

Взаємозв'язок між спектральними показниками варіабельності серцевого ритму та порушеною глікемією натще у практично здорових осіб та осіб з дисциркуляторною атеросклеротичною енцефалопатією похилого віку



О. В. Коркушко¹,
В. П. Чижова¹,
В. В. Кузнєцов¹,
К. О. Апихтін¹,
Н. М. Кошель¹,
М. С. Черська²,
Т. О. Проскура¹,
І. А. Самоць¹,
Н. С. Наумчук¹

Мета — з'ясувати особливості та взаємозв'язок між спектральними показниками варіабельності серцевого ритму, рівнем глюкози натще і показниками ліпідного профілю у практично здорових осіб та осіб з атеросклеротичною дисциркуляторною енцефалопатією (ДЕ) похилого віку.

Матеріали та методи. У дослідження було залучено 77 осіб різного віку, яких розподілили на групи практично здорових осіб (середнього віку — 19 осіб, похилого віку — 27 осіб) та осіб з ознаками ДЕ (15 та 16 осіб відповідно). У групах осіб похилого віку виділили підгрупи залежно від рівня глікемії натще (концентрація глюкози $< 6,1$ та $\geq 6,1$ ммоль/л). Систолічний і діастолічний артеріальний тиск вимірювали у сидячому положенні щонайменше через 10 хв відпочинку. Рівень глюкози в плазмі крові визначали стандартним глюкозооксидазним методом, показники ліпідограми — за допомогою автоматичного аналізатора. Для оцінки ризику розвитку серцево-судинних захворювань обчислювали показники серцево-судинного ризику (індекс Castelli та індекс Boizel). Усім пацієнтам з виявами енцефалопатії проведено 24-годинне голтерівське моніторування електрокардіограми, здоровим особам — 5-хвилинний запис електрокардіограми.

Результати. Частота виявлення гіперглікемії натще у пацієнтів з ознаками ДЕ 1—2 стадії в 3,4 разу ($p < 0,05$) перевищувала показник у практично здорових осіб аналогічного віку. Виявлено наявність статистично значущого зв'язку між віком і холестерином ліпопротеїдів високої густини ($r = +0,47$; $p < 0,05$), коефіцієнтом атерогенності ($r = -0,40$; $p < 0,05$), індексом Castelli ($r = -0,40$; $p < 0,05$), індексом Boizel ($r = -0,31$; $p < 0,05$), частотою серцевих скорочень (ЧСС) ($r = -0,45$; $p < 0,05$), а також між індексом Boizel та ЧСС ($r = +0,44$; $p < 0,05$), LF/HF ($r = +0,57$; $p < 0,05$), між ЧСС та LF/HF, між тригліцеридами і ЧСС ($r = +0,43$; $p < 0,05$), LF/HF ($r = +0,53$; $p < 0,05$) та між холестерином ліпопротеїдів дуже низької густини і ЧСС ($r = +0,44$; $p < 0,05$), LF/HF ($r = +0,53$; $p < 0,05$). Установлено, що гіперглікемія та дисліпідемія суттєво впливають на показники варіабельності ЧСС в осіб з виявами енцефалопатії.

Висновки. З віком в осіб з ознаками ДЕ 1—2 стадії статистично значущо в 3,4 разу збільшується частота виявлення гіперглікемії натще порівняно з практично здоровими особами аналогічного віку. У групі практично здорових осіб віком понад 60 років відзначено тенденцію до зменшення спектральних показників варіабельності серцевого ритму LF і HF, що свідчить про зниження варіабельності серцевого ритму. При розвитку ДЕ 1—2 стадії, навіть у середньому віці, виявлено статистично значуще зменшення величини HF (парасимпатичного впливу) та статистично значуще зростання величини LF (симпатичної активності). В осіб похилого віку з ознаками ДЕ 1—2 стадії з нормоглікемією та гіперглікемією натще на тлі дисліпідемії відбувається активація симпатичної ланки автономної нервової системи, що супроводжується зростанням індексу судинних ускладнень. В осіб із гіперглікемією натще при ДЕ 1—2 стадії ця тенденція має вираженіший характер. Цей факт може бути підтвердженням того, що в розвитку предіабетичних порушень (гіперглікемії натще) одним із механізмів патогенезу є порушення центральних

¹ ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ

² ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України», Київ

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Чижова Валентина Петрівна

д. мед. н., гол. наук. співр.
відділу клінічної фізіології
та патології внутрішніх органів
E-mail: vchizhova@ukr.net

Стаття надійшла до редакції
7 грудня 2020 р.

механізмів регуляції, що призводить до порушення вегетативного балансу з переважанням симпатикотонії та зниженням парасимпатичного впливу на серце, що спричиняє розвиток автономної кардіальної нейропатії.

Ключові слова:

варіабельність ритму серця, гіперглікемія, старіння, дисциркуляторна атеросклеротична енцефалопатія, серцево-судинний індекс, ліпідний профіль.

На сьогодні доведеним фактом є те, що порушення регуляції вегетативної нервової системи (ВНС) корелює з підвищенням смертності від серцево-судинних і цереброваскулярних захворювань, ризиком розвитку небезпечних аритмій та раптової смерті [6, 4]. В Україні проблема серцево-судинних та цереброваскулярних захворювань, зокрема інсульту, є актуальною, оскільки вони спричиняють 67 % летальних наслідків. За цим показником Україна є одним із європейських лідерів. Дані Міністерства охорони здоров'я України свідчать, що інсульт щороку діагностують у понад 140 тис. осіб (понад третину з них становлять особи працездатного віку), 30–40 % пацієнтів помирають протягом перших 30 днів від початку хвороби, близько 50 % — упродовж року, 20–40 % осіб, котрі вижили, залежать від сторонньої допомоги (12,5 % первинної інвалідності). Метааналіз 8 досліджень варіабельності серцевого ритму (BCP) у когорті без серцево-судинної патології, проведений S. Hillebrand та співавт., виявив, що нижче значення BCP пов'язане зі збільшенням ризику виникнення першої серцево-судинної події на 32–45 %, а збільшення BCP за рахунок показника SDNN (стандартне відхилення (SD) величин нормальних інтервалів N-N протягом 24 год) на 1 % сприяє зменшенню розвитку фатальних та нефатальних серцево-судинних захворювань (ССЗ) майже на 1 % [13]. Окрему увагу приділяють аналізу BCP при цукровому діабеті (ЦД), за якого порушення вегетативного забезпечення серця пов'язують переважно з розвитком діабетичної нейропатії — кардіоваскулярної автономної нейропатії. Розвиток останньої спричиняють тривалий перебіг захворювання і відсутність компенсації вуглеводного обміну, що підтверджено в дослідженні EURODIAB.

