069–1075.
12. Schnell O., Muhr D., Weiss M. et al. Reduced myocardial 123I-metaiodobenzylguanidine uptake in newly diagnosed IDDM patients // *Diabetes.* – 1996. – V. 45. – P. 801–805.
13. Yokoyama I., Ohtake T., Momomura S. et al. 123I-MIBG myocardial scintigraphy in diabetic patients: relationship to autonomic neuropathy // *Nucl Med Commun.* – 1996. – V. 17. – P. 621–632.
14. Liao D., Sloan R.P., Cascio W.E. et al. Multiple metabolic syndrome is associated with lower heart rate variability. The Atherosclerosis Risk in Communities Study // *Diabetes Care.* – 1998. – V. 21(12). – P. 2116–2122.
15. Takahashi N., Nakagawa M., Saikawa T., et al. Effect of essential hypertension on cardiac autonomic function in type 2 diabetic patients // *J Am Coll Cardiol.* – 2001. – V. 38(1). – P. 232–237.
16. Gerritsen J., Dekker J.M., TenVoorde B.J., Kostense P.J. et al. Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease: the Hoorn Study // *Diabetes Care.* – 2001. – V. 24(10). – P. 1793–1798.