

Дисфункция вегетативной нервной системы у больных с метаболическим синдромом: исследование variability сердечного ритма

Д.А. Аничков, Н.А. Шостак, Л.А. Котлярова, Д.С. Иванов

Российский государственный медицинский университет. Москва, Россия

Autonomous dysfunction in patients with metabolic syndrome: heart rate variability study

D.A. Anichkov, N.A. Shostak, L.A. Kotlyarova, D.S. Ivanov

Russian State Medical University. Moscow, Russia

Цель. Оценить вегетативную модуляцию сердечного ритма у больных с метаболическим синдромом (МС) и клинически здоровых лиц, используя анализ variability сердечного ритма (ВСР).

Материал и методы. Обследованы 23 больных с МС и 22 здоровых лица, которые составили контрольную группу. Всем больным проведено суточное мониторирование электрокардиограммы (СМ ЭКГ) по Холтеру с оценкой показателей временного анализа ВСР.

Результаты. Обнаружено, что все показатели ВСР существенно ниже у больных с МС, чем у здоровых лиц ($p < 0,001$). Однако, при включении в анализ среднесуточной частоты сердечных сокращений (ЧСС) и возраста, различия для изучаемых показателей ВСР приобрели пограничный уровень значимости. Сходные данные были получены при анализе средненежных показателей ВСР; различия для средненежных показателей после учета ЧСС и возраста отсутствовали.

Заключение. У больных с МС наблюдается дисфункция вегетативной нервной системы, заключающаяся в относительной гиперсимпатикотонии. Коррекция нарушений возможна с помощью агониста имидазолиновых рецепторов.

Ключевые слова: метаболический синдром, вегетативная нервная система, variability сердечного ритма, агонисты имидазолиновых рецепторов.

Aim. To assess autonomous regulation of heart rhythm in metabolic syndrome (MS) patients and clinically healthy individuals, using heart rate variability (HRV) analysis.

Material and methods. The main group included 23 MS patients, the control group – 22 healthy individuals. All participants underwent 24-hour Holter ECG monitoring, with temporal HRV analysis.

Results. In MS patients, all HRV parameters were significantly lower than in healthy individuals ($p < 0.001$). Nevertheless, after including mean 24-hour HR into analysis, the difference between examined HRV parameters became only borderline significant. Similar data was obtained for mean daytime HRV parameters; no difference for mean nighttime HRV parameters was detected after adjustment for HR and age.

Conclusion. MS patients demonstrated autonomous dysfunction, manifested as relative sympathetic hypertonus. Autonomous regulation correction can be performed with imidazoline receptor agonists.

Key words: Metabolic syndrome, autonomous nervous system, heart rate variability, imidazoline receptor agonists.

Введение

Вегетативная (автономная) нервная система (ВНС) играет важную роль в функционировании сердечно-сосудистой системы [1]. Хроническая гиперактивность симпатического звена и/или снижение активности парасимпатического отдела ВНС увеличивают риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [2,3]. Высокая частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое и низкая вариабельность сердечного ритма (ВСР) — доступные маркеры вегетативного дисбаланса [1,4], ассоциируются с повышением риска ишемической болезни сердца и сердечно-сосудистой летальности [5,6,7].

Гиперсимпатикотония имеет большое значение в патогенезе инсулинорезистентности и метаболического синдрома (МС) [8]. У больных с МС по данным микронеурографии периферических нервов наблюдается повышенная симпатическая импульсация [9]. В нескольких исследованиях продемонстрировано снижение ВСР у больных с МС по сравнению с лицами из контрольных групп [10–12]. Однако в указанных работах ВСР оценивали в течение короткого периода времени (от 5 до 45 минут) в контролируемых условиях. Анализ ВСР в течение суток в условиях естественной активности больного позволяет оценить циркадианный ритм функционирования ВНС [13]. Была исследована вегетативная модуляция сердечного ритма у больных с МС и клинически здоровых лиц с помощью временного анализа ВСР по данным суточного мониторирования электрокардиограммы (СМ ЭКГ) по Холтеру.

Материал и методы

Исследованы 23 пациента с МС в возрасте 32–71 год. Критериями включения служили: мужской и женский пол; возраст 18–75 лет; наличие не менее 3 из 5 признаков МС согласно Национальной образовательной программе по холестерину 2004г [14]; достаточная готовность к сотрудничеству. Пациенты исключались из исследования, если присутствовали следующие признаки: сердечно-сосудистые события или коронарная реваскуляризация в анамнезе; вторичная артериальная гипертензия (АГ); неконтролируемый (или инсулинозависимый) сахарный диабет (СД); симптомы хронической сердечной недостаточности; периферическая нейропатия любой этиологии. В контрольную группу были включены клинически здоровые лица (n=22) в возрасте 32–71 год. Пациенты с МС и здоровые лица были обследованы в амбулаторных условиях.