Одним з патогенетичних механізмів виникнення серцево-судинних та цереброваскулярних захворювань є дисбаланс ВНС з підвищенням активності симпатичного відділу та пригніченням активності парасимпатичного, активацією системи гіпофіз-наднирники, що є закономірною відповіддю на стрес та супроводжує процеси старіння організму [4, 6].

Відповідно до міжнародних стандартів BCP досліджують двома методами: 1) реєстрація RR-інтервалів

протягом 5 хв, 2) реєстрація RR-інтервалів протягом доби. Короткостроковий запис частіше використовують для експрес-оцінки BCP і проведення функціональних та медикаментозних проб. Для точнішої оцінки BCP і дослідження циркадних ритмів вегетативної регуляції застосовують метод добової реєстрації RR-інтервалів [12], але розрахунок більшості показників BCP проводять по кожному послідовному 5-хвилинному періоду. Це пов'язано з тим, що для спектрального аналізу необхідно використати лише стаціонарні відрізки електрокардіограми (ЕКГ), а що триваліший запис, то частіше виявляють нестаціонарні процеси.

Для оцінки високочастотного компонента (HF) ритму серця необхідний запис упродовж близько 1 хв, тоді як для аналізу низькочастотного компонента (LF) — запис упродовж 2 хв. Для об'єктивної оцінки дуже низькочастотного компонента (VLF) BCP тривалість запису має становити не менше ніж 5 хв. Тому для стандартизації досліджень BCP при коротких записах обрано оптимальну тривалість запису 5 хв.

Різні методи спектрального аналізу BCP застосовують, починаючи з кінця 1960-х. У багатьох дослідженнях показано, що в спектрі, отриманому при аналізі коротких записів (від 2 до 5 хв) показників центральної гемодинаміки, розрізняють три головних компоненти: VLF < 0,04 Гц, LF — від 0,04 до 0,15 Гц, HF — від 0,15 до 0,4 Гц [18]. Розподіл потужності та центральна частота у кожному з цих діапазонів не є постійними, можуть варіювати та не збігатися для хвилювих змін різних показників [16]. За даними спектрального аналізу визначають також індекс симпато-парасимпатичного балансу (LF/HF).

Попри високу прогностичну значущість оцінки BCP, відсутні єдині норми значень спектральних показників BCP. Це пов'язують з багатьма чинниками: неоднорідністю досліджуваних вибірок, застосуванням різних методів спектрального аналізу, недотриманням стандартних умов при вимірюванні. Також мало розроблених та впроваджених світових стандартів ведення осіб із гіперглікемією та ЦД 2 типу [8, 17] і досліджень коливань BCP залежно від рівня глікемії при станах, які передують розвитку серцево-судинних та цереброваскулярних захворювань.

Мета роботи — з'ясувати особливості та взаємозв'язок між спектральними показниками варіабельності серцевого ритму, рівнем глюкози натще і показниками ліпідного профілю у практично здорових осіб та осіб з дисциркуляторною атеросклеротичною енцефалопатією похилого віку.

Матеріали та методи

Клінічне дослідження проведено відповідно до законодавства України і принципів Гельсінської декларації з прав людини. Обстежені особи добровільно рішення про участь у дослідженні підтверджували підписом у формі інформованої згоди.

Первинний огляд проводили співробітники поліклінічного відділення Інституту геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України (ліцензія АВ № 511829).

Попередньо відібраним особам різного віку виконано загальноклінічне, клініко-неврологічне, клініко-інструментальні та клініко-лабораторні дослідження.

Критерії залучення у дослідження: практично здорові особи та особи з ознаками дисциркуляторної енцефалопатії (ДЕ) 1–2 стадії середнього та похилого віку.

У дослідження не залучали осіб з порушенням серцевого ритму, серцевою недостатністю, виявами захворювань дихальної системи, центральної та автономної нервової системи, опорно-рухової системи, печінковою або нирковою недостатністю, захворюваннями крові, зловживаннями новотвореннями, тих, хто зловживав алкоголем.

За допомогою клінічних та інструментальних методів відібрано і проведено комплексне обстеження 77 осіб різного віку. Обстежених розподілили на групи практично здорових осіб (середнього віку — 19 осіб, похилого віку — 27 осіб) та осіб з ознаками ДЕ (15 та 16 осіб відповідно). У групах осіб похилого віку виділили підгрупи залежно від рівня глікемії натще (концентрація глюкози < 6,1 та ≥ 6,1 ммоль/л).

У роботі застосовано критерії глікемії натще відповідно до рекомендацій ВООЗ та Міжнародної діабетичної федерації (IDF): норма — ≤ 6,0 ммоль/л, гіперглікемія натще — 6,1–6,9 ммоль/л.

Діагноз ДЕ 1–2 стадії установлювали і підтверджували за даними лабораторних та інструментальних досліджень (ультразвукова доплерографія церебральних артерій, магнітно-резонансна томографія головного мозку). Стадію енцефалопатії визначали за інтенсивністю клініко-неврологічних та когнітивних порушень.

У міжнародному класифікаторі хвороб 10-го перегляду термін «дисциркуляторна енцефалопатія» відсутній. Є 3 рубрики, які відповідають ДЕ:

I 67.3 — прогресивна судинна лейкоенцефалопатія (хвороба Бінсвангера), I 67.4 — гіпертензивна енцефалопатія, I 67.8 — ішемія мозку (хронічна).

