

FRAX и только 56,4% в соответствии с результатами DEXA и с учетом переломов в анамнезе в 1-й группе. Данная пропорция меняется в сторону снижения чувствительности методики FRAX в более молодых возрастных группах (28,5 и 18,3% во 2-й группе, 18,9 и 5,2% в 3-й группе соответственно). Чувствительность метода FRAX составила: 70,3, 25,0 и 13,5% в 1-й, 2-й и 3-й группе соответственно с ОП без патологических переломов; 71,5, 28,9 и 23,8% соответственно у больных с ОП при наличии низкоэнергетических переломов в анамнезе; 24,3, 29,6 и 40,0% соответственно при остеопении с наличием патологического перелома.

Таким образом, математическая модель оценки десятилетнего риска переломов FRAX по сравнению с традиционными методами диагностики ОП не является методикой выбора, при этом клиническая значимость FRAX возрастает у пациентов старше 65 лет, имеющих более низкий ИМТ, а также сочетание двух и более факторов риска, учитываемых данной методикой.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2011

УДК 616.127-005.4-06:616.379-008.64]-037:616.12-008.318

А. С. Аметов<sup>1</sup>, Е. Я. Парнес<sup>2</sup>, О. П. Пьяных<sup>1</sup>

## ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ ИБС И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

<sup>1</sup>Кафедра эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии ГОУ ДПО РМАПО Росздрава, Москва; <sup>2</sup>Кафедра внутренних болезней стоматологического факультета ГОУ ВПО МГМСУ Росздрава

*Исследование вариабельности сердечного ритма (ВСР) представляет большой интерес для клинической практики, так как является одним из немногих методов, позволяющих выдать независимый прогноз для жизни обследуемого. Одно из применений ВСР — выявление и оценка тяжести диабетической автономной нейропатии (ДАН) у больных сахарным диабетом. ДАН является одним из самых основных и тяжелых осложнений сахарного диабета. Снижение ВСР является признанным маркером ДАН, которая предполагает повреждение автономной иннервации сердца как часть более распространенной автономной нейропатии, поражающей мелкие нервные окончания во всех органах. В данной статье представлены современные представления об этой проблеме.*

**Ключевые слова:** *вариабельность сердечного ритма, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет*

### THE PROGNOSTIC VALUES OF CARDIAC RHYTHM INDICATORS VARIABILITY IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND DIABETES MELLITUS

A.S. Ametov, E.Ya. Parnes, O.P. Pyanikh

*The diabetic cardiomyopathy leads to the premature aging of myocardium, which loses its catecholamine compliance and sensitivity. This condition becomes health dangerous as far as the essential hypertension and coronary heart disease progress. The neuropathic denervation of heart, most of the time partial, impacts on the parasympathetic nervous system and deteriorate the heart functional system and can become a cause of sudden death. In patients with diabetes mellitus, such consequences as specific disturbances of lipid metabolism, triglyceridemia, potentiated chronic hyperglycemia, insulin resistance, essential hypertension, disturbance of coagulation are the issues to be discussed.*

**Key words:** *cardiac rhythm variability, ischemic heart disease, diabetes mellitus*

Одним из перспективных неинвазивных методов, обладающих высокой предсказательной способностью, является оценка параметров вариабельности сердечного ритма. Исследование ВСР представляет большой интерес для клинической практики, так как является одним из немногих методов, позволяющих выдать независимый прогноз для жизни обследуемого человека [26].

В основу анализа ВСР заложено измерение расстояния RR между смежными синусовыми (нормальными) сокращениями — их называют NN ин-

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии 2010 // www.osteoporoz.ru
2. Гришина Л. П., Пугиев Л. И. Инвалидность как медико-демографическая проблема // Мед.-соц. эксперт. и реабил. — 2007. — № 4. — С. 33—36.
3. Основные показатели инвалидности взрослого населения в Российской Федерации в 2007 году (стат. сборник). — М., 2008. — Ч. 1.