Все субъекты исследования подвергались тщательному клиническому обследованию, включая сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование с антропометри-

ческими измерениями, измерение артериального давления (АД) и ЧСС, определение липидного профиля сыворотки крови: общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) и глюкозы крови натощак. Регистрировали ЭКГ покоя для исключения выраженных нарушений ритма и проводимости; проводили эхокардиографическое исследование для исключения бессимптомной систолической дисфункции левого желудочка.

Исследование проведено в соответствии с требованиями Хельсинской декларации. Информированное согласие было получено для всех участников исследования.

СМ ЭКГ по Холтеру выполняли с помощью двухканального регистратора (MT-100, Schiller AG, Швейцария). Во время исследования рекомендовали соблюдать обычный режим и вести дневник. Анализ ВСР выполнен с помощью программы MT-100 (Schiller AG, Швейцария); после автоматического анализа была произведена визуальная коррективная R-R интервалов. В соответствии с современными рекомендациями [13,15] оценивали следующие временные параметры ВСР: SDNN (мс) — стандартное отклонение всех нормальных R-R интервалов (NN); SDANN (мс) — стандартное отклонение средних NN интервалов, вычисленных за 5-минутные промежутки времени; SDNN index (мс) — среднее значение 5-минутных стандартных отклонений NN интервалов, вычисленных за 24 часа; rMSSD (мс) — квадратный корень из суммы разностей последовательного ряда NN интервалов. Среди оцениваемых параметров: SDNN отражает общую ВСР; SDANN и SDNN index — вклад низкочастотных компонентов вариабельности; rMSSD — высокочастотные компоненты вариабельности [Bigger GT, 2005]. Параметры ВСР и средняя ЧСС оценивали за сутки, дневной и ночной периоды исследования. Время ночного сна устанавливали в диапазоне от 23 до 7 часов и проводили коррекцию в соответствии с дневником пациента.

При статистической обработке результатов использовали пакет программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc., США). Данные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения. Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для сравнения нормально распределенных признаков применяли непарный критерий Стьюдента, при распределении хотя бы одного признака, отличающемся от нормального — U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения качественных признаков использовали критерий χ^2 . Анализ зависимостей изучали с помощью линейного регрессионного анализа с вычислением коэффициента корреляции Пирсона. Для сравнения параметров ВСР между группами с учетом средней ЧСС и возраста применяли метод анализа ковариат (analysis of covariance, ANCOVA). Значения rMSSD были логарифмированы перед проведением ANCOVA. Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика обследованных больных и контрольных лиц представлена в таблице 1. Статистически значимые различия по полу, возрасту и числу курящих отсутствовали. В то же время наблюдались ожидаемые различия по

Таблица 1

Характеристика обследованных больных с МС и контрольных лиц

Показатель	Контрольные лица (n=22)	Больные с МС (n=23)	p
Возраст, годы	48 ± 11	52 ± 10	0,110
Пол (мужчины/женщины)	4/18	8/15	0,208
Число курящих	5	8	0,373
Индекс массы тела, кг/м ²	26 ± 11	33 ± 6	<0,001
Окружность талии, см	81 ± 7	106 ± 11	<0,001
Систолическое АД, мм рт.ст.	123 ± 12	163 ± 18	<0,001
Диастолическое АД, мм рт.ст.	78 ± 7	106 ± 11	<0,001
ЧСС, уд./мин	74 ± 7	82 ± 10	0,012
ОХС, ммоль/л	4,40 ± 1,01	5,15 ± 1,78	0,091
ТГ, ммоль/л	1,04 ± 0,93	1,76 ± 1,05	0,019
ХС ЛВП, ммоль/л	1,80 ± 0,20	1,03 ± 0,40	<0,001
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,40 ± 1,09	6,05 ± 1,30	<0,001

всем признакам, характерным для МС, а также по ЧСС.

При сравнении среднесуточных показателей ВСР в группах больных с МС и контрольных лиц были получены статистически значимые различия по всем исследуемым параметрам (таблица 2). Однако, при последовательном включении в анализ среднесуточной ЧСС и возраста как ковариат различия для SDNN, SDANN и SDNN index приобрели пограничный уровень значимости, а для rMSSD – нивелировались.