Діагноз ДЕ встановлюють за наявності таких критеріїв: 1) клініко-неврологічні симптоми та синдроми, 2) когнітивні та/або емоційно-афективні порушення, підтверджені за допомогою психодіагностичних методів, 3) структурні зміни головного мозку за даними нейровізуалізації (комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія), 4) серцево-судинні захворювання (атеросклероз, артеріальна гіпертензія тощо, виявлені за даними анамнезу та інструментальних досліджень), 5) причинно-наслідкові зв'язки між пп. 1 та 2, 6) клінічні та параклінічні ознаки прогресування цереброваскулярної недостатності.

Забір венозної крові для визначення фонових рівня глюкози та показників ліпідограми проводили вранці натще після 10–14 год нічного голодування. Забір крові із кубітальної вени здійснювали в період з 08:00 до 09:00 після 15-хвилинного перебування пацієнта в стані спокою натще.

Вміст глюкози у сироватці крові визначали глюкозо-оксидазним методом на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі BTS-330, використовуючи реагенти «Глюкоза» набору «Bio Latest» Lachema Diagnostica. Референтні значення концентрації глюкози в сироватці крові, виміряні цим методом, становлять 4,2–6,2 моль/л.

Артеріальний тиск (АТ) вимірювали ртутним сфігмоманометром Еrkameter 3000 (Німеччина) на плечовій артерії на обох верхніх кінцівках тричі з інтервалом понад 1 хв відповідно до рекомендацій Європейського товариства з гіпертензії (ESH) у стані спокою після 5-хвилинного відпочинку. Визначали середнє арифметичне значення цього показника.

Усім пацієнтам проведено запис стандартної ЕКГ. При короткостроковому записі ЕКГ для аналізу ВСР дослідження виконували не раніше ніж через 1,5–2,0 год після їди у затемненій кімнаті, відмінивши за 12 год прийом лікарських засобів, вживання кави, алкоголю, фізичні та психічні навантаження. Запис реєстрували з 9:00 до 12:00 у комфортних умовах за температури повітря 20–22 °С. До початку запису витримано період адаптації до навколишніх умов протягом 5–10 хв. Дослідження у жінок проводили у міжменструальний період. Було усунуто всі подразнювальні впливи: відключено телефон, припинено розмову з пацієнтом, виключено появу в кабінеті інших осіб, зокрема медичних працівників. Стартове дослідження проводили в положенні сидячи з опорою на спинку стільця.

У практично здорових осіб стан автономної регуляції серцево-судинної системи вивчали

методом аналізу ВСР за допомогою монітора «ЮМ-300» фірми «Ютас» (Україна). До початку дослідження витримували період адаптації до навколишніх умов протягом 5–10 хв. Потім протягом 5 хв реєстрували ритмограму в положенні сидячи. Для оцінки ВСР використовували показники, рекомендовані комітетом експертів Європейського товариства кардіологів і Північноамериканського товариства стимуляції та електрофізіології, — спектральні характеристики ритму: VLF, мс² (гуморальна регуляція), LF, мс² (здебільшого симпатична барорефлекторна модуляція), HF, мс² (парасимпатична ланка), а також співвідношення LF/HF [15].

В осіб з ознаками ДЕ 1–2 стадії спектральні показники ВСР оцінювали за даними голтерівського 24-годинного моніторування ЕКГ («Інкарт», РФ).

Для оцінки стану ліпідного обміну визначали рівень загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів високої (ХС ЛПВГ) та низької (ХС ЛПНГ) густини і тригліцеридів (ТГ) у сироватці крові натще за стандартними біохімічними методиками на автоматичному біохімічному аналізаторі Autolab фірми Boehringer Mannheim з використанням реагентів компанії Bio Systems (Іспанія). Вміст ЗХС і ТГ визначали ферментативно-колориметричним методом, рівень ХС ЛПВГ — методом преципітації з фосфорновольфрамовою кислотою, концентрацію ХС ЛПНГ розраховували за формулою Фридвальда (ХС ЛПНГ = ЗХС – (ХС ЛПВГ + ТГ : 2,2)) [11], коефіцієнта атерогенності (КА) — як співвідношення ЗХС та ХС ЛПВГ.

Рівень ліпідів у сироватці крові оцінювали згідно з рекомендаціями NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, Третій звіт групи експертів з виявлення, оцінки та лікування гіперхолестеринемії у дорослих у рамках Національної освітньої програми США з холестерину) 2001 р.

Для оцінки ризику розвитку ССЗ розраховували показник серцево-судинного ризику (індекс

Castelli) як співвідношення ЗХС та ХС ЛПВГ та описане Boizel відношення ТГ/ХС ЛПВГ > 3 [9, 10, 14].

З огляду на те, що показники мали розподіл, наближений до нормального, дані наведено як середнє арифметичне значення та стандартна похибка середньої арифметичної величини ($M \pm m$). Статистичну обробку отриманих даних виконано за допомогою програми «Statistica 10.0 for Windows» (StatSoft, США). Вірогідність різниці середніх величин між групами оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Для порівняння частоти трапляння якісних показників застосовували критерій χ^2 Пірсона для таблиць спряженості з поправкою Йейтса. Різницю вважали статистично значущою за $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Групи пацієнтів були порівнянні за віком, співвідношенням статей та рівнем артеріального тиску (табл. 1). Серед практично здорових осіб середнього віку у 3 рівень АТ відповідав I ступеню, серед осіб похилого віку — у 7. Всі особи з ознаками ДЕ 1–2 стадії обох вікових груп мали II ступінь підвищення АТ.

Частота виявлення гіперглікемії натще у пацієнтів з ознаками ДЕ 1–2 стадії в 3,4 рази ($\chi^2 = 4,227$; $p < 0,05$) перевищувала показник у практично здорових осіб аналогічного віку (див. табл. 1).

Результати ЕКГ у практично здорових осіб різного віку трактували як вікову норму. Усі пацієнти з ознаками ДЕ 1–2 стадії мали правильний синусовий ритм. У частини обстежених виявлено незначні дифузні зміни міокарда. В цілому стан серцево-судинної системи цієї групи можна схарактеризувати як такий, що відповідає віку, з наявністю в осіб похилого віку виявів атеросклерозу.

