КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616-008.9-07:616.12-018.74+616.839

Смирнова Е.Н.[1,2], Лоран Е.А.[1,2], Шулькина С.Г.[1,2], Подтаев С.Ю.[2]

ОСОБЕННОСТИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ И ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

[1]ГБОУ ВПО Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, г. Пермь
[2]Институт механики сплошных сред УрО РАН, г. Пермь

Резюме. *По свидетельству экспертов ВОЗ метаболический синдром (МС) можно считать «пандемией XXI века», поскольку его распространенность среди населения развитых стран составляет 20-40%. В качестве группы сравнения исследованы практически здоровые лица (16 человек, средний возраст (45,3±2,3лет; p>0.05). Для оценки реакции микрососудистого тонуса использовался метод вейвлет-анализа колебаний кожной температуры при охлаждении конечности. Всем пациентам проводилось исследование вариабельности ритма сердца. Пациенты с МС имели значимые отличия по всем метаболическим показателям. Наше исследование показало, что в группе МС отмечается снижение вариабильности ритма сердца, по сравнению с группой здоровых, что формирует высокий риск кардиальных осложнений. Проведение холодовой пробы выявило признаки эндотелиальной дисфункции в группе МС, что проявлялось снижением индексов вазодилатации в эндотелиальном и нейрогенном частотном диапазоне. Наличие эндотелиальной дисфункции достоверно коррелирует с признаками снижения вариабильности ритма сердца.*

Ключевые слова: *метаболический синдром, эндотелиальная дисфункция, холодовая проба.*

Smirnova E. N.[1,2], Laurent E. A.[1,2], Shulgina S.G.[1,2], Potaev S. Y.[2]

FEATURES OF ENDOTHELIAL AND AUTONOMIC DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

Summary. *According to WHO experts metabolic syndrome (MS) can be considered a " pandemic of the XXI century " because of its prevalence in the population in developed countries is 20-40 %. As a comparison group studied 16 healthy individuals aged 45,3±2,3 years. To evaluate the response of microvascular tonus was used method of wavelet -analysis oscillations of skin temperature during cooling of the limb. All patients underwent the study of heart rate variability. Patients with MS have significant differences in all metabolic parameters. Our study showed that in a group of MS is marked decrease in the variability of heart rate, compared with the healthy group , which forms a high risk of cardiac complications. Conducting cold test showed signs of endothelial dysfunction in MS group , which was manifested in a decrease in the index of vasodilatation in endothelial and neurogenic frequency range. The presence of endothelial dysfunction significantly correlated with signs of reducing the variability of the heart rhythm.*

Keywords: *metabolic syndrome, endothelial dysfunction, cold test.*

Введение. По свидетельству экспертов ВОЗ, метаболический синдром (МС) можно считать «пандемией XXI века», поскольку его распространенность среди населения развитых стран составляет 20-40%. Работы, посвященные МС, убедительно показывают, что сердечно-сосудистая система является основной мишенью, на которую воздействуют все компоненты синдрома [1,2].

В основе МС лежит инсулинорезистентность (ИР). В последние годы считается, что ИР является важным независимым фактором риска развития атеросклероза, таким же как артериальная гипертензия (АГ) и ожирение. Однако точный механизм, посредством чего ИР реализует негативное проатерогенное действие на сосудистую стенку остается не ясным. Авторы первой гипотезы утверждают, что эндотелиальная дисфункция при МС – вторична, и является следствием воздействия компонентов МС, авторы второй гипотезы считают, что ИР является не следствием, а причиной ИР. Таким образом, эндотелиальная дисфункция является ранним признаком МС, своевременная диагностика которой может иметь благоприятное

прогностическое значение [3,6]. Диагностика начальных стадий патологических состояний в настоящее время рассматривается как приоритетная задача клинической медицины и внедрение неинвазивных методов диагностики эндотелиальной дисфункции, в частности, основанных на вейвлет-анализе колебаний кожной температуры актуально [5,9,10].

Особенности работы вегетативной нервной системы у больных с МС на стадии преддиабета представляет обоснованный интерес, поскольку нарушения функции автономной нервной системы оказывают серьезное влияние на качество жизни больных, увеличивают риск острой сердечно-сосудистой патологии. Изучение вариабельности сердечного ритма (ВСР) является оптимальным методом исследования состояния регуляторных систем организма при МС. Анализ регулируемого вегетативной нервной системой (ВНС) сердечного ритма дает полную информацию о модулирующем влиянии на сердце парасимпатического и симпатического ее отделов, что позволяет прогнозировать неблагоприятные кардиальные исходы [4,11].