Сравнение средних значений параметров ВСР за дневной и ночной периоды отражено в таблице 3. При введении в анализ среднесуточной или средненочной ЧСС и возраста статистически значимые различия сохраняются только для средних значений SDNN и SDANN в дневной период. Среднедневной показатель SDNN index после введения ковариат приобрел пограничный уровень значи-

мости, различия по остальным показателям нивелировались.

Обращает на себя внимание сглаживание различий между дневными и ночными показателями ВСР, наблюдающееся у больных с МС по сравнению с контрольными лицами (рисунок 1).

Так как при сравнении параметров ВСР между группами не учитывался пол из-за малого количества мужчин в каждой группе, был проведен анализ зависимости показателей ВСР от пола среди всех субъектов исследования (n=45, 12 мужчин, 33 женщины) с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. В результате выявлены ожидаемые различия по среднесуточной ЧСС (p=0,003) и среднедневной ЧСС (p=0,001). Другие отличия не обнаружены.

При анализе зависимости параметров ВСР от компонентов МС обнаружены уме-

Таблица 2

Среднесуточные показатели ВСР в группах обследованных

Показатель, мс	Контрольные лица (n=22)	Больные МС (n=23)	p _I	p _{II}	p _{III}
SDNN	124 ± 26	93 ± 21	<0,001	0,008	0,061
SDANN	105 ± 23	79 ± 20	<0,001	0,011	0,060
SDNN index	58 ± 14	43 ± 10	<0,001	0,005	0,058
rMSSD	39 ± 15	27 ± 13	0,005	0,127	0,358

Примечание: p_I – непарный критерий Стьюдента; p_{II} – ANCOVA, ковариата – средняя ЧСС; p_{III} – ANCOVA, ковариаты – средняя ЧСС и возраст.

Таблица 3

Средние показатели ВСП в дневной и ночной периоды в группах обследованных

Показатель, мс	Контрольные лица (n=22)	Больные МС (n=23)	p _I	p _{II}	p _{III}
<i>Дневной период</i>					
SDNN	128 ± 27	92 ± 24	<0,001	0,004	0,033
SDANN	113 ± 26	81 ± 25	<0,001	0,006	0,035
SDNN index	58 ± 16	40 ± 10	<0,001	0,003	0,053
rMSSD	35 ± 15	23 ± 14	0,009	0,121	0,405
<i>Ночной период</i>					
SDNN	113 ± 37	93 ± 23	0,043	0,140	0,336
SDANN	82 ± 36	74 ± 19	0,383	0,358	0,579
SDNN index	65 ± 19	48 ± 14	0,002	0,087	0,288
rMSSD	48 ± 18	33 ± 17	0,007	0,309	0,533

Примечание: p_I – непарный критерий Стьюдента; p_{II} – ANCOVA, ковариата – средняя ЧСС; p_{III} – ANCOVA, ковариаты – средняя ЧСС и возраст.

ренные корреляции между содержанием ТГ и среднесуточным и среднедневным показателями SDNN index ($r=-0,49$; $p=0,023$ и $r=-0,51$; $p=0,015$ соответственно). Другие зависимости отсутствовали.

Обсуждение

МС характеризуется дисфункцией ВНС [10-12]. Нарушение баланса между симпатическими и парасимпатическими влияниями увеличивает риск ССО [1]; независимое прогностическое значение имеют ЧСС и ВСП [6,7]. Изучены параметры ВСП в течение суток с помощью СМ ЭКГ по Холтеру. Для оценки функционирования симпатического и парасимпатического отделов ВНС применили 4 временных параметра ВСП – SDNN, SDANN,

SDNN index, rMSSD, тесно коррелирующих с параметрами спектрального анализа: полный спектр частот (Total), сверхнизкие частоты (ULF), очень низкие частоты (VLF) и высокие частоты (HF), соответственно [13]. Снижение SDNN, SDANN и SDNN index свидетельствует об относительном преобладании симпатической активации, в то время снижение rMSSD отражает ослабление вагусных влияний.

При сравнении параметров ВСП у больных с МС и здоровых лиц выявлены четкие и значимые различия. Однако важными детерминантами ВСП являются ЧСС и возраст [16,17], поэтому эти факторы учитывались при дальнейшем статистическом анализе. В результате, различия для параметров, отражающих симпатические влияния, остались значимыми на пограничном