При аналізі показників ліпідограми відзначено тенденцію до підвищення рівня ЗХС у групі осіб з ознаками ДЕ 1–2 стадії, більш виражений у пацієнтів похилого віку ($p < 0,05$). В осіб

Таблиця 1. Характеристика обстежених осіб (n = 77)

Показник	Практично здорові		ДЕ 1–2 стадії	
	40–59 років (n = 19)	≥ 60 років (n = 27)	40–59 років (n = 15)	≥ 60 років (n = 16)
Вік, роки	51,8 ± 1,4	67,0 ± 1,1	54,8 ± 1,2	64,9 ± 1,0
Чоловіки/жінки	9/10	7/ 20	8/ 7	6/ 10
САТ, мм рт. ст.	129,10 ± 16,84	134,48 ± 18,02	141,35 ± 14,01	147,67 ± 13,29
ДАТ, мм рт. ст.	86,37 ± 11,94	88,59 ± 14,27	92,67 ± 9,53	98,92 ± 8,25
Гіперглікемія натще	3 (15,8 %)	3 (11,1 %)	2 (13,3 %)	6 (37,5 %)*

Примітка. САТ — систолічний АТ; ДАТ — діастолічний АТ.

*Статистично значуща різниця щодо показника здорових осіб відповідного віку ($\chi^2 = 4, 227$; $p = 0,040$).

похилого віку з ознаками ДЕ 1—2 стадії статистично значущо вищими були вміст ХС ЛПНГ та величина КА (табл. 2).

Вартий уваги той факт, що в осіб з ознаками ДЕ 1—2 стадії був більшим вміст ХС ЛПВГ. Імовірно, це зумовлено тим, що в цю групу були залучені особи, родичі яких були довгожителами (відомо з анамнезу обстежених осіб).

Також оцінили показники, котрі відображують кардіоваскулярний ризик, — індекс Castelli та індекс, описаний Boizel та співавт. (див. табл. 2). Ці показники були практично однакові в групах обстежених осіб, але значення індексу Castelli було найбільшим у групі осіб похилого віку з ознаками ДЕ 1—2 стадії ($p < 0,05$).

Статистично значуще зростання рівня ЗХС, ХС ЛПНГ і КА свідчило про атерогенну спрямованість змін ліпідного обміну в осіб похилого віку з ознаками ДЕ 1—2 стадії. Виявлено наявність статистично значущого зв'язку між віком та ХС ЛПВГ ($r = +0,47$; $p < 0,05$), КА ($r = -0,40$; $p < 0,05$), індексом Castelli ($r = -0,40$; $p < 0,05$), індексом

Boizel ($r = -0,31$; $p < 0,05$), частотою серцевих скорочень (ЧСС) ($r = -0,45$; $p < 0,05$).

Аналіз спектральних показників ВСР виявив тенденцію до зменшення величини LF і HF ($p = 0,08$) у групі практично здорових осіб похилого віку порівняно з особами середнього віку, що свідчить про зниження ВСР і часто спостерігається при старінні. У пацієнтів з ДЕ 1—2 стадії зафіксували статистично значуще ($p < 0,05$) зменшення величини HF і статистично значуще ($p < 0,05$) збільшення значення LF навіть в осіб середнього віку порівняно з практично здоровими особами аналогічного віку (табл. 3). Така спрямованість пов'язана з відповіддю серця на вегетативні впливи, підвищену активність симпатичного відділу ВНС та функціональний стан судинного центру. Зростання величини VLF ($p < 0,05$) відображувало стан нейрогуморального і метаболічного рівня регуляції та вплив вищих вегетативних центрів (надсегментарних відділів) на нижні сегментарні рівні ВНС (зокрема на судиноруховий центр). Вираженіші

Таблиця 2. Показники глікемії натще та ліпідного профілю в обстежених осіб різного віку ($n = 77$)

Показник	Практично здорові		Особі з ДЕ 1—2 стадії	
	40—59 років ($n = 19$)	≥ 60 років ($n = 27$)	40—59 років ($n = 15$)	≥ 60 років ($n = 16$)
Глюкоза натще, ммоль/л	$5,3 \pm 0,2$	$5,3 \pm 1,1$	$5,6 \pm 0,1$	$5,9 \pm 0,2^*$
ЗХС, ммоль/л	$5,3 \pm 0,3$	$5,0 \pm 0,2$	$5,8 \pm 0,4^{**}$	$6,5 \pm 0,3^{**}$
ТГ, ммоль/л	$1,4 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,3$	$1,4 \pm 0,1^*$
ХС ЛПВГ, ммоль/л	$1,3 \pm 0,1$	$1,6 \pm 0,1^*$	$1,7 \pm 0,2$	$1,6 \pm 0,1^*$
ХС ЛПНГ, ммоль/л	$3,3 \pm 0,2$	$2,9 \pm 0,1$	$3,2 \pm 0,3$	$4,5 \pm 0,3^{* \# \&}$
ХС ЛПДНГ, ммоль/л	$0,6 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,2$	$0,5 \pm 0,1$
КА	$3,1 \pm 0,2$	$2,2 \pm 0,1$	$3,0 \pm 0,4$	$3,2 \pm 0,3$
ЗХС/ХС ЛПВГ	$4,0 \pm 0,2$	$3,2 \pm 0,1^*$	$3,7 \pm 0,4$	$4,2 \pm 0,3^*$
ТГ/ХС ЛПВГ	$1,2 \pm 0,2$	$0,7 \pm 0,1^*$	$1,0 \pm 0,2$	$0,7 \pm 0,1$

Примітка. ХС ЛПДНГ — холестерин ліпопротеїнів дуже низької густини.

* Статистично значуща різниця ($p < 0,05$) щодо групи практично здорових осіб віком 40—59 років.

Статистично значуща різниця ($p < 0,05$) щодо групи практично здорових осіб віком ≥ 60 років.

& Статистично значуща різниця ($p < 0,05$) щодо осіб з ДЕ 1—2 стадії віком 40—59 років.

