

ОПРЕДЕЛЕНИЕ НАРУШЕНИЙ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ФОКУС НА АНАЛИЗ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

Э.Б. Ахмедова*, Б.У. Марданов, М.Н. Мамедов

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Рассматривается особенность вариабельности ритма сердца (ВРС) у пациентов с ишемической болезнью сердца, у больных с жизнеугрожающими нарушениями ритма сердца, а также у пациентов с сахарным диабетом (СД). Установлено, что имеется достоверная связь между вегетативной регуляцией сердечно-сосудистой системы и смертностью от сердечно-сосудистых причин. Реакции вегетативной нервной системы (ВНС) могут служить провоцирующим фактором развития аритмий у больных с патологическими изменениями в сердце. Существует ряд методов определения нарушений ВНС, среди которых основным и информативным является анализ ВРС в покое. У пациентов с острым инфарктом миокарда, нарушениями сердечного ритма и с СД резко снижаются показатели ВРС, прогнозируя высокий риск смерти. У больных СД лидирующей причиной смерти является кардиальная автономная нейропатия, с развитием «немой» ишемии и безболевого инфаркта миокарда. Для ранней диагностики и предотвращения развития осложнений в виде внезапной смерти, необходимо оценивать вегетативную регуляцию сердечного ритма.

Ключевые слова: сахарный диабет, автономная нейропатия, вариабельность сердечного ритма.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(4):426-430

Disorders of the autonomic nervous system in the cardiology practice: focus on the analysis of heart rate variability

E.B. Akhmedova*, B.U. Mardanov, M.N. Mamedov
State Research Centre for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Heart rate variability (HRV) in patients with ischemic heart disease, a life-threatening heart rhythm disorders, as well as diabetes mellitus (DM) is considered. A significant association between the autonomic regulation of the cardiovascular system and death from cardiovascular causes is identified. The reactions of the autonomic nervous system (ANS) can serve as a precipitating factor of arrhythmias in patients with heart disorders. Analysis of HRV at rest is the main and informative method for determination of the ANS disorders. HRV decreases greatly in patients with acute myocardial infarction, cardiac arrhythmia, and DM, predicting a high risk of death. The leading cause of death in diabetic patients is cardiac autonomic neuropathy, with the development of "silent" ischemia and painless myocardial infarction. Autonomic regulation of the heart rate should be assessed for early diagnosis and prevention of complications in the form of sudden death.

Key words: diabetes mellitus, autonomic neuropathy, heart rate variability.

Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(4):426-430

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): sun7-85@mail.ru

Введение

Исследования последних двух десятилетий свидетельствуют о наличии достоверной связи между вегетативной регуляцией сердечно-сосудистой системы и смертностью от сердечно-сосудистых причин, включая внезапную смерть [1]. Внезапная смерть представляет собой значительную угрозу, и выявление лиц с риском этого события имеет большое медико-социальное значение. В качестве маркеров вагусной активности, уменьшение которых повышает риск развития внезапной смерти у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), рассматриваются: чувствительность барорефлекса, вариабельность частоты сердечных сокращений (ЧСС) и степень ее восстановления после нагрузочных тестов [2]. Установлено, что реакции вегетативной нервной системы (ВНС) служат триггерным фактором развития нарушений ритма сердца у больных с органической патологией сердца, включая ишемическую болезнь сердца (ИБС), гипертрофию левого желудочка, дилатации полостей и наличие дополн-

ительных путей проведения [3]. Факты, доказывающие наличие взаимосвязи между предрасположенностью к фатальным аритмиям и дисбалансом вагусной и симпатической активности, определяют развитие области исследований, посвященных изучению количественных параметров активности ВНС [1].

На сегодняшний день существует ряд методов определения нарушений вегетативной нервной системы:

- Ортоклиностатическая проба, которая рассматривается как гемодинамическая проба, так проба на вегетативное обеспечение деятельности;
- Ортоклиностатическая проба с одновременным изучением вариабельности ритма сердца (ВРС);
- Анализ ВРС в покое.

Существуют несколько видов анализа ВРС в покое (табл. 1).

Вариабельность сердечного ритма имеет свои особенности при различных патологиях, и наиболее часто рассматривается при таких заболеваниях, как ИБС, инфаркт миокарда (ИМ), нарушения сердечного ритма и сахарный диабет (СД).

Оценка вариабельности сердечного ритма у пациентов с ишемической болезнью сердца и после острого инфаркта миокарда

При ИБС происходит существенная перестройка автономной нервной системы сердца, что связано с ана-

Сведения об авторах:

Ахмедова Эсмеральда Биннатовна – м.н.с. лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний отдела профилактики коморбидных состояний ГНИЦ ПМ

Марданов Баходир Умарович – к.м.н., с.н.с.
той же лаборатории

Мамедов Мехман Ниязиевич – д.м.н., профессор,
руководитель той же лаборатории

Таблица 1. Методы анализа вариабельности ритма сердца в покое

- Статистические методы
- Геометрические методы (вариационная пульсометрия)
- Автокорреляционный анализ
- Корреляционная ритмография-скаттерография
- Спектральные методы анализа ВРС
- Другие методы анализа ВРС
- Методы нелинейной динамики

томическими и с функциональными сдвигами. Это ведет к нарушению как симпатических, так и парасимпатических регуляторных влияний. Особого внимания заслуживает активация симпатоадреналовой системы и снижение активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, связанные и с развитием общего адаптационного синдрома, и со значительной структурной перестройкой миокарда. Это обуславливает рост электрической нестабильности миокарда, и, как следствие, развитие жизнеугрожающих нарушений ритма сердца. С другой стороны, изменения структуры миокарда органической природы, в свою очередь, оказывают значимое влияние на регуляторные процессы автономной нервной системы. Так, ряд клинических исследований показали значительную супрессию парасимпатической активности в остром и подостром периодах ИМ, когда отмечается максимальный риск развития злокачественных нарушений ритма сердца [1].

Разработка способов медикаментозного воздействия на ВРС у пациентов с перенесенным ИМ базируется на результатах многочисленных исследований, показывающих взаимосвязь между показателем внезапной смерти и снижением вариабельности ритма сердца в постинфарктном периоде. Показателями снижения ВРС являются изменения временных параметров (уменьшение SDNN и SDANN) и характеристик спектрального анализа (снижение общей спектральной мощности, уменьшение высокочастотной и увеличение низкочастотной составляющих спектра, изменение их соотношения), а также нивелирование разницы между средними значениями ЧСС в дневное и ночное время [4]. Помимо этого, существуют исследования, демонстрирующие связь между показателями ВРС и локализацией ИМ, характером и выраженностью коронаросклероза, а также результатами нагрузочных проб [4]. Так, например, ВРС оказалась значительно ниже у больных с крупноочаговым ИМ по сравнению с пациентами с ИМ без зубца Q. По результатам исследования Huang J. и соавт. (1995), где анализировалась ВРС у пациентов с нестабильной стенокардией, перенесших ИМ, а также у здоровых лиц, выявлено, что все временные и частотозависимые параметры вариабельности ритма у постинфарктных пациентов были снижены по сравнению с

контрольной группой ($p < 0,001$). При этом значимых различий в показателях между пациентами с нестабильной стенокардией и ИМ не выявлено [5].

К настоящему времени нет единодушного мнения, рассматривать ли снижение ВРС как часть патогенетического механизма внезапной смерти больных с ИМ, или – в качестве предиктора неблагоприятного прогноза. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что снижение ВРС является не только результатом повышенного симпатического или сниженного вагусного тонуса, обусловленного дисфункцией желудочеков, но также отражает их дисбаланс, что, как известно, входит в патогенетическое звено развития желудочковых аритмий и аритмической смерти [1].

В консенсусе Рабочей группы по изучению ВРС Европейского общества кардиологов и Северо-Американского общества электрофизиологов приведены положения о клиническом значении анализа ВРС у пациентов с ишемической болезнью сердца. Согласно документу:

- Сниженная ВРС является независимым предиктором повышенного риска возникновения жизнеугрожающих аритмий и внезапной смерти у больных, перенесших ИМ [4].

- С целью изучения прогноза заболевания, оценку ВРС необходимо проводить не ранее чем через 1 неделю после ИМ, либо к окончанию стационарного этапа лечения.

- Прогностическая ценность оценки ВРС прямо зависит от продолжительности регистрации ЭКГ, ввиду чего с целью риск-стратификации больных рекомендуется 24-часовая запись. Кратковременная (5-минутная) регистрация ЭКГ может использоваться только в качестве скрининг-метода для выявления лиц, нуждающихся в более глубоком обследовании.

- Значения стандартного отклонения средней всех синусовых интервалов R-R за 24 часа (SDNN) менее 50 мсек или индекс вариабельности менее 15 свидетельствуют о высоком риске развития желудочковой тахикардии и аритмической смерти.

- Прогностическая значимость ВРС возрастает при совместном анализе с параметрами эхокардиографии, данными холтеровского мониторирования сигнала усредненной ЭКГ.

Вариабельность сердечного ритма, внезапная сердечная смерть, жизнеугрожающие нарушения ритма сердца

Установлено, что вследствие периодического изменения тонуса симпатического и парасимпатического отдела центральной нервной системы, при достаточно продолжительной записи ЭКГ, регистрируются определенные отклонения ритма от его средней частоты. Эти

периодические колебания носят название ВРС, и являются одним из предикторов опасных для жизни нарушений ритма сердца.

Наиболее изучены изменения параметров ВРС у больных ИБС, в частности – инфарктом миокарда. Так, доказано, что в остром периоде ИМ наблюдается повышение тонуса симпатической нервной системы, и, наоборот, супрессия активности парасимпатической нервной системы. Тем самым уменьшается vagusное влияние, которое обеспечивает повышенный порог фибрилляции желудочков (ФЖ), так называемую «антиаритмическую защиту». Симпатическая гиперактивация на данном фоне и приводит к развитию, в том числе, фатальных аритмий. В ряде исследований отмечено, что относительный прирост низкочастотных и снижение высокочастотных составляющих спектра у больных ОИМ сохраняется в течение первых месяцев после ИМ, когда высок риск аритмических осложнений, но с течением времени данный дисбаланс несколько нивелируется. Значимыми выводами исследований в данной области является то, что ВРС рассматривается как независимый предиктор развития устойчивой желудочковой тахикардии, ФЖ и внезапной смерти, наряду с такими факторами, как регистрация позднего потенциала желудочков, желудочковая экстрасистолия высоких градаций и снижение фракции выброса левого желудочка. При этом отмечено, что ВРС более четко коррелирует с риском внезапной смерти, нежели другие факторы. Тем не менее, прогностическая ценность положительного результата этой методики остается довольно низкой (около 20%), ввиду чего рекомендуется использовать ее в комбинации с другими методами диагностики. Данный метод в большей степени остается маркером дисбаланса ВНС, а после – показателем тяжести заболевания [6].

По результатам анализа 105 случаев внезапной смерти Simon S. и соавт. [7] предприняли попытку классифицировать их. Они предложили разделение на 3 группы: (1) первичная аритмия, (2) нарушения ритма вследствие острой ишемии и (3) аритмии, обусловленные недостаточностью насосной функции. 50 (47,6%) случаев смерти были классифицированы как аритмические, 46 (43,8%) – как ишемические и 9 (8,6%) – смерть наступила в результате систолической дисфункции.

Стоит отметить, что основные патофизиологические механизмы внезапной смерти полностью не изучены, хотя большинство этапов тонатогенеза раскрыты довольно ясно. Так, установлено, что главенствующим моментом является ФЖ, однако ее триггерные механизмы изучены не до конца. Предложено несколько теорий развития ФЖ:

1) первичная ФЖ, не связанная с ишемией миокарда, но обусловленная различными нарушениями

нейрогуморальной регуляции деятельности сердца;

2) ФЖ вследствие ишемии миокарда и гиперкатехоламинемии, особенно, из-за увеличения выброса их нервными окончаниями в зоне ишемии;

3) психоэмоциональный стресс, который также может вызывать структурные повреждения миокарда.

Выделяют первичную и вторичную ФЖ, осложняющую острый ИМ (менее 48 час от начала симптомов), и, в основном, обусловленную электрической нестабильностью миокарда в зоне инфаркта. Как было сказано выше, для надежного прогноза летальности после перенесенного ИМ необходима сочетанная оценка показателей ВРС и фракции выброса левого желудочка.

Диабетическая автономная нейропатия: особенности вариабельности сердечного ритма

Известно, что СД, в связи прогрессированием его распространенности и высокой коморбидностью, является актуальной медицинской и социальной проблемой, наряду с ССЗ и онкологической патологией. Средняя распространенность СД в Европейском регионе составляет 8,1% от всего населения. Согласно прогнозам, к 2030 г. этот показатель увеличится до 9,5%, что составит 64 млн. человек [8]. Согласно данным, приведенным IDF (2014), распространенность СД в Российской Федерации (РФ) на 2011 г. составила 11,5% для взрослого населения, или приблизительно – 12 593 150 человек [9].

Рост заболеваемости СД 2 типа связан с изменениями в образе жизни, рационе питания и ожирением. Медико-социальная значимость СД заключается в ранней потере трудоспособности и развитии осложнений.

Известно, что у 2/3 пациентов с СД 2 типа причиной смерти являются макрососудистые осложнения, к числу которых относятся ИБС, мозговой инсульт и периферический атеросклероз [10-12]. По литературным данным основной причиной развития осложнений и смертности среди лиц с СД 1Т является микроангиопатия, в частности, нефропатия [11].

Диабетическая кардиальная автономная нейропатия (ДАКН) – наиболее частое осложнение СД, что служит лидирующей причиной снижения качества жизни таких больных, развития фатальных нарушений сердечного ритма, безболевых инфарктов миокарда, инвалидизирующих ампутаций [13,14]. Как известно, она является наиболее распространенной формой автономной нейропатии. Развитие ДАКН связано с диабетическим поражением чувствительных (сенсорных), автономных (вегетативных) и двигательных (моторных) отделов периферической нервной системы (San Antonio Consensus Statement, 1988).

По данным российских ученых, пациенты с ДАКН умирают в течение 5-7 лет, причем, половина из них

Таблица 2. Клинические проявления диабетической кардиальной автономной нейропатии [по 16]

1. Тахикардия покоя
2. Фиксированный «риgidный» сердечный ритм
3. Безболевая ИБС, в том числе безболевой инфаркт миокарда
4. Ортостатическая гипотензия:
• нарушение реакции периферических сосудов на ортопробу
• неспособность сердца увеличить частоту сердечных сокращений
• снижение или отсутствие реакции на ортостаз системы ренин-ангиотензин-альдостерон
5. Сосудистая гиперчувствительность к катехоламинам
6. Снижение толерантности к физической нагрузке:
• снижение ударного объема крови
• неспособность сердца увеличить частоту сердечных сокращений
• снижение ударного объема на нагрузку
7. Изменения ЭКГ (увеличение или дисперсия Q-T интервала, флюктуации сегмента ST, инверсия положительного зубца T, псевдокоронарный подъем сегмента ST)
8. Отечный синдром

умирает в первые 2,5 года болезни. Неблагоприятный прогноз ДАКН становится особенно актуальным в случаях «немой» ишемии и безболевого инфаркта миокарда. В исследовании Valensi и соавт. (2001), продолжавшемся 4,5 года, зарегистрировано развитие серьезных кардиоваскулярных осложнений у 50% больных с ДАКН, протекающей с бессимптомной ишемией [15]. Клинические проявления ДАКН (табл. 2) достаточно вариабельные и, в основном, носят неспецифический характер.

Одно из частых клинических проявлений ДАКН – нарушение суточного ритма артериального давления (АД), и симптомы денервации сердца. Из электрокардиографических параметров неблагоприятным диагностическим фактором является удлинение QT-интервала и увеличение дисперсии QT-интервала у больных с СД, что ассоциируется с повышением риска фатальных аритмий [16].

ДАКН потенциально может развиваться практически у всех больных СД, но выделены определенные факторы риска. Так, к наиболее значимым относятся: давность СД, возраст пациентов, длительность бесконтрольного периода гликемии. Кроме того, ДАКН может сочетаться и с другими факторами макроваскулярных осложнений СД, таких, как АГ и дислипидемия. Согласно данным D. Ziegler и соавт. (1992) поражение нервной

системы может быть как следствием, так и предиктором самого СД, т.е. развиваться задолго до первой диагностики диабета [16].

Развитие ДАКН ожидаемо оказывает влияние на показатели ВРС больных СД. Так, установлено, что у пациентов с СД показатели ВРС снижаются, и данный факт может рассматриваться в качестве доклинического признака нейропатии, и использоваться для ранней диагностики последней. В то же время у данной категории больных снижение ВРС также коррелирует с риском развития внезапной смерти. Согласно данным Соколова Е.В. и соавт. (1996) показатели ВРС за 24 часа характеризуются высокой чувствительностью для ранней диагностики ДАКН по сравнению с другими методиками [17]. Большинство исследований рекомендуют использование показателя SDNN и SDNN50. Однако стоит отметить, что и эта методика не абсолютна по своей информативности [18].

Заключение

В настоящее время определение ВРС признано наиболее информативным не инвазивным методом количественной оценки вегетативной регуляции сердечного ритма. Показатели ВРС отражают жизненно важные показатели управления физиологическими функциями организма – вегетативный баланс и функциональные резервы механизмов его управления. Анализируя показатели ВРС, возможно не только оценивать функциональное состояние организма, но и следить за динамикой патологических состояний. Так, при снижении ВРС, например, у пациентов, перенесших ИМ, можно прогнозировать повышенный риск возникновения угрожающих жизни желудочковых аритмий и внезапной смерти, что позволяет предпринять своевременные меры для их предотвращения. В то же время снижение показателей ВРС у больных с СД дает возможность ранней диагностики нейропатии и применения комплекса терапевтических воздействий для предотвращения развития микрососудистых осложнений.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. 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. *Circulation* 1996; 93: 1043-65.
2. Jouven X., Empana J.P., Schwartz P.J. et al. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med* 2005; 352(19): 1951-8.
3. Carney R.M., Blumenthal J.A., Freedland K.E. et al. Low heart rate variability and the effect of depression on post-myocardial infarction mortality. *Arch Intern Med* 2005; 165(13): 1486-91.
4. Bigger J. T. Jr, Fleiss J. L., Rolnitzky L. M. et al. The ability of several short-term measures of RR variability to predict mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88: 927-34.
5. Huang J., Sopher S. M., Leatham E. et al. Heart rate variability depression in patients with unstable angina. *Am Heart J* 1995; 130: 772-9.
6. Bokeria L.A., Bokeria O.L., Volkovskaya I.V. Heart rate variability: methods of measurement, interpretation and clinical use. *Annali Aritmologii* 2009; 4: 29. In Russian (Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Волковская И.В. Вариабельность сердечного ритма: методы измерения, интерпретации, клиническое использование. *Анналы Аритмологии* 2009; 4: 29).
7. Simon S. R., Powel L. H., Bartzokis T. C., Hoch D. H. A new system for classification of cardiac death as arrhythmic, ischemic, or due to myocardial pump failure. *Am J Cardiol* 1995; 76(12): 896-8.
8. World Health Organization. Diabetes Programme. Country and regional data on diabetes. Available at: http://www.who.int/diabetes/facts/world_figures/en/. Verified 08/20/2015.
9. Unwin N, Gan D, Whiting D. The IDF Diabetes atlas: providing evidence, raising awareness and promoting action. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87: 2-3.
10. Bissinger A, Ruxer J, Ahmed RB, Lubinski A. Heart rate turbulence in patients with poorly controlled diabetes mellitus type 2. *Arch Med Sci* 2014;10(6):1073-7.
11. Dedov II, Balabolkin MI, Klebanova EM, et al. Diabetes mellitus: pathogenesis, classification, diagnosis and treatment. Manual for physicians. Moscow: ESC RAMS; 2003. In Russian (Дедов И.И., Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., и др. Сахарный диабет: патогенез, классификация, диагностика и лечение. Пособие для врачей. Москва: ЭНЦ РАМН; 2003).
12. Healthcare in Russia. The official publication of the Federal State Statistics Service. Moscow: Rosstat; 2009. In Russian (Здравоохранение в России. Официальное издание Федеральной службы государственной статистики. Москва: Росстат; 2009).
13. Pop-Busui R, Cleary PA, Braffett BH, et al.; DCCT/EDIC Research Group. Association between cardiovascular autonomic neuropathy and left ventricular dysfunction: DCCT/EDIC study (Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications). *J Am Coll Cardiol* 2013;61(4):447-54.
14. Moon SS, Choi YK, Seo HA, et al. Relationship between cardiovascular autonomic neuropathy and coronary artery calcification in patients with type 2 diabetes. *Endocr J* 2010;57(5):445-54.
15. Valensi P1, Sachs RN, Harfouche B, et al. Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia. *Diabetes Care* 2001;24(2):339-43.
16. Ziegler D, Gries FA, Spüler M, Lessmann F. The epidemiology of diabetic neuropathy. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy Multicenter Study Group. *J Diabetes Complications* 1992;6(1):49-57.
17. Sokolov E.V. Diabetic Heart: cardiomyopathy causes the development. *Problemi endokrinologii* 1996; 6:14-6. In Russian (Соколов Е.В. Диабетическое сердце: причины развитие кардиомиопатии. Проблемы Эндокринологии 1996; 6:14-6).
18. Chun MY, Park HK, Hwang HS, et al. The Association between Symptoms of Autonomic Neuropathy and the Heart Rate Variability in Diabetics. *Korean J Fam Med* 2011;32(5):292-8.

Поступила: 31.07.2015

Принята в печать: 05.08.2015