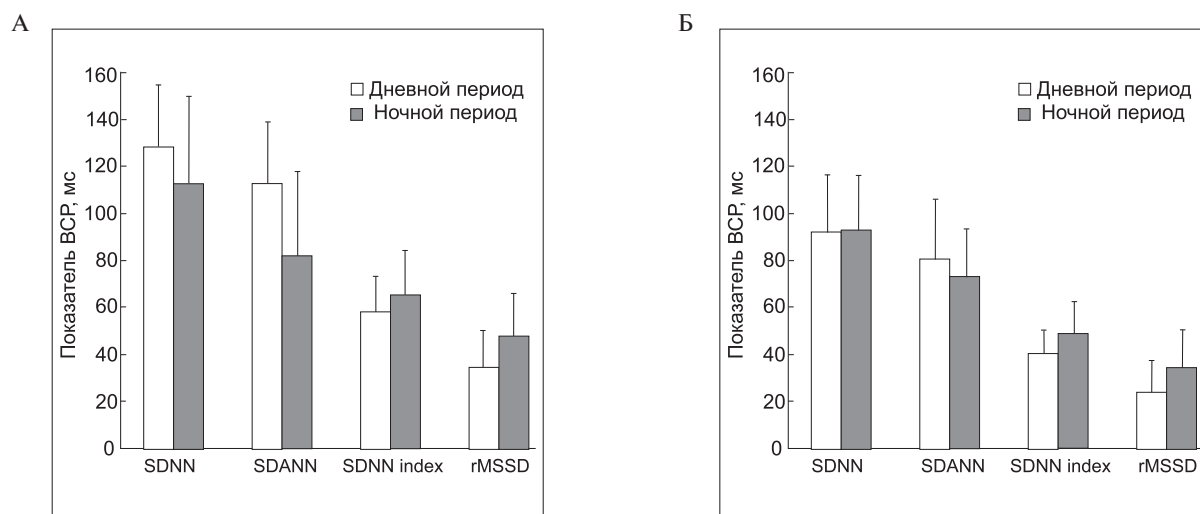


Рис. 1 Различия показателей ВСП в дневной и ночной периоды у контрольных лиц (А) и у больных с МС (Б).

уровне, а для параметра парасимпатической модуляции — полностью нивелировались. Полученные результаты согласуются с предшествующими работами, продемонстрировавшими преобладание гиперсимпатикотонии при МС [9].

Одной из детерминант параметров ВСР является показатель «ночь-день», то есть разность средних значений NN интервалов за ночь и средних значений NN интервалов за день [13]. В связи с этим были проанализированы параметры ВСР отдельно за дневной и ночной периоды с учетом средней ЧСС и возраста. Как оказалось, существуют различия только для двух параметров ВСР в дневной период, отражающих относительное преобладание симпатической активности — SDNN и SDANN. Полученные данные можно объяснить циркадианным ритмом функционирования ВНС [18]: днем преобладают симпатические стимулы, акцентированные у больных с МС, а ночью — вагусные влияния, которые у обследованных пациентов нарушены в меньшей степени. Следует отметить, что у пациентов с МС наблюдается сглаживание разницы между дневными и ночными показателями ВСР (особенно SDNN и SDANN) по сравнению со здоровыми лицами. Подобные нарушения циркадианного ритма ВНС характерны для пациентов с СД [19], с ними связывают высокую частоту ССО у больных СД [20]. Возможно, циркадианные нарушения имеют сходное значение у больных с МС, при котором также наблюдается высокий риск сердечно-сосудистых событий [21].

Практическим приложением результатов, полученных в исследовании, является необходимость ранней диагностики вегетативного дисбаланса у пациентов с МС. При невозможности оценки ВСР, простым клиническим маркером активации дисфункции ВНС может быть увеличение ЧСС [22], что наблюдалось у обследуемых. Снижение одного из показателей ВСР (SDNN index) ассоцииро-

валось с высоким уровнем ТГ. Учитывая продемонстрированное недавно неблагоприятное прогностическое значение SDNN index у женщин с ИБС [23], выявленная взаимосвязь имеет клиническое значение. Таким образом, у пациентов с МС высокая ЧСС и гипертриглицеридемия могут служить маркерами дисфункции ВНС.

В связи с вышеизложенным, коррекция вегетативного дисбаланса у больных с МС представляется одной из важнейших целей терапии; логично назначение препаратов, снижающих гиперсимпатикотонию [24]. Такими препаратами являются β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), а также новый класс антигипертензивных препаратов — агонисты I_1 имидазолиновых рецепторов. Первый представитель этого класса препаратов, рилменидин (Альбарел[®], Эгис АО, Венгрия), уменьшает симпатическую активность (norepinephrine spillover) на 35% у больных АГ [25]. Рилменидин снижает среднесуточную ЧСС у больных с МС и в большей степени, чем ИАПФ лизиноприл, снижает ночное АД; эти изменения также являются следствием симпатического эффекта препарата [26]. Для оценки влияния рилменидина на функцию ВНС у больных с МС необходимы проспективные, рандомизированные исследования.