Таблиця 3. Спектральні показники варіабельності серцевого ритму в обстежених осіб різного віку ($n = 77$)

Показник	Практично здорові		Особі з ДЕ 1—2 стадії	
	40—59 років ($n = 19$)	≥ 60 років ($n = 27$)	40—59 років ($n = 15$)	≥ 60 років ($n = 16$)
VLF, мс^2	$614,1 \pm 84,2$	$621,0 \pm 85,4$	$1169,0 \pm 99,5^{**}$	$1864,2 \pm 231,7^{* \# \&}$
LF, мс^2	$307,2 \pm 68,6$	$260,0 \pm 37,7$	$464,4 \pm 52,7^{***}$	$697,9 \pm 97,9^{* \# \&}$
HF, мс^2	$299,2 \pm 93,5$	$239,6 \pm 36,6$	$100,3 \pm 13,0^{**}$	$146,7 \pm 22,5$
LF/HF	$1,3 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,1$	$5,0 \pm 0,5^{***}$	$5,1 \pm 0,4^{***}$
ЧСС, за 1 хв	$72,0 \pm 2,0$	$67,8 \pm 1,2^*$	$83,1 \pm 2,3^{**}$	$74,0 \pm 2,1^{\#}$

Примітка. Статистично значуща різниця щодо групи практично здорових осіб віком 40—59 років: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Статистично значуща різниця щодо групи практично здорових осіб віком ≥ 60 років: # $p < 0,05$; & $p < 0,01$.

Статистично значуща різниця щодо осіб з ДЕ 1—2 стадії віком 40—59 років: & $p < 0,05$.

односпрямовані зміни виявлено також в осіб похилого віку з ознаками ДЕ 1–2 стадії ($p < 0,01$).

Зміни показників ВСР супроводжувалися наявністю статистично значущого зв'язку між індексом LF/HF і ЧСС ($r = +0,33$; $p < 0,05$), між HF та ХС ЛПНГ ($r = +0,33$; $p < 0,05$), між ЧСС і ХС ЛПВГ ($r = -0,33$; $p < 0,05$), КА ($r = -0,31$; $p < 0,05$), індексом Castelli ($r = +0,30$; $p < 0,05$). Такий характер змін в осіб з ознаками ДЕ 1–2 стадії свідчить про зменшення парасимпатичного (високочастотного) компонента і зміщення балансу в бік симпатичного (низькочастотного) на тлі активації нейрогуморального та метаболічного рівня регуляції. Ці зміни притаманні автономній кардіальній нейропатії, яка є частим і серйозним ускладненням ЦД, що має важливе значення з урахуванням її наслідків та несприятливого прогнозу щодо виживання пацієнтів [7]. Імовірно, такі зміни зумовлені зниженням парасимпатичних впливів із розвитком симпатикотонії, що призводить до виникнення тахікардії та збільшує ризик розвитку кардіоваскулярних подій.

З огляду на те, що гіперглікемія натще – стан, який тривало передуює розвитку ЦД, у групах осіб похилого віку виділили підгрупи із концентрацією глюкози натще $< 6,1$ та $\geq 6,1$ ммоль/л. Верхня межа глікемії у групі хворих з концентрацією глюкози $\geq 6,1$ ммоль/л становила 6,9 ммоль/л. У цих підгрупах також проаналізували показники

ліпідного спектру крові, кардіоваскулярні індекси та спектральні показники ВСР (табл. 4).

В осіб з ДЕ 1–2 стадії на тлі гіперглікемії натще був вищим рівень ЗХС, ХС ЛПНГ та значення індексу Castelli та КА ($p < 0,05$) порівняно із групою практично здорових осіб із концентрацією глюкози натще $< 6,1$ ммоль/л. Така сама тенденція притаманна і групі осіб з ДЕ 1–2 стадії на тлі нормоглікемії.

Аналіз спектральних показників ВСР показав, що в осіб з ознаками ДЕ 1–2 стадії із нормоглікемією статистично значуще збільшувалося значення VLF, відзначено тенденцію до зменшення величини HF і статистично значуще ($p < 0,05$) зростання величини LF. Ці зміни спричинили збільшення індексу LF/HF за рахунок зростання симпатичних впливів. На тлі гіперглікемії натще в цій групі спостерігали таку саму спрямованість вираженіших змін, тобто в осіб з ознаками ДЕ 1–2 стадії наявна дисрегуляція вегетативного тону із тенденцією до зменшення парасимпатичних впливів при вираженій симпатикотонії ($p < 0,05$). Це може бути підтвердженням концепції щодо розвитку діабетичної нейропатії, яка лежить в основі розвитку автономної кардіальної нейропатії в осіб із предіабетом.

Виявлено статистично значущий зв'язок між індексом ТГ/ХС ЛПВГ та ЧСС ($r = 0,44$; $p < 0,05$), LF/HF ($r = 0,57$; $p < 0,05$), між ЧСС та LF/HF, між ТГ і ЧСС ($r = 0,43$; $p < 0,05$), LF/HF ($r = 0,53$;

Таблиця 4. Показники ліпідного спектру крові, кардіоваскулярні індекси, спектральні показники варіабельності серцевого ритму та частота серцевих скорочень в обстежених осіб похилого віку