Цель нашего исследования-изучить состояние вегетативной нервной системы и эндотелиальной дисфункции у пациентов с метаболическим синдромом.

Материалы и методы. В исследование были включены 50 пациентов с МС в возрасте от 25 до 55 лет (42,3±8,3 года). В качестве группы сравнения исследованы практически здоровые лица (16 человек, средний возраст 45,3±2,3лет; $p>0.05$).

МС устанавливали в соответствии с критериями ВНОК (2009): абдоминальное ожирение - объем талии ≥94 см у мужчин, ≥80 см у женщин в сочетании с любыми 2 из следующих критериев - повышение триглицеридов (ТГ) ≥1,7 ммоль/л; снижение липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) у женщин <1,3 ммоль/л, у мужчин- <1,03 ммоль/л; АД ≥135/85 мм рт. ст.; повышение уровня глюкозы плазмы ≥5,6 ммоль/л.

В исследование не включали пациентов с вторичными формами артериальной гипертензии (АГ), СД, ИБС, сердечной недостаточностью 3-4 функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца, воспалительными заболеваниями миокарда, системными заболеваниями соединительной ткани, онкологическими заболеваниями.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле Кетле: масса тела (кг)/рост ($м^2$). Во время исследования больные не придерживались низкокалорийной и низкоуглеводной диет.

Уровни липидов, глюкозы плазмы крови, креатинина, мочевой кислоты, трансаминаз, билирубина определяли стандартными биохимическими методами. В исследование не включались пациенты, получающие бета-блокаторы и статины, 12 человек в качестве антигипертензивной терапии получали ингибиторы АПФ.

Вариабельность ритма сердца изучалась на компьютерном электрокардиографе «Поли-Спектр Ритм» и обрабатывалась при помощи программного обеспечения «Поли-Спектр.NET». Исходный тонус определяли согласно спектрального и временного анализа ВРС при 5-минутной фоновой записи, вегетативную реактивность - по данным активной ортостатической пробы (АОП). Оценивались параметры общей мощности спектра (TP), показатель высокочастотных (HF) и низкочастотных(LF) колебаний; выраженность очень низкочастотных колебаний (VLF), характеризующих влияние высших вегетативных центров на подкорковый сосудодвигательный центр, LF/HF (коэффициент вагосимпатического баланса) – отношение мощности волн низкой частоты (LF) к мощности волн высокой частоты (HF). Вегетативную реактивность парасимпатического отдела ВНС определяли по коэффициенту К30:15, симпатического отдела – по приросту показателя LF/HF и динамике волн LF и VLF диапазона в АОП. Состояние сегментарных (LF, HF) и надсегментарных (VLF) механизмов ВРС оценивали по индексу централизации (IC) по формуле Н.Б. Хаспековой (1996): IC = (HF+LF)/VLF). Фактически – это количественная характеристика соотношений между влияниями центрального и автономного контуров регуляции сердечного ритма. Использовались следующие рекомендуемые временные параметры для практического использования: RRNN среднее значение всех R–R интервалов в выборке. SDNN, мс- стандартное отклонение от средней продолжительности NN-

интервалов. PNN50 – процентная представленность эпизодов различия последовательных интервалов более, чем на 50мс. CV, % коэффициент вариации.

Для оценки реакции микрососудистого тонуса использовался метод вейвлет-анализа колебаний кожной температуры при охлаждении контрлатеральной конечности [5,9,10]. Во время проведения холодовой пробы пациент находился в положении лежа на спине, температура в помещении при проведении измерений составляла 22,5±0,5^{0}С. Регистрировалась температура тыльной поверхности дистальной фаланги указательного пальца правой кисти прибором «Микротест» (Пермь, Россия), обеспечивающим разрешение по температуре 0,001^{0}С. В процессе проведения холодовой пробы кисть левой руки погружалась в ванночку с водно-ледовой смесью (температура 0^{0}С) на 3 минуты. Измерение температуры проводилось непрерывно: в течение 10 минут до пробы, во время холодовой пробы (3 минуты) и в течение 10 минут после проведения пробы.