Заключение

У больных с МС наблюдается дисфункция ВНС, выражающаяся в относительном преобладании симпатической активности; нарушен циркадианный ритм функционирования симпатического звена ВНС. Клиническими маркерами вегетативного дисбаланса могут быть высокая ЧСС и гипертриглицеридемия. Коррекция указанных нарушений возможна с помощью агониста имидазолиновых рецепторов — рилменидина.

Литература

1. Curtis BM, O'Keefe JH Jr. Autonomic tone as a cardiovascular risk factor: the dangers of chronic fight or flight. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 45-54.
2. Esler M. Sympathetic nervous system: contribution to human hypertension and related cardiovascular diseases. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26(Suppl 2): S24-8.
3. Goldstein DS, Robertson D, Esler M, et al. Dysautonomias: clinical disorders of the autonomic nervous system. *Ann Intern Med* 2002; 137: 753-63.
4. Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly* 2004; 134: 514-22.
5. Benetos A, Rudnichi A, Thomas F, et al. Influence of heart rate on mortality in a French population: role of age, gender and blood pressure. *Hypertension* 1999; 33: 44-52.
6. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005; 26: 967-74.

7. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ Jr, et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1996; 94: 2850-5.
8. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities: the role of insulin resistance and the sympatho-adrenal system. *N Engl J Med* 1996; 334: 374-81.
9. Huggett RJ, Burns J, Mackintosh AF, Mary DA. Sympathetic neural activation in nondiabetic metabolic syndrome and its further augmentation by hypertension. *Hypertension* 2004; 44: 847-52.
10. Liao D, Sloan RP, Cascio WE, et al. Multiple metabolic syndrome is associated with lower heart rate variability. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 2116-22.
11. Pikkujamsa SM, Huikuri HV, Airaksinen KE, et al. Heart rate variability and baroreflex sensitivity in hypertensive subjects with and without metabolic features of insulin resistance syndrome. *Am J Hypertens* 1998; 11(5): 523-31.
12. Laitinen T, Vauhkonen I, Niskanen L, et al. Power spectral analysis of heart rate variability during hyperinsulinemia in nondiabetic offspring of type 2 diabetic patients. *Diabetes* 1999; 48: 1295-9.
13. Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT Jr. Heart rate variability: measurement and clinical utility. *Ann Noninvas Electrocard* 2005; 10: 88-101.
14. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, et al. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109: 433-8.
15. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J* 1996; 17: 354-81.
16. Umetani K, Singer DH, McCraty R, Atkinson M. Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades. *JACC* 1998; 31: 593-601.
17. Antelmi I, de Paula RS, Shinzato AR, et al. Influence of age, gender, body mass index, and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease. *Am J Cardiol* 2004; 93: 381-5.
18. Hilton MF, Umali MU, Czeisler CA, et al. Endogenous circadian control of the human autonomic nervous system. *Comput Cardiol* 2000; 27: 197-200.
19. Bernardi L, Ricordi L, Lazzari P, et al. Impaired circadian modulation of sympathovagal activity in diabetes. A possible explanation for altered temporal onset of cardiovascular disease. *Circulation* 1992; 86: 1443-52.
20. Aronson D. Impaired modulation of circadian rhythms in patients with diabetes mellitus: a risk factor for cardiac thrombotic events? *Chronobiol Int* 2001; 18: 109-21.
21. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709-16.
22. Palatini P, Julius S. Elevated heart rate: a major risk factor for cardiovascular disease. *Clin Exp Hypertens* 2004; 26: 637-44.
23. Janszky I, Ericson M, Mittleman MA, et al. Heart rate variability in long-term risk assessment in middle-aged women with coronary heart disease: The Stockholm Female Coronary Risk Study. *J Intern Med* 2004; 255: 13-21.
24. Esler M, Rumantir M, Wiesner G, et al. Sympathetic nervous system and insulin resistance: from obesity to diabetes. *Am J Hypertens* 2001; 14(11 Pt 2): 304S-9.
25. Esler M, Lux A, Jennings G, et al. Rilmenidine sympatholytic activity preserves mental stress, orthostatic sympathetic responses and adrenaline secretion. *J Hypertens* 2004; 22: 1529-34.
26. Anichkov DA, Shostak NA, Schastnaya OV. Comparison of rilmenidine and lisinopril on ambulatory blood pressure and plasma lipid and glucose levels in hypertensive women with metabolic syndrome. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 113-9.

Поступила 15/06-2005