Показник	Практично здорові особи (n = 27)	Особі з ДЕ 1–2 стадії (n = 16)	
	$< 6,1$ (n = 27)	$< 6,1$ (n = 10)	$\geq 6,1$ (n = 6)
Глюкоза натще, ммоль/л			
Вік, роки	67,0 \pm 1,2	65,5 \pm 1,4	64,0 \pm 1,5
Глюкоза натще, ммоль/л	5,1 \pm 0,1	5,3 \pm 0,2	6,5 \pm 0,2**
ЗХС, ммоль/л	4,97 \pm 0,2	6,7 \pm 0,5*	6,2 \pm 0,5*
ТГ, ммоль/л	1,2 \pm 0,1	1,3 \pm 0,2	1,3 \pm 0,2
ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,6 \pm 0,1	1,6 \pm 0,1	1,5 \pm 0,1
ХС ЛПНГ, ммоль/л	3,0 \pm 0,1	4,6 \pm 0,5*	4,2 \pm 0,5*
ХС ЛПДНГ, ммоль/л	0,5 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1	0,4 \pm 0,1
КА	2,2 \pm 0,1	3,3 \pm 0,4*	3,2 \pm 0,4*
ЗХС/ХС ЛПВГ	3,2 \pm 0,1	4,3 \pm 0,4*	4,2 \pm 0,4*
ТГ/ХС ЛПВГ	0,7 \pm 0,1	0,8 \pm 0,2	0,8 \pm 0,1
VLF, мс ²	580,8 \pm 85,1	1632,7 \pm 206,0*	2211,5 \pm 483,4**
LF, мс ²	244,0 \pm 39,0	617,7 \pm 113,9*	848,3 \pm 176,5*
HF, мс ²	224,4 \pm 38,6	140,2 \pm 31,3	156,5 \pm 33,8
LF/HF	1,2 \pm 0,1	4,8 \pm 0,6**	5,4 \pm 0,6*
ЧСС, за 1 хв	67,8 \pm 1,4	73,6 \pm 2,7*	74,0 \pm 3,6

Примітка. Статистично значуща різниця щодо групи практично здорових осіб віком 40–59 років: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Статистично значуща різниця щодо групи осіб з ДЕ 1–2 стадії з рівнем глюкози натще $< 6,1$ ммоль/л: * $p < 0,05$.

$p < 0,05$) та між ХС ЛПДНГ і ЧСС ($r = 0,44$; $p < 0,05$), LF/HF ($r = 0,53$; $p < 0,05$).

Такі зміни, які супроводжують стан гіперглікемії та ознаки ДЕ 1–2 стадії, можуть бути предикторами підвищеного ризику розвитку судинних ускладнень, особливо в осіб віком понад 60 років.

Відомо, що з віком виникає дезінтеграція різних рівнів вегетативної регуляції, і швидше зменшується парасимпатичний вплив на серце. В результаті в осіб похилого віку на тлі загального зниження тону ВНС формується відносно домінування симпатичної регуляції, що створює передумови для погіршення коронарного кровопостачання, виникнення аритмій і асоціюється з високим серцево-судинним ризиком в осіб похилого віку [1, 3]. На клітинному рівні при віковій перебудові в різних відділах ВНС (гіпоталамусі, стовбурових структурах мозку, вегетативних гангліях, рецепторах серцево-судинної системи) виникають дистрофічно-деструктивні зміни. У міру старіння в міокарді також відбуваються зміни, які призводять до зниження чутливості до вегетативних впливів [2, 5]. Це все спричиняє виникнення вікових змін і порушень ВСР, що призводить до появи патологічних станів, пов'язаних з нейрогуморальними і метаболічними рівнями регуляції — гіперглікемії натще, виявів ДЕ. Динаміка спектральних показників в осіб з ознаками ДЕ 1–2 стадії на тлі гіперглікемії натще свідчить, що зі зростанням рівня глікемії відбувається напруження компенсаторно-адаптаційних процесів, які, імовірно, лежать в основі активації симпатoadреналової системи.

Оцінка варіабельності серцевого ритму — неінвазивний метод визначення функціонального стану ВНС. Виявлені функціональні розлади ВНС відіграють важливу роль при гіперглікемії в осіб з ознаками ДЕ похилого віку. Можна

розробити оптимальні терапевтичні заходи на основі їх корекції.

Висновки

З віком в осіб з ознаками ДЕ 1–2 стадії статистично значущо в 3,4 рази збільшується частота виявлення гіперглікемії натще порівняно з практично здоровими особами аналогічного віку.

Обстежені особи похилого віку з ознаками ДЕ 1–2 стадії мали атерогенну спрямованість показників ліпідного спектру. У цих осіб виявлено наявність статистично значущого зв'язку між віком і ХС ЛПВГ, коефіцієнтом атерогенності, кардіоваскулярними індексами Castelli та Boizel.

У групі практично здорових осіб віком понад 60 років відзначено тенденцію до зменшення спектральних показників ВСР LF і HF, що свідчить про зниження ВСР. При розвитку ДЕ 1–2 стадії, навіть у середньому віці, виявлено статистично значуще зменшення величини HF (парасимпатичного впливу) та статистично значуще зростання величини LF (симпатичної активності).

В осіб похилого віку з ознаками ДЕ 1–2 стадії з нормоглікемією та гіперглікемією натще на тлі дисліпідемії відбувається активація симпатичної ланки автономної нервової системи, що супроводжується зростанням індексу судинних ускладнень. В осіб із гіперглікемією натще при ДЕ 1–2 стадії ця тенденція має вираженіший характер. Цей факт може бути підтвердженням того, що в розвитку предіабетичних порушень (гіперглікемії натще) одним із механізмів патогенезу є порушення центральних механізмів регуляції, що призводить до порушення вегетативного балансу з переважанням симпатикотонії та зниженням парасимпатичного впливу на серце, що спричиняє розвиток автономної кардіальної нейропатії.

Конфлікт інтересів відсутній.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — О. В. Коркушко, В. П. Чижова, В. В. Кузнєцов; збір матеріалу — В. П. Чижова, М. С. Черська, І. А. Самоць, Н. С. Наумчук; обробка матеріалу — В. П. Чижова, В. В. Кузнєцов, Т. О. Проскура, І. А. Самоць; статистична обробка даних — В. П. Чижова, Н. М. Кошель; написання тексту — В. П. Чижова; редагування статті — О. В. Коркушко, В. П. Чижова, В. В. Кузнєцов, К. О. Анихтін

Список літератури

- Баевский Р. М. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. — М.: Медицина, 1997. — 265 с. <https://studopedia.info/2-119369.html>.
- Стрельцова Л. И., Ткачева О. Н., Дудинская Е. Н. и др. Возрастные изменения вариабельности ритма сердца при различной инсулиночувствительности и длине теломеров // Кардиол. — 2017. — № 7. — С. 52–60. doi: 10.18087/cardio.2017.7.10006.
- Коркушко О. В., Писарук А. В., Лишневская В. И. Возрастные и патологические изменения суточной вариабельности сердечного ритма // Вестн. аритмологии. — 1999. — Т. 14. — С. 30–33.
- Коркушко О. В., Писарук А. В., Шатило В. Б. и др. Анализ вариабельности ритма сердца в клинической практике. — К., 2002. — 192 с. <http://geront.kiev.ua/base-of-publications-on-gerontology/vistavki/321-korkushko-ov-do-85-richchya-z-dnya-narodzhennya-monografiji.htm>.