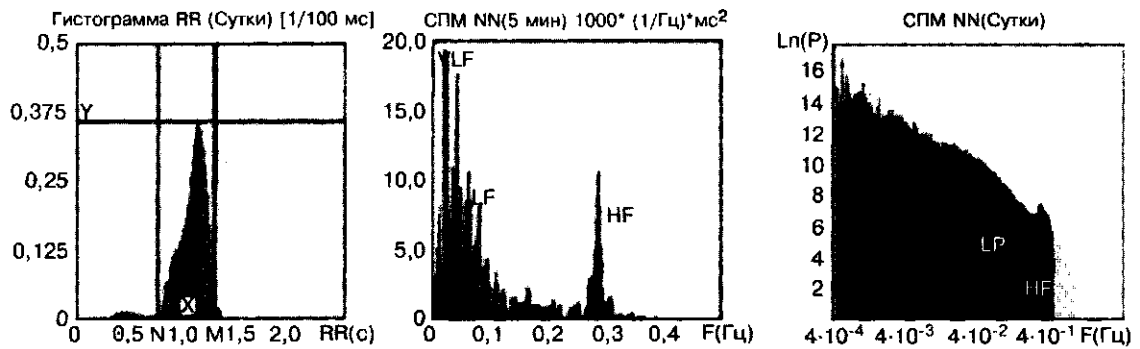
Поступила 29.11.11

### Сведения об авторах:

*Малыченко С. Б.*, д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической и социальной гериатрии Российского университета дружбы народов; *Шахнис Е. Р.*, канд. мед. наук, ассистент каф. клинической и социальной гериатрии Российского университета дружбы народов; *Мащенко Е. А.*, канд. мед. наук, доц. каф. клинической и социальной гериатрии Российского университета дружбы народов; *Шибилова М. У.*, аспирант каф. клинической и социальной гериатрии Российского университета дружбы народов.

### Для контактов:

*Мащенко Елена Александровна*, 109388, Москва, ул. Шоссейная, 43. Факс: 8(495)353-44-80.



Методы оценки ВСР.

дующей физиологической и клинической интерпретацией полученных данных [1]. Наиболее удобная для вычисления переменная — стандартное отклонение NN интервалов от среднего (SDNN), которое представляет собой квадратный корень из разброса NN. Для характеристики изменчивости NN интервалов с длительными периодами (флуктуации NN интервалов с циклом более 5 мин) используют стандартное отклонение средних значений интервала NN за 5-минутный период на протяжении непрерывной 24-часовой записи (SDANN). Более короткие флуктуации с циклом меньше 5 мин описывают средним стандартным отклонением NN интервалов в 5-минутных отрезках, оцененных на протяжении 24 ч (SDNN index).

Для характеристики колебаний с очень коротким циклом, измеряемым секундами, используют показатели, оценивающие разницу между соседними NN интервалами. Таких показателей два:  $r\text{-MSSD}$  — корень квадратный из средней величины квадратов разностей между последовательными интервалами NN, и  $r\text{NN50}$  — количество разностей между соседними интервалами NN, превышающими 50 мс, выраженное в процентах к их общему числу.

Анализ спектральных показателей ВСР является более сложным, но информативным методом и основывается на принципе быстрого преобразования Фурье. Проводится по оценке изменений особых частот. Высокая частотность (HF) колеблется при диапазоне 0,15–0,4 Гц и является показателем парасимпатической активности. Низкая частотность (LF) колеблется при диапазоне 0,04–0,15 Гц и является показателем симпатической и парасимпатической активности.

Очень низкая частотность (VLF) имеет значения 0,0033–0,04 Гц, и характеризует гуморальные влияния на сердце. Отношение низкой и высокой частоты (LF/HF) — это показатель симпато-парасимпатического баланса и в норме должен иметь значение 1,5–2,0 [5]. Если спектральную мощность вычислять в 24-часовом интервале, можно выделить еще один диапазон (ULF), который находится между 0,0033 и 0,00003 Гц (см. рисунок).

В настоящее время ВСР широко изучается у больных гипертонической болезнью, больных с острым коронарным синдромом и инфарктом миокарда (ИМ), а также ишемической болезнью сердца (ИБС) со стабильным течением с целью предсказать возможность внезапной смерти от фаталь-

ных нарушений ритма; у больных с хроническими воспалительными заболеваниями (ревматоидный артрит, саркоидоз, системная красная волчанка), для объективизации кардиальной автономной нейрорпатии (КАН) у больных с сахарным диабетом [4, 5, 15].

Впервые связь между параметрами ВСР и более высокой смертностью выявили R. E. Kleiger и соавт. в 1987 г. [10]. При ретроспективном изучении базы данных 815 больных ИМ они выделили подгруппу больных с низкой ВСР (SDNN < 50 мс), у которых риск смерти оказался в 3,4 раза выше при одновариантном анализе по сравнению с пациентами с более высокой ВСР. Это увеличение осталось существенным (относительный риск 1,7) после учета других важных предикторов риска смерти, включая возраст, класс сердечной недостаточности, наличие желудочковых экстрасистол, фракции выброса [9].

В работе S. Hussain и соавт. отмечено, что в первую неделю ИМ сниженные параметры ВСР практически не меняются [8], но при сравнении ВСР в день поступления и на следующий день у больных ИМ оказалось, что все показатели ВСР за исключением LF/HF стали ниже [21]. Таким образом, снижение показателей ВСР происходит в первые сутки ИМ. Снижение показателей SDNN сохранялось и через 1–3 мес после инфаркта миокарда [11]. Восстановление ВСР начинается через несколько недель после ИМ и достигает максимума (но не возвращается к исходным значениям) через 6–12 мес после ИМ [14]. Активная реабилитация больных ИМ сопровождается значительным улучшением показателей ВСР [16]. Следовательно, снижение ВСР после ИМ носит частично обратимый характер и на этот процесс можно оказать влияние.

В связи с признанием прогностической роли ВСР у больных ИМ было высказано мнение, что при поступлении больного с ИМ необходимо исследование ВСР за 24 ч для выявления риска развития аритмии и сердечно-сосудистой смерти в тех случаях, когда другие критерии об этом не свидетельствуют [30]. В связи с этим появились работы, в которых ставилась задача выявления наиболее прогностически значимых (в плане развития осложненной и сердечно-сосудистой смерти у больных ИМ) и удобных для исследования показателей ВСР.

Результаты, полученные авторами, оказались достаточно противоречивыми. M. Vaage-Nilsen и

соавт. [28] считают, что критериями плохого прогноза на последующие 9 лет являются SDNN днем меньше 30 мс, и/или ночью меньше 18 мс, возраст старше 60 лет, наличие ишемии при холтеровском мониторинговании и сохранение низких значений SDNN днем и ночью через 1 и 12–16 мес после ИМ. Р. К. Stein и соавт. [23] полагают, что параметры ВСР, доказавшие свою клиническую значимость у больных, перенесших ИМ, это  $SDNN < 70$  мс и  $r\text{-MSSD} < 17,5$  мс, которые могут указывать на повышенный риск смерти. Р. Y. Liu и соавт. [13] пришли к мнению, что у больных, впервые перенесших ИМ, плохой прогноз (конечные точки: кардиоваскулярная и внезапная сердечная смерть) в большей степени определяет временной параметр  $SDNN_{ind} < 30$  мс.

Как было показано выше, низкие показатели ВСР у больных ИМ и острым коронарным синдромом (ОКС) связаны с высоким риском сердечно-сосудистой смертности. Но в большинстве исследований конечные точки изучали на протяжении нескольких лет после возникновения ИМ или ОКС. Таким образом, на прогноз влияли не только ИМ и его последствия, но и те процессы, которые связаны с течением атеросклероза, с регуляторными и морфологическими изменениями, происходящими в организме на протяжении всего срока исследования.

Работы, посвященные изучению прогностического значения ВСР у больных со стабильным течением ИБС, подтверждают это предположение. В работе М. Sosnowski и соавт. [22] было показано, что у 20–25% больных ИБС, перенесших не менее 3 мес назад ИМ, параметры ВСР были ниже, чем нижняя граница у здоровых людей того же возраста. Мультифакторный анализ показал, что выявление любого из исследуемых показателей ВСР за нижней границей значения для здорового человека сопряжено с увеличением риска сердечно-сосудистой смерти в 4–6 раз на протяжении 2 лет исследования. При этом у здоровых средние значения показателей ВСР за 24 ч были для  $SDNN$   $147 \pm 36$  мс (95% доверительный интервал — 89–220 мс),  $SDANN$   $136 \pm 36$  мс (79–212 мс) [22].

Перечисленные выше исследования позволили сформулировать практические рекомендации по оценке риска постинфарктных больных [25]. Во-первых, снижение показателей ВСР является независимым предиктором смертности и аритмических событий. Во-вторых, оптимальный срок для оценки ВСР составляет приблизительно 1 нед после развития ИМ. В-третьих, анализ ВСР в коротких временных интервалах пригоден для скринингового обследования, в то время как для более строгого предсказания следует использовать 24-часовые записи. В-четвертых, хотя поиск оптимальных показателей ВСР продолжается, в настоящее время следует ориентироваться на такие показатели, как  $SDNN < 50$  мс [10],  $r\text{-MSSD} < 17,5$  мс [23] и  $SDNN_{ind} < 30$  мс [13]. В-пятых, комбинация нескольких неинвазивных показателей обеспечивает почти 50% точность положительного предсказания в отношении сердечной смерти и аритмических событий, что позволяет выделить группу больных повышенного риска,

которые становятся кандидатами для профилактической терапии [3].

Другое направление клинического применения ВСР — выявление и оценка тяжести диабетической автономной нейропатии (ДАН) у больных сахарным диабетом [25]. ДАН является одним из самых основных и тяжелых осложнений сахарного диабета. Снижение ВСР является признанным маркером ДАН, которая предполагает повреждение автономной иннервации сердца как часть более распространенной автономной нейропатии, поражающей мелкие нервные окончания во всех органах. Обнаружено абсолютное уменьшение общей мощности спектра, включая низкочастотный и высокочастотный его компоненты. При этом многие авторы считают, что изменение спектральной мощности является даже более точным показателем нейропатии, чем ее клинические признаки. Другие авторы считают, что уменьшение значения временных параметров вариабельности, которые более просты для анализа, чем спектральные, позволяет определить начальные, латентные стадии нейропатии до ее клинических проявлений. В настоящее время анализ ВСР стал вполне утвердившимся клиническим тестом для стратификации риска и последующего ведения диабетических больных [24].

В работах [17, 19, 20] обнаружена зависимость выраженности ДАН от выживаемости и смертности при СД. С момента начала клинической симптоматики диабетической автономной нейропатии в течение следующих 5 лет летальность составляет 50% [12, 29]. Следовательно, обнаружение и выявление вегетативной дисфункции доклинического периода имеет большое значение для оценки риска и проведения дальнейшего лечения.

"Как страдает сердце при диабете?" — вопрос, на который пытались ответить в своем исследовании А. Grimaldi и соавт. [6]. Диабетическая кардиомиопатия приводит к преждевременному старению миокарда, который теряет свою податливость и становится менее чувствителен к катехоламинам. В условиях развития гипертонической и/или ишемической кардиомиопатии это состояние становится особенно опасным. Нейропатическая денервация сердца, обычно частичная и поражающая в основном парасимпатическую систему, ухудшает функциональные возможности сердца и может быть причиной внезапной смерти, однако действительные последствия этих изменений у больных СД остаются до конца не выясненными. Специфические нарушения липидного обмена, значительная триглицеридемия, потенцируемые хронической гипергликемией, инсулинорезистентность, пагубное действие артериальной гипертензии и возможное влияние нарушений коагуляции и гиперинсулинизма являются моментами, которые еще предстоит объяснить.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Баевский Р. М., Иванов Г. Г., Чирейкин Л. В. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем. Методические рекомендации // Вестн. аритмол. — 2001. — № 24. — С. 65–86.
2. Парнес Е. Я. Клиническое значение вариабельности сердечного ритма. — М., 2010.

3. *Bigger J. T., Fleiss J. L., Steinman R. C.* et al. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction // *Circulation*. — 1992. — Vol. 85. — P. 164.
4. *Clarke B. F., Ewing D. J., Campbell I. W.* Diabetic autonomic neuropathy // *Diabetologia*. — 1979. — Vol. 17. — P. 195–212.
5. *Ewing D. J., Borseley D. Q., Bellavere F., Clarke B. F.* Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: comparison of measure of RR interval variation // *Diabetologia*. — 1981. — Vol. 21. — P. 18–24.
6. *Grimaldi A., Gonzalez J., Bosquet F., Komajda M.* Heart involvement in diabetic patients // *Presse Med.* — 1990. — Vol. 19, N 11. — P. 519–524.
7. Heart rate variability. Standards of measurement, physiologic interpretation and clinic use. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology // *Eur. Heart J.* — 1996. — Vol. 17. — P. 354–381.
8. *Hussain S., Siddique S., Saboor Q. A.* Heart rate variability in early phase of acute myocardial infarction and convalescence // *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* — 2003. — Vol. 13, N 2. — P. 67–69.
9. *Jose A. D., Taylor R. R.* Autonomic blockade by propranolol and atropine to study intrinsic myocardial function in man // *J. Clin. Invest.* — 1969. — Vol. 48. — P. 2019.
10. *Kleiger R., Bosner M.* Correlation of time and frequency domain measures of heart rate variability // *Noninvasive Electrocardiology. Clinical Aspects of Holter Monitoring* // Eds A. Moss, S. Stern. — Cambridge, 1997. — P. 199–206.
11. *Lakusic N., Milicevic G., Mahovic D.* et al. Assessment of heart rate variability in patients after myocardial infarct // *Lijec. Vjesn.* — 2001. — Vol. 123, N 5–6. — P. 120–123.
12. *Liao D., Sloan R. P., Cascio W. E.* et al. Multiple metabolic syndrome is associated with lower heart rate variability // *Diabet. Care.* — 1998. — Vol. 21. — P. 2116–2122.
13. *Liu P. Y., Tsai W. C., Lin L. J.* et al. Time domain heart rate variability as a predictor of long-term prognosis after acute myocardial infarction // *J. Formos. Med. Assoc.* — 2003. — Vol. 102, N 7. — P. 474–479.
14. *Lombardi F., Mortara A.* Heart rate variability and cardiac failure // *Heart.* — 1998. — Vol. 80. — P. 213–214.
15. *Lombardi F., Sandrone G., Pempruner S.* et al. Heart rate variability as an index of sympatho-vagal interaction after acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* — 1987. — Vol. 60. — P. 1239–1245.
16. *Lucini D., Milani R. V., Costantino G.* et al. Effects of cardiac rehabilitation and exercise training on autonomic regulation in patients with coronary artery disease // *Am. Heart J.* — 2002. — Vol. 143, N 6. — P. 977–983.
17. *McNally P. G., Lawrence I. G., Panerai R. B.* et al. Sudden death in type 1 diabetes // *Diabet. Obes. Metab.* — 1999. — Vol. 1, N 3. — P. 151–158.
18. *Priory S. G., Aliot E., Blomstorm-Lundqvist C.* et al. Task force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* — 2001. — Vol. 22. — P. 1374–1450.
19. *Rathmann W., Ziegler D., Jahnke M.* et al. Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy // *Diabet. Med.* — 1993. — Vol. 10, N 9. — P. 820–824.
20. *Singh N.* Diabetes, heart rate, and mortality // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* — 2002. — Vol. 7, N 2. — P. 117–129.
21. *Singh N., Mironov D., Armstrong P. W.* et al. Heart rate variability assessment early after acute myocardial infarction. Pathophysiological and prognostic correlates. GUSTO EGG Substudy Investigators. Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Arteries // *Circulation*. — 1996. — Vol. 93, N 7. — P. 1388–1395.
22. *Sosnowski M.* et al. Age-adjustment of HRV measures and its prognostic value for risk assessment in patients late after myocardial infarction // *Int. J. Cardiol.* — 2002. — Vol. 86, N 2–3. — P. 249–258.
23. *Stein P. K.* Assessing heart rate variability from real-world Holter reports // *Card Electrophysiol. Rev.* — 2002. — Vol. 6, N 3. — P. 239–244.
24. *Stis A., Stis T.* Current clinical applications of heart rate variability // *Clin. Cardiol.* — 1998. — Vol. 21, N 10. — P. 719–724.
25. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiologic interpretation, and clinical use // *Circulation*. — 1996. — Vol. 93. — P. 1043.
26. *Tsuyi H., Larson M. G., Venditti F. J.* et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events: The Framingham heart study // *Circulation*. — 1996. — Vol. 94. — P. 2850–2855.
27. *Tsuyi H., Venditti F., Manders E.* et al. Reduction heart rate variability and mortality risk in elderly cohort. The Framingham heart study // *Circulation*. — 1994. — Vol. 90. — P. 878–883.
28. *Vaage-Nilsen M., Rasmussen V., Jensen G.* et al. Recovery of autonomic nervous activity after myocardial infarction demonstrated by short-term measurements of SDNN // *Scand. Cardiovasc. J.* — 2001. — Vol. 35, N 3. — P. 186–191.
29. *Vaile J. C., Fletcher J., Al-Ani M.* et al. Use of opposing reflex stimuli and heart rate variability to examine the effects of lipophilic and hydrophilic beta-blockers on human cardiac vagal control // *Clin. Sci. (Lond.)*. — 1999. — Vol. 97, N 5. — P. 609–610.
30. *Zbilut J. P., Lawson L.* Decreased heart rate variability in significant cardiac events // *Crit. Care Med.* — 1988. — Vol. 16, N 1. — P. 64–66.

Поступила 29.11.11

## Сведения об авторах:

*Аметов А. С.*, д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии ГОУ ДПО "РМАПО"; *Парнес Е. Я.*, д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней стоматологического факультета ГОУ ВПО "МГМСУ"; *Пьяных О. П.*, врач-эндокринолог, аспирант каф. эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии ГОУ ДПО "РМАПО".

## Для контактов:

*Аметов Александр Сергеевич*, 125367, Москва, Ивановское шоссе, д. 7. ЦКБ Гражданской авиации, e-mail: endocrif@mtu-net.ru. Телефон: 8(495)490-01-14.