Частотно-временной анализ колебаний температуры проводился с использованием вейвлет-анализа. Для реконструкции колебаний в эндотелиальном (0,02-0,0095 Гц), нейрогенном (0,05-0,02 Гц) и миогенном (0,05-0,14 Гц) частотном диапазонах применяли обратное вейвлет-преобразование [5,6].

Для оценки вклада различных механизмов регуляции сосудистого тонуса была выбрана величина среднеквадратичных амплитуд колебаний кожной температуры <ΔT> в соответствующем частотном диапазоне. В каждом частотном диапазоне оценивались изменения среднеквадратичных амплитуд колебаний: $k = STi/ST_1$, где ST_1 среднеквадратичные амплитуды колебаний до холодовой пробы, а STi -среднеквадратичные амплитуды колебаний для соответствующих временных интервалов (во время пробы, в течение 3 и 10 минут после пробы). Полученные показатели мы обозначили как индекс вазоконстрикции и индексы восстановления. За индекс вазоконстрикции (ИВК) принято значение $k= ST_2/ ST_1$, где ST_2 амплитуды колебаний во время холодового воздействия. За индекс постхолодовой вазодилатации -1 (ИВД-1) принято значение $k= ST_3/ ST_1$, где ST_3 – амплитуды колебаний в течение первых 3 мин после окончания холодового воздействия. За индекс постхолодовой вазодилатации -2 (ИВД-2) принято значение $k= ST_4/ ST_1$, где ST_4 – амплитуды колебаний в интервале от 3 до 10 мин после холодового теста.

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью интегрированного пакета для статистического анализа «Statistica 6». Оценка статистической значимости различий (p) между группами наблюдения проводилась с использованием непараметрических методов сравнения по качественным и количественным признакам (критерий Мана-Уитни). Для корреляционного анализа использован критерий Спирмена (R). Различия показателей считались статистически значимыми при $p\leq0,05$.

Результаты и обсуждение. Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) и АГ была выявлена у всех пациентов. Средняя длительность АГ составила 4,57±2,58 года. Большинство пациентов с МС (60%) имели первую степень ожирения, 40% – вторую.

В результате исследования биохимических показателей пациентов с МС по сравнению с группой практически здоровых лиц были выявлены повышенный уровень холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), глюкозы, мочевой кислоты, инсулина (табл. 1).

Таблица 1

Клиническая характеристика больных в сравниваемых группах (M±SD)

Параметры	МС (n=50)	Здоровые (n=16)	p
возраст	47,9±8,3	45,3±2,3	0,7
ОТ см	107,9±2,3	80,7±1,1	0,0001
ИМТ кг/м²	36,8 ±1,3	27±1,3	0,0001
САД мм рт.ст.	145,0±2,1	125,3±3,2	0,0001
ДАД мм рт.ст.	92,6±1,1	78,5±3,3	0,0001
глюкоза ммоль/л	5,7±0,13	4,21±0,12	0,0001

ХС моль/л	5,8±0,13	4±0,12	0,004
ЛПНП ммоль/л	3,8±0,13	2,43±0,09	0,03
ЛПВП ммоль/л	1,4±0,05	1,4±0,04	0,3
ТГ ммоль/л	2,0±0,25	0,57±0,08	0,001
НвА1с %	5,9±0,08	5,1±0,07	0,04

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; ОТ – объем талии; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ХС – общий холестерин; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ТГ – триглицериды; НвА1с % – гликированный гемоглобин; HOMA-IR – индекс инсулинорезистентности.

Анализ исходного вегетативного статуса показал, что в обеих группах преобладают пациенты с эйтонией. В группе больных МС представленность симпатикотонии была в 2 раза выше, чем ваготонии (рис. 1).

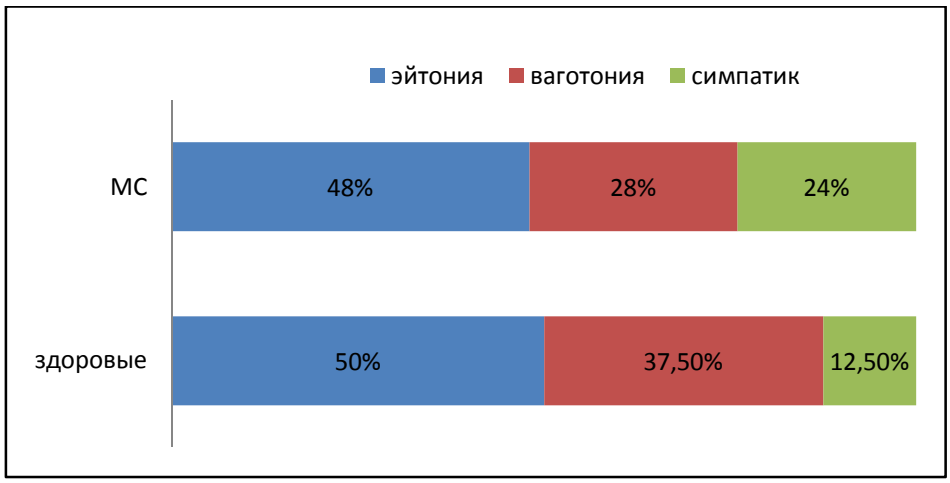

Рис. 1. Распределение пациентов в группах по исходному вегетативному тонусу**.**

Общая мощность спектра (ТР, мс²) у пациентов с метаболическим синдромом была достоверно ниже, чем в контрольной группе (табл.2). Индекс централизации был одинаковый в обеих группах, что свидетельствует о преобладании высокочастотных и низкочастотных колебаний над гуморальным компонентом. Показатели временного анализа SDNN и CV в группе метаболического синдрома были достоверно ниже, чем в группе сравнения, что свидетельствует об усилении влияния СНС.

Результаты ортостатической пробы показали снижение ТР в обеих группах. Реактивность симпатического и парасимпатического отдела оказалась сниженной у пациентов с метаболическим синдромом: К 30/15 составил 1,20±0,12, а в контрольной группе 1,26±0,15, ($p>0,05$). Индекс вагосимпатического равновесия при выполнении пробы смещался в сторону усиления симпатической активности в обеих группах, но его прирост оказался недостаточен при МС и был достоверно ниже группы сравнения (2,8 и 3,5, $p\leq 0,05$ соответственно). Индекс централизации в контрольной группе нарастал во время проведения АОП, а в группе МС уменьшался, что свидетельствует о преобладании нейрогуморального компонента регуляции и относительной гиперсимпатикотонии.

Таблица 2

Показатели вариабельности ритма сердца (M±SD)

Показатель	Фоновая запись		Ортостатическая проба	
	Здоровые	***МС***	***Здоровые***	***МС***
ТРмс^2	3,438±2,682	2121,9±1929,6*	3,376±2,109,0	1740±1425*
%VLF	40,5±23,8	40,8±16,2	39,2±15,7	50,4±13,5
%LF	29,4±13,6	30,8±9,2	49,9±14,5	36,8±12,5

%HF	30,1±19,8	28,4±13,8	10,9±4,2	12,8±7,5
LF/HF	1,6±1,9	1,5±1,1	5,8±2,8	4,2±3,4
IC	1,5±0,8	1,5±1,1	1,9±1,0	1,2±0,7*
RRNN	898,6±150,0	905,6±150,4	759±111,7	769±113,9*
SDNN	54,4±23,2	40,8±18,6*	55±17,1	38,5±14,9*
pNN50%	17,2±20,3	11,4±16,3	6,9±9,6	3,0±4,9*
CV%	6,0±2,2	4,4±1,6*	7,3±1,8	4,9±1,7*
K30/15			1,26±0,15	1,20±0,12

Примечание: TP, мс² – общая мощность спектра; LF – низкочастотный компонент; HF – высокочастотный компонент; LF/HF – коэффициент вагосимпатического баланса; VL – очень низкочастотный компонент; IC – индекс централизации; RRNN – среднее значение всех R–R интервалов в выборке; SDNN – стандартное отклонение от средней продолжительности NN-интервалов; pNN50% – процентная представленность эпизодов различия последовательных интервалов более, чем на 50мс; CV% – коэффициент вариации; K30/15 – коэффициент вегетативной реактивности; * – $p < 0,05$ между группами, в соответствующих диапазонах.

В таблице 3 представлены значения индексов вазоконстрикции и постхолодовой вазодилатации. Значение индекса вазоконстрикции (ИВК) отражает степень реакции сосудов на холодовое воздействие за счет уменьшения амплитуды температурных осцилляций по сравнению с исходными значениями. Индексы постхолодовой вазодилатации (ИВД-1 и ИВД-2) отражают увеличение амплитуды колебаний после окончания холодового воздейст-вия и отражают активность вазодилаторных механизмов.

Таблица 3

Значения индексов вазоконстрикции и постхолодовой вазодилатации в группах (M±SD)

Диапазон колебаний	Группа	ИВК	ИВД-1	ИВД-2
Эндотелиальный	Контроль	0.47±0.19	1.11±0.51	1.03±0.49
	МС	0.61±0.18*	0.88±0.25*	0.69±0.21*
Нейрогенный	Контроль	0.43±0.23	0.95±0.44	0.9±0.25
	МС	0.70±0.61*	0.92±0.35	0.83±0.31
Миогенный	Контроль	0.47±0.23	0.75±0.34	0.71±0.18
	МС	0.62±0.32	0.84±0.27	0.77±0.29

Примечание: ИВК – индекс вазоконстрикции; ИВД-1 – индекс постхолодовой вазодилатации-1; ИВД-2 – индекс постхолодовой вазодилатации-2; * – $p < 0,05$ между группами, в соответствующих диапазонах.

Адекватная реакция эндотелия на холодовой стресс здоровых лиц характеризуется снижением амплитуд колебаний, а затем происходит восстановление их величины. В нашем случае, в группе контроля ИВК достиг значения 0,5, а при удалении холодового воздействия произошло увеличение индексов практически в 2 раза, до 1.

В группе больных МС значения ИВК были значимо выше, чем у здоровых лиц, что может свидетельствовать о нарушении реакции сосудов на холод в виде недостаточного снижения осцилляций амплитуд кожной температуры. Значения индексов постхолодовой вазодилатации (ИВД-1 и ИВД-2) в группе МС оказались значимо меньше, поскольку амплитуды колебаний кожной температуры не увеличились до исходных значений. Явные нарушения микроциркуляции выявлялись в эндотелиальном и нейрогенном диапазонах частот.

Корреляционные взаимодействия в группе МС показали зависимость активности вазодилатации от уровня гликемии: при увеличение уровня HвA1c наблюдалось снижение ИВД -2 в нейрогенном ($r=-0,87$; $p=0,002$) и эндотелиальном ($r=-0,75$; $p=0,03$) диапазонах частот.

В группе МС показатель ИВД-1 для эндотелиального диапазона коррелировал с рядом показателей кардиоинтервалограммы: величиной TP (r=0,31, p=0,04), SDNN (r=0,31, p=0,04) и CV% (r=0,42, p=0,005). Следовательно, восстановление амплитуд колебаний после холодовой пробы происходит тем лучше, тем выше вариабельность ритма сердца.

Как известно, обменные нарушения при МС отражаются на функционировании практически всех органов и систем, при этом наиболее серьезные изменения происходят в сердечно-сосудистой системе. В патогенезе этих нарушений важная роль отводится активации симпатической нервной системы, которая способствует развитию периферической инсулинорезистентности. В свою очередь, гиперинсулинемия стимулирует симпатическую нервную систему и повышает продукцию катехоламинов, в связи с чем возникает необходимость восполнения возрастающих метаболических потребностей организма [1, 4]. В нашем исследовании среди пациентов с МС, по сравнению с контрольной группой, в фоновой записи преобладала симпатикотония, что не противоречит данным других авторов [3, 4]. Имеются данные, что снижение вариабильности ритма сердца наряду с высокой частотой сердечных сокращений и нарушениями ритма являются коррегируемыми факторами, увеличивающими риск неблагоприятных кардиальных исходов [4, 11]. Наше исследование показало, что в группе МС отмечается снижение вариабильности ритма сердца, по сравнению с группой здоровых, что формирует высокий риск кардиальных осложнений.