5. Курьянова Е.В. Вегетативная регуляция сердечного ритма: результаты и перспективы исследования: монография. — 2-е изд., испр. и доп. — Астрахань: Астрахан. ун-т, 2011. — 139 с.
6. Новиков Е.М., Стеблецов С.В., Ардашев В.Н. и др. Методы исследования сердечного ритма по данным ЭКГ: вариабельность сердечного ритма и дисперсионное картирование // Кремлевская медицина. Клинический вестник. — 2019. — № 4. — С. 81—89.
7. Скрипник Н.В., Гриб В.А., Дідушко О.М. Особливості патогенезу та лікування діабетичної вегетативної нейропатії (огляд) // Ліки України. — 2012. — № 2. — С. 6—14.
8. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes —2020 // // Diabetes Care. — Vol. 43, suppl. 1.
9. Baez-Duarte B., Zamora-Ginez I., González-Duarte R. et al. Triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol (TG/HDL-C) index as a reference criterion of risk for metabolic syndrome (MetS) and low insulin sensitivity in apparently healthy subjects // Gac Med. Mex. — 2017. — Vol. 153(2). — P. 152—158.
10. Baez-Duarte B., Sánchez-Guillén M.C., Pérez-Fuentes R. et al. β -Cell function is associated with metabolic syndrome in Mexican subjects // Diabetes Metab Syndr Obes. — 2010. — Vol. 3. — P. 301—309.
11. Friedewald W.T., Kevy I.R., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge // Clin. Chem. — 1972. — Vol. 18. — P. 499—502.
12. Heart rate variability, standards of measurement, physiological interpretation and clinical 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.
13. Hillebrand S. et al. Heart rate variability and first cardiovascular event in populations without known cardiovascular disease: meta-analysis and dose-response meta-regression // Europace. — 2013. — Vol. 15(5). — P. 742—749. doi: <https://doi.org/10.1093/europace/eus341>.
14. Salazar M.R., Carbajal H.A., Espeche W.G. et al. Comparison of two surrogate estimates of insulin resistance to predict cardiovascular disease in apparently healthy individuals // Nutr Metab Cardiovasc. Dis. — 2017. — Vol. 27(4). — P. 366—373. doi: [10.1016/j.numecd.2016.12.002](https://doi.org/10.1016/j.numecd.2016.12.002).
15. Shaffer F., Ginsberg J.P. An overview of heart rate variability metrics and norms // Front Public Health. — 2017. — N 5. — 258. doi: [10.3389/fpubh.2017.00258](https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00258).
16. Singh B., Bharti N. Software tools for heart rate variability analysis // Int. J. Recent Sci. Res. — 2015. — Vol. 6. — P. 3501—3506.
17. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes —2020. Abridged for Primary Care Providers // Clinical Diabetes. — 2020. — Vol. 38(1). — P. 10—38. <https://doi.org/10.2337/cd20-as01>.
18. Ziemssen T., Siepmann T. The investigation of the cardiovascular and sudomotor autonomic nervous system — a review // Front Neurol. — 2019. — Vol. 53. — P. 1—13. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00053>.
19. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus // // Diabetes Care. — 1997. — Vol. 20. — P. 1183—1197.

**О.В. Коркушко¹, В.П. Чижова¹, В.В. Кузнецов¹, К.А. Апихтин¹,
Н.М. Кошель¹, М.С. Черская², Т.А. Проскура¹, И.А. Самоць¹, Н.С. Наумчук¹**

¹ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», Киев

²ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комиссаренко НАМН Украины», Киев

Взаимосвязь между спектральными показателями вариабельности сердечного ритма и нарушениями гликемии натощак у практически здоровых лиц и лиц с дисциркуляторной атеросклеротической энцефалопатией пожилого возраста

Цель — выяснить особенности и взаимосвязь между спектральными показателями вариабельности сердечного ритма, уровнем глюкозы натощак и показателями липидного профиля у практически здоровых лиц и лиц с атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) пожилого возраста.

Материалы и методы. В исследование были включены 77 лиц разного возраста, которых разделили на группы практически здоровых лиц (среднего возраста — 19 лиц, пожилого возраста — 27 лиц) и лиц с признаками ДЭ (15 и 16 соответственно). В группах пожилых лиц выделили подгруппы в зависимости от уровня гликемии натощак (концентрация глюкозы $< 6,1$ и $\geq 6,1$ ммоль/л). Систолическое и диастолическое артериальное давление измеряли в сидячем положении как минимум через 10 мин отдыха. Уровень глюкозы в плазме крови определяли стандартным глюкозооксидазным методом, показатели липидограммы — с помощью автоматического анализатора. Для оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний вычисляли показатели сердечно-сосудистого риска (индекс Castelli и индекс Boizel). Всем пациентам с проявлениями энцефалопатии проведено 24-часовое холтеровское мониторирование электрокардиограммы, здоровым лицам — 5-минутная запись электрокардиограммы.

Результаты. Частота выявления гипергликемии натощак у пациентов с признаками ДЭ 1—2 стадии в 3,4 раза ($p < 0,05$) превышала показатель у практически здоровых лиц аналогичного возраста. Выявлено наличие статистически значимой связи между возрастом и холестерином липопротеидов высокой плотности ($r = +0,47$; $p < 0,05$), коэффициентом атерогенности ($r = -0,40$; $p < 0,05$), индексом Castelli ($r = -0,40$; $p < 0,05$), индексом Boizel ($r = -0,31$; $p < 0,05$), частотой сердечных сокращений (ЧСС) ($r = -0,45$; $p < 0,05$), а также между индексом Boizel и ЧСС ($r = +0,44$; $p < 0,05$), LF/HF ($r = +0,57$; $p < 0,05$), между ЧСС и LF/HF, между триглицеридами и ЧСС ($r = +0,43$; $p < 0,05$), LF/HF ($r = +0,53$; $p < 0,05$) и между холестерином липопротеидов очень низкой плотности и ЧСС ($r = +0,44$; $p < 0,05$), LF/HF ($r = +0,53$; $p < 0,05$). Установлено, что гипергликемия и дислипидемия существенно влияют на показатели вариабельности ЧСС у лиц с проявлениями энцефалопатии.

Выводы. С возрастом у лиц с признаками ДЭ 1—2 стадии статистически значимо в 3,4 раза увеличивается частота выявления гипергликемии натощак по сравнению с практически здоровыми лицами аналогичного возраста.

В группе практически здоровых лиц старше 60 лет отмечена тенденция к уменьшению спектральных показателей вариабельности сердечного ритма LF и HF, что свидетельствует о снижении вариабельности сердечного ритма. При развитии ДЭ 1–2 стадии, даже в среднем возрасте, выявлено статистически значимое уменьшение величины HF (парасимпатического влияния) и статистически значимое увеличение величины LF (симпатической активности). У лиц пожилого возраста с признаками ДЭ 1–2 стадии с нормогликемией и гипергликемией натошак на фоне дислипидемии происходит активация симпатического звена вегетативной нервной системы, сопровождающаяся увеличением индекса сосудистых осложнений. У лиц с гипергликемией натошак при ДЭ 1–2 стадии эта тенденция имеет более выраженный характер. Этот факт может служить подтверждением того, что в развитии предиабетических нарушений (гипергликемии натошак) одним из механизмов патогенеза является нарушение центральных механизмов регуляции, что приводит к нарушению вегетативного баланса с преобладанием симпатикотонии и снижением парасимпатического влияния на сердце, что вызывает развитие автономной кардиальной нейропатии.

Ключевые слова: вариабельность ритма сердца, гипергликемия, старение, дисциркуляторная атеросклеротическая энцефалопатия, сердечно-сосудистый индекс, липидный профиль.

**O. V. Korkushko¹, V. P. Chyzhova¹, V. V. Kuznietsov¹, K. O. Apykhtin¹,
N. M. Koshel¹, M. S. Cherska², T. O. Proskura¹, I. A. Samots¹, N. S. Naumchuk¹**

¹SI «D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of NAMS of Ukraine», Kyiv

²SI «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Kyiv

Relationship between spectral indicators of heart rate variability and fasting glucose level in healthy persons and elderly patients with discirculatory atherosclerotic encephalopathy

Objective – to establish the peculiarities and relationship of spectral indicators of heart rate variability (HRV), fasting glucose level and lipid profile indicators in practically healthy persons and in elderly patients with dyscirculatory atherosclerotic encephalopathy (DEP).

Materials and methods. The study involved 77 subjects of various age, who were divided into two groups: group 1 consisted of apparently healthy persons (19 subjects of middle age and 27 elderly subjects) and group 2 that included patients with DAP manifestations (15 subjects of middle age and 16 elderly persons). In the groups of elderly persons, the subgroups were extracted based on the fasting glucose levels: lower than 6.1 mmol/l and 6.1 mmol/l. The measurements of systolic and diastolic blood pressure were performed in a sitting position after at least 10 min of rest. Plasma glucose levels were determined by a standard glucoseoxidase method, lipid profile was determined by using the automatic analyzer. To assess the risk of cardiovascular disease development, calculations were performed for the indices of the cardiovascular risk: Castelli index and Boizel index. All patients with DEP manifestations underwent 24-hour Holter ECG monitoring, and healthy people underwent 5 min ECG.

Results. The incidence of fasting hyperglycemia in patients with 1–2 stage DEP manifestations was in 3.4 times higher ($p < 0.05$) vs healthy subjects of the same age. The significant correlation has been revealed between age and HDL-C ($r = 0.47$, $p < 0.05$), atherogenic index ($r = -0.40$, $p < 0.05$), heart rate ($r = -0.45$, $p < 0.05$), Castelli index ($r = -0.40$, $p < 0.05$), Boizel index ($r = -0.31$, $p < 0.05$), heart rate ($r = -0.45$, $p < 0.05$). Moreover, correlation has been established between Boizel index and heart rate ($r = +0.44$, $p < 0.05$), heart rate and LF/HF ($r = +0.57$, $p < 0.05$), between TG and heart rate ($r = +0.43$, $p < 0.05$), LF/HF ($r = +0.53$, $p < 0.05$) and between levels of very low density lipoprotein cholesterol and heart rate ($r = +0.44$, $p < 0.05$), LF/HF ($r = +0.53$, $p < 0.05$). It has been established that hyperglycemia and dyslipidemia significantly affected spectral heart rate variability indices in patients with encephalopathy manifestations.

Conclusions. With ageing, the frequency of fasting hyperglycemia in patients with 1–2 stage DEP manifestations was significantly higher in 3.4 times in comparison with practically healthy individuals of the same age. In the group of practically healthy persons over 60 years old, the tendency has been revealed towards a decrease in the spectral parameters of HRV LF and HF, which indicates HRV decrease. With the development of 1–2 stages DEP, even in the middle age, a significant decrease in the value of HF (parasympathetic influence) and a significant increase in the value of LF (sympathetic activity) were revealed. In elderly people with signs of 1–2 stage DEP with normoglycemia and fasting hyperglycemia against the background of dyslipidemia, the sympathetic link of the autonomic nervous system is activated, accompanied by an increase in the index of vascular complications. In patients with 1–2 stages DEP and fasting hyperglycemia, this tendency was even more pronounced. This fact can serve as confirmation that in the development of pre-diabetic disorders (fasting hyperglycemia) one of the pathogenic mechanisms is the violation of the central regulatory mechanisms, which in turn leads to the violation of the autonomic balance with the prevalence of sympