

УДК 616.12-008.318:612.015.32]:615.357-06:616.12-008.46-036.12

## ПАРАМЕТРЫ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ЛИЦ С ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

Пиллюк Т.М.<sup>1</sup>, Пристром А.М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр», Гродно, Беларусь

<sup>2</sup>ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

**Цель.** Изучить временные значения вариабельности сердечного ритма (ВСР) и оценить их взаимосвязь с параметрами углеводного обмена (УО) у пациентов с инсулинорезистентностью (ИР) и хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ).

**Материал и методы.** В исследование было отобрано 108 пациентов. Половой состав участников представлен 63 женщинами (58,3 %) и 45 мужчинами (41,7 %), средний возраст составил  $65,9 \pm 6,1$  лет. Сформированы четыре группы пациентов (две исследуемые группы (ИГ) и две группы сравнения (ГС)). ИГ1 ( $n = 49$ ) представлена лицами с ХСНсФВ и ИР, ИГ2 ( $n = 26$ ) – ХСНсФВ без МС. ГС включали пациентов, имеющих ИР, но без признаков сердечной недостаточности (ГС1,  $n = 16$ ), а также практически здоровых лиц (ГС2,  $n = 17$ ). Комплекс обследований предусматривал сбор анамнеза, физикальное и общеклиническое лабораторное исследование, холтеровское мониторирование электрокардиограммы.

**Результаты.** Временные параметры ВСР у пациентов с ИР и ХСНсФВ отличаются достоверным снижением параметров, отражающих суточные значения общего вегетативного тонуса (SDNN ( $p < 0,001$ ), SDNNi ( $p < 0,01$ )), активность симпатического звена (SDANN),  $p < 0,001$ .

**Заключение.** ВСР временной области у пациентов с ИР и ХСНсФВ характеризуется снижением по ряду показателей. Нарушения УО, развивающиеся при ИР, оказывают отрицательное влияние на показатели ВСР у указанной категории лиц.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; инсулинорезистентность; вариабельность сердечного ритма; углеводный обмен.

### Введение

Проблема хронической сердечной недостаточности не теряет актуальности в современной кардиологии. Около половины всех случаев ХСН приходится на лиц, имеющих сохраненную фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ  $\geq 50$  %) [1; 2]. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса – сложный и гетерогенный клинический синдром. Большинство пациентов с ХСНсФВ – люди пожилого возраста, имеющие множественную сопутствующую патологию [1; 2]. Метаболический синдром (МС) – симптомокомплекс, который часто сопровождает ХСНсФВ. МС рассматривают в качестве предиктора развития различных сердечно-сосудистых осложнений [3]. Основой МС является ИР и компенсаторная гиперинсулинемия, связанные с центральным ожирением.

Структурное ремоделирование камер сердца, возникающее при данном фенотипе ХСН, способствует формированию электрической нестабильности миокарда, развитию сложных нарушений ритма и проводимости. Поэтому

требуется доступный ЭКГ-маркер, позволяющий стратифицировать риск неблагоприятных аритмогенных событий у лиц с этой патологией.

Достаточно перспективен в силу своей доступности метод вариабельности сердечного ритма. ВСР позволяет количественно оценить симпатовагальный баланс и его влияние на сердечный ритм.

Сегодня прогностическое значение ВСР доказано у пациентов с инфарктом миокарда, на ранних этапах диабетической нейропатии [4; 5], при развитии систолической дисфункции [4; 6]. Особенности временных значений ВСР у лиц с ХСНсФВ представлены в небольшом количестве работ. Недостаточно освещенным остается вопрос участия сопутствующей ИР на параметры вариабельности сердечного ритма при данном фенотипе ХСН.

### Цель исследования

Изучить временные значения ВСР и оценить их взаимосвязь с параметрами УО у пациентов с ИР и ХСНсФВ.

## Материалы и методы

Исследование выполнено в рамках задания подпрограммы «Кардиология и кардиохирургия» государственной научно-технической программы «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», 2021–2025 гг., № гос. регистрации 20213837. Работа проводилась на базе поликлинического отделения УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр».

Нами разработаны следующие критерии включения: мужчины и женщины старше 40 лет, подписавшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании, с АГ I–II ст и симптомами и/или признаками сердечной недостаточности функционального класса (ФК) I–III по NYHA и значениями ФВ ЛЖ  $\geq 50\%$ ; наличие эхокардиографических критериев диастолической дисфункции по данным импульсно-волнового и тканевого доплера; устойчивый синусовый ритм; наличие компонентов метаболического синдрома по критериям IDF, 2005: ожирение по центральному типу (окружность талии  $\geq 94$  см для европеоидов мужчин и  $\geq 80$  см для женщин), повышение артериального давления (систолическое АД  $\geq 130$  или диастолическое АД  $\geq 85$  мм рт. ст. или лечение ранее диагностированной АГ) плюс 1 из дополнительных критериев (повышение уровня триглицеридов ( $>1,7$  ммоль/л или специфическое лечение по поводу дислипидемии), снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности ( $<1,03$  ммоль/л – у мужчин,  $1,29$  ммоль/л – у женщин или специфическое лечение по поводу дислипидемии), повышение уровня глюкозы в плазме крови натощак ( $>5,6$  ммоль/л или ранее диагностированный инсулиннезависимый СД 2 типа).

Критерии не включения: заболевания и патологические состояния, сопровождающиеся симптомами и/или признаками сердечной недостаточности функционального класса IV по NYHA и ФВ ЛЖ  $< 50\%$ , фибрилляция и трепетание предсердий, обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма среднетяжелого и тяжелого течения, гипо-/гипертиреоз, острое нарушение мозгового кровообращения или перенесенный инфаркт миокарда в первые 6 месяцев, артериальная гипертензия 3-й степени, анемический синдром средней и тяже-

лой степени, хроническая болезнь почек выше стадии СЗБ (скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД EPI  $< 44$  мл/мин./ $1,73\text{м}^2$ ), инсулинозависимый сахарный диабет (СД) 2-го типа или СД 1 типа, наличие полной блокады ножек пучка Гиса, клапанные пороки сердца умеренной и тяжелой степени, конstrictивные поражения перикарда, рестриктивные миокарда, гипертрофическая кардиомиопатия, острые вирусно-бактериальные воспалительные заболевания не менее чем через месяц после выздоровления.

ХСНсФВ диагностировали согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2021 [6]. Для оценки чувствительности тканей к инсулину использовали индекс НОМА. ИР фиксировали при значениях НОМА  $> 2,7$ .

Сформированы четыре группы пациентов (две ИГ и две ГС). ИГ1 ( $n = 49$ ) представлена лицами с ХСНсФВ и ИР, ИГ2 ( $n = 26$ ) – ХСНсФВ без ИР. ГС включали пациентов, имеющих ИР, но без признаков сердечной недостаточности (ГС1,  $n = 16$ ), а также практически здоровых лиц (ГС2,  $n = 17$ ).

Всем участникам исследования определяли антропометрические данные (рост, вес), окружность талии (ОТ), рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетле.

В рамках исследования проводилась оценка временных параметров (Time Domain) ВСР с помощью холтеровского мониторирования электрокардиограммы (ХМ ЭКГ). Для регистрации и анализа ЭКГ использовалась система длительного мониторирования Кардиан КР-01 (Беларусь). Изучались следующие параметры ВСР во временной области:

1. SDNN (standard deviation), мс – стандартное отклонение интервалов NN (RR) за весь период записи;

2. SDANN (standard deviation of all mean 5-minute normal sinus intervals over 24 hours), мс – стандартное отклонение средних значений NN-интервалов, усредненных за каждые 5 минут записи;

3. SDNNi, мс – среднее пятиминутных стандартных отклонений по всей записи;

4. RMSSD (square root of the mean of sum of the squares of differences between adjacent normal RR intervals), мс – среднеквадратичное отклонение межинтервальных различий;

5. pNN50 (percentage of successive intervals that differ by more than 50ms), % – процент последовательных интервалов, различающихся более чем на 50 мс за весь период записи.

SDNN характеризует общий тонус вегетативной нервной системы, т.е. отражает как симпатические, так и парасимпатические влияния. Полагают, что именно данный параметр выступает в качестве «золотого» стандарта стратификации риска при суточной записи ЭКГ. SDANN оценивает активность преимущественно симпатического звена, RMSSD и pNN50 – парасимпатического. В качестве пороговых значений суточных параметров BCP использованы уровни, указанные в национальных российских рекомендациях по применению методики холтеровского мониторингирования в клинической практике.

В работе содержание основного энергетического компонента в организме – глюкозы определяли ферментативно [7]. Концентрацию инсулина исследовали с помощью иммуноферментных наборов «Bioassay Technology Laboratory» (Китай). Иммуноферментный набор представляли собой твердофазный иммуноферментный анализ (ИФА), основанный на принципе «сэндвича».

численных показателей между независимыми группами проводилось с использованием непараметрического Н-критерия Краскел–Уоллиса. Сравнение численных показателей между двумя независимыми группами проводилось с использованием непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Статистическую значимость различий между качественными характеристиками оценивали при помощи точного критерия Фишера и критерия  $\chi^2$  Пирсона. Пороговое значение уровня статистической значимости принято равным 0,05.

### Результаты и их обсуждение

В соответствии с разработанными критериями включения/невключения в настоящее исследование отобрано 108 пациентов. Половой состав участников представлен 63 женщинами (58,3 %) и 45 мужчинами (41,7 %), средний возраст  $65,9 \pm 6,1$  лет. Все пациенты, включенные в исследование (табл. 1), сопоставимы по полу и возрасту.

Как отражено в табл. 1, пациенты групп с сопутствующей ИР (ИГ1 и ГС1) отличаются более высокими значениями ИМТ ( $p < 0,001$ ) и ОТ ( $p < 0,01$ ). В данных группах ожирение

Таблица 1 – Характеристика изучаемых групп пациентов

	ИГ1 (n = 49)		ИГ2 (n = 26)		ГС1 (n = 16)		ГС2 (n = 17)	
Пол	31 жен	18 муж	13 жен	13 муж	9 жен	7 муж	10 жен	7 муж
Возраст, лет	66,0 [63,0; 71,0]		68,0 [64,0; 73,0]		63,5 [60,5; 66,5]		65,0 [61,0; 67,0]	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	33,9 [29,7; 37,0]		25,7* [24,5; 26,8]		31,2 [27,0; 34,0]		24,1* [21,2; 28,3]	
ОТ, см	110,0 [104,0; 117,0]		83,5* [80,0; 92,0]		103,0** [99,0; 110,0]		90,0* [75,0; 95,0]	

Примечания: \* – статистически значимые различия при  $p < 0,000001$  между ИГ1 и ИГ2, ИГ1 и ГС2; \*\* – статистически значимые различия при  $p < 0,05$  между ИГ1 и ГС1.

По данным уровня гликемии и содержания инсулина в сыворотке крови рассчитывался индекс инсулинорезистентности HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) [8].

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета прикладных программ «STATISTICA 10.0». Обработка данных выполнялась с использованием непараметрических методов. Результаты представлены в виде медианы и межквартильного размаха Me [LQ; UQ]. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение

I степени (ИМТ 30,0 – 34,9 кг/м<sup>2</sup>) зарегистрировано у 24 человек (36,9 %), II степени (ИМТ 35,0–39,9 кг/м<sup>2</sup>) – 13 человек (20 %), III степени (ИМТ > 40 кг/м<sup>2</sup>) – 7 человек (10,8 %). Наличие избыточной массы тела отмечено у 17 пациентов, что составляет 26,2 %.

Показатели углеводного обмена всех изучаемых групп показаны в табл. 2. В ИГ1 относительно ИГ2 и ГС2 отмечаются более высокие значения уровня глюкозы плазмы крови натощак ( $p < 0,05$ ). Та же тенденция отмечается и по показателю индекса НОМА ( $p < 0,01$ ), что свидетельствует о развитии инсулинорезистентности в данной группе.

Таблица 2 – Показатели углеводного обмена

	ИГ1 (n = 49)	ИГ2 (n = 26)	ГС1 (n = 16)	ГС2 (n = 17)
Глюкоза, ммоль/л	6,9 [5,6; 7,9]	5,25* [4,9; 5,9]	6,2* [4,78; 7,2]	5,8* [5,2; 6,9]
Инсулин, mIU/L	11,3 [9,6; 12,7]	10,5 [8,7; 12,5]	10,49 [8,6; 12,8]	8,3 [7,8; 9,3]
НОМА-IR, отн.ед.	3,0 [2,4; 5,6]	2,55** [1,91; 3,2]	3,1** [1,85; 3,7]	2,13** [1,85; 2,92]

Примечания: \* – статистически значимые различия при  $p < 0,001$  между ИГ1 и ИГ2, ИГ1 и ГС1, ИГ1 и ГС2; \*\* – статистически значимые различия при  $p < 0,05$  между ИГ1 и ИГ2, ИГ1 и ГС1, ИГ1 и ГС2.

Оценка параметров ВСР проводилась на фоне отмены любых препаратов, способных влиять на симпатовагальный баланс. Изучение показателей ХМ ЭКГ выявило, что по данным временного анализа сердечного ритма пациенты с ИР и ХСНсФВ (ИГ1) имели достоверные отклонения от средних статистических показателей, полученных в группах сравнения (ГС1 и ГС2), а также в ИГ2. Эти отличия заключаются (табл. 3) в снижении параметров, отражающих суточные значения общего вегетативного тонуса (SDNN, SDNNi), а также активность симпатического звена (SDANN).

По данным частотного анализа (табл. 4) сниженные суточные значения SDNN, SDANN и SDNNi среди изучаемых групп достоверно чаще ( $p < 0,01$ ) встречаются именно в ИГ1.

Таблица 4 – Частота встречаемости сниженных суточных значений ВСР

	ИГ1 (n = 49)	ИГ2 (n = 26)	ГС1 (n = 16)	ГС2 (n = 17)	$\chi^2$	p
SDNN	24,0	11,0	8,0	8,0	13,72	0,0033
SDANN	23,06	10,57	7,68	7,68	14,04	0,003
SDNNi	24,0	11,0	8,0	8,0	12,4	0,006

Таблица 3 – Суточные значения временных параметров вариабельности сердечного ритма

	ИГ1 (n = 49)	ИГ2 (n = 26)	ГС1 (n = 16)	ГС2 (n = 17)
SDNN, мс	122,0 [102,0; 140,0]	148,0* [116,0; 168,0]	155,0* [134,0; 173,0]	153,5* [127,5; 190,5]
SDANN, мс	109,5 [90,5; 123,5]	127,0** [106,0; 155,0]	145,0** [119,5; 153,0]	136,5** [117,0; 169,5]
SDNNi, мс	43,5 [34,0; 52,5]	50,0** [40,0; 67,0]	53,5** [44,0; 60,0]	54,5** [47,5; 61,5]
RMSSD, мс	29,5 [21,5; 42,0]	35,5 [25,0; 50,0]	26,0 [20,5; 39,0]	30,5 [23,5; 34,0]
pNN50, %	6,0 [2,0; 14,0]	9,0 [3,0; 18,0]	4,5 [1,0; 6,5]	7,0 [2,0; 11,0]
LF/HF, %	1,29 [1,08; 1,72]	1,51 [1,2; 1,77]	1,36 [1,23; 1,49]	1,44 [1,31; 1,5]

Примечания: \* – статистически значимые различия при  $p < 0,01$  между ИГ1 и ИГ2, ИГ1 и ГС1, ИГ1 и ГС2; \*\* – статистически значимые различия при  $p < 0,05$  между ИГ1 и ИГ2, ИГ1 и ГС1, ИГ1 и ГС2.

Анализ двух исследуемых групп показал, что именно в ИГ1 при наличии сопутствующей ИР отмечаются более низкие показатели SDNN ( $p < 0,01$ ), SDANN ( $p < 0,05$ ), SDNNi ( $p < 0,05$ ). Данные позволяют говорить о том, что присутствие ИР у лиц с ХСН с ФВ прогрессивно ухудшает вегетативную регуляцию сердечного ритма.

Также при значении индекса НОМА  $> 2,7$  зарегистрированы достоверно более низкие значения параметров ВСР (табл. 5) в ИГ1.

Как видно из табл. 5, более низкие значения ВСР зарегистрированы не только по параметрам общего вегетативного тонуса (SDNN, SDNNi), симпатической (SDANN), но и парасимпатической активности (RMSSD, pNN50) при уровне индекса НОМА  $> 2,7$ .

Таблица 5 – Различия суточных значений ВСР в зависимости от уровня индекса НОМА в ИГ1

	Индекс НОМА $> 2,7$	Индекс НОМА $< 2,7$	p
SDNN, мс	112,0 [98,5; 134,0]	136,5 [120,5; 147,5]	0,0079
SDANN, мс	101,0 [77,0; 117,0]	118,5 [109,50; 133,0]	0,0074
SDNNi, мс	40,0 [33,0; 46,0]	48,0 [39,0; 59,0]	0,047
RMSSD, мс	26,5 [16,5; 41,5]	34,0 [28,5; 44,5]	0,047
pNN50, %	4,5 [1,0; 10,0]	10,0 [5,5; 54,0]	0,014



### Заключение

Результаты исследования свидетельствуют о том, что пациенты группы с ИР и ХСНсФВ имеют достоверно более низкие значения временных параметров ВСР в сравнении с пациентами группы без ИР и ХСНсФВ, группы с ИР без ХСНсФВ и практически здоровыми лицами. Это указывает на наличие вегетативного дисбаланса у лиц с ИР и ХСНсФВ. В первую очередь это касается показателей SDNN

и SDNNi, отражающих общий вегетативный тонус. Также более низкие значения получены и по уровню SDANN, характеризующему симпатическое звено.

Зарегистрированы более низкие значения суточных общего вегетативного тонуса (SDNN, SDNNi), симпатической (SDANN) и парасимпатической активности (RMSSD, pNN50) при уровне индекса НОМА > 2,7 у пациентов с ИР и ХСНсФВ.

### Список цитированных источников

1. Rabel, M.R. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Review for the Clinician / M.R. Rabel, F. Kiotaka / J. of Cardiology & Cardiovascular Therapy, Juniper Publishers Inc. – 2019. – Vol. 14 (3). – P. 48-54.
2. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEEF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC) / B. Pieske [et al.] / Eur. Heart J. – 2019. – Vol. 40. – P. 3297–3317.
3. Association of metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the 3rd NHANES survey / J.K. Ninomi [et al.] / Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 42–46.
4. Фролов, А.В. Электрическая нестабильность миокарда: механизмы развития, диагностика, клиническое значение / А.В. Фролов [и др.]; под общ. ред. А.В. Фролова, А.Г. Мрочка. – Минск : Бел. навука, 2014. – 229 с.
5. Шубик, Ю.В. Холтеровское мониторирование при аритмиях / Ю.В. Шубик, В.М. Тихоненко. – СПб. : Невский ракурс, 2019. – 432 с.: ил.
6. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / Theresa A McDonagh [et al.]. – 2021. - European Heart J. – Vol. 42, Issue 36. – P. 3599–3726.
7. Matthews, D Retal. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D Retal Matthews / Diabetologia. – 1985. – Vol. 28 (7). – P. 412–419.
8. Клиническая лабораторная диагностика (методы и трактовка лабораторных исследований) / В.С. Камышников [и др.]; под общ. ред. В.С. Камышникова. М. : МЕД пресс-информ., 2015 – 720 с.

### PARAMETERS OF HEART RATE VARIABILITY AND CARBOHYDRATE METABOLISM IN INDIVIDUALS WITH INSULIN RESISTANCE AND HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION

T.M. Piliuk<sup>1</sup>, A.M. Prystrom<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Grodno Regional Clinical Cardiology Center, Grodno, Belarus

<sup>2</sup> Republican Scientific and Practical Center of Cardiology, Minsk, Belarus

**Objective.** To study the temporal values of heart rate variability (HRV) and evaluate their relationship with the parameters of carbohydrate metabolism in patients with insulin resistance (IR) and heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF).

**Materials and methods.** 108 patients were selected for the study. The gender composition of the participants was represented by 63 women (58.3%) and 45 men (41.7%), with an average age of 65.9±6.1 years. Four patient groups were formed (two main groups and two comparison groups). The first group (n = 49) is represented by individuals with HFpEF and IR, and the second group (n = 26) is represented by HFpEF without IR. The control groups included individuals with IR, but without signs and/or symptoms of heart failure (n = 16), as well as practically healthy (n = 17). The complex of examinations provided for the collection of anamnesis, physical and general clinical laboratory examination, Holter monitoring of an electrocardiogram.

**Results.** The temporal parameters of HRV in patients with IR and HFpEF are characterized by a significant decrease in parameters reflecting the daily values of total autonomic tone (SDNN (p < 0.001), SDNNi (p < 0.01)), as well as sympathetic link activity (SDANN), p < 0.001.

**Conclusions.** The variability of the heart rate of the time domain in patients with IR and HFpEF is characterized by a decrease in a number of indicators. The carbohydrate metabolism violations accompanying IR have a negative impact on HRV indicators in this category of persons.

**Keywords:** heart failure with preserved ejection fraction; insulin resistance; heart rate variability; carbohydrate metabolism.