В литературе описано, что у больных МС без диабета при проведении функциональных проб сохраняется вегетативный уровень регуляции, и только при наличии диабета, регистрируется переход с автономного уровня регуляции на гуморально-метаболический [4, 11]. Наше исследование показало, что при проведении АОП у больных МС без диабета, но с нарушенной толерантностью к углеводам, отмечается преобладание очень низкочастотного компонента, что свидетельствует об избыточной активации гуморально-метаболических влияний на синусовый узел и лишь относительной симпатикотонии. Снижение реактивности симпатического и парасимпатического отдела у пациентов с метаболическим синдромом проявлялось снижением общей мощности спектра, показателей временного анализа, низким приростом LF-компонента при проведении ортостатической пробы; снижение коэффициента 30/15 (К 30/15) при проведении ортостатической пробы. В исследовании Кратнова А.Е. также присутствуют данные о дисфункции вегетативной нервной системы со снижением симпатических влияний на сердце (уменьшение показателей LF и VLF) при наличие метаболического синдрома у мужчин [4]. Полученные результаты свидетельствуют об истощении автономного уровня регуляции и снижении адаптационного потенциала, что может привести к формированию классической автономной кардиальной нейропатии.

Проведение холодовой пробы выявило признаки эндотелиальной дисфункции в группе МС, что проявлялось снижением индексов вазодилатации в эндотелиальном и нейрогенном частотном диапазоне. Было выявлено, что увеличение гликемии, даже в рамках нарушения толерантности к глюкозе, сочетается с достоверным снижением индексов вазодилатации, то есть с прогрессированием эндотелиальной дисфункции. Кроме того было установлено, что наличие эндотелиальной дисфункции достоверно коррелирует с признаками снижения вариабильности ритма сердца. Таким образом, у больных МС выявляется связь между нарушением эндотелиальной функции и начальными признаками автономной кардиальной нейропатии.

Выводы:

1. Эндотелиальная дисфункции при МС в большей степени проявляется нарушением вазодилатации и связана со снижением вариабильности ритма сердца.
2. При МС без сахарного диабета уже имеются признаки кардиальной нейропатии, что в сочетании с обменными нарушениями усугубляет вероятность развития неблагоприятных кардиальных исходов в данной группе пациентов.

Работа поддержана ГРАНТом РНФ 14-15-00809.

Литература:

1. Бабунц И.В. Азбука анализа вариабельности сердечного ритма / И.В. Бабунц, Э.М. Мираджанян, Ю.А. Машаех. – М. Изд. «Принт-Мастер», 2011. – 45 с.
2. Колесникова М.Б. Эффективность применения Кудесана у подростков с метаболическим синдромом / М.Б. Колесникова, Т.А. Червинских// Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т. 10, № 5. – С. 102-106.
3. Кратнов А.Е. Влияние факторов метаболического синдрома на изменение вариабельности ритма сердца / А.Е. Кратнов, О.В. Климачева, С.В. Третьяков // Современные технологии в медицине. – 2011. – №3. – С. 102-105.
4. Михайлов В.М. «Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения метода» / В.М. Михайлов. – Иваново, 2000. – 200 с.
5. Подтаев С. Ю. Способ регистрации микроциркуляции крови: патент № 2390306 от 08.12.08 / С. И. Подтаев [и др.] // Бюл. № 15. – 27.05.10.
6. Шишкин А.Н. Эндотелиальная дисфункция, метаболический синдром и микроальбуминурия /А.Н. Шишкин, М.Л. Лындина // Нефрология. – 2009. – Т.13, №3. – С.24-31.
7. Bagry H. S. Metabolic syndrome and insulin resistance/ H.S. Bagry, S. Raghavendram, F. Carli // An-esthesiology. – 2008. – 108(3). – P. 506–523.
8. Bao W. Persistent elevation of plasma insulin levels is associated with increased cardiovascular risk in children and young adults: The Bogalusa Heart Study/ W. Bao, S.R. Srinivasan, G.S. Berenson // Circulation. – 1996. – 93(1). – P.54–59.
9. Podtaev S. Wavelet-based Correlations of Skin Temperature and Blood Flow Oscillations / S. Podtaev, M. Morozov, P. Frick // Eng. – 2008. – Vol. 8. – P.185–189.
10. Smirnova E. Assessment of endothelial dysfunction in patients with impaired glucose tolerance during a cold pressor test / E. Smirnova, S. Podtaev, I. Mizeva, E. Loran //Diabetes and Vascular Disease Research. – August 2013. – P. 1-9
11. Vinik A.I. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy / A.I. Vinic, D. Ziegler // Circulation. – 2007. – № 115. – P. 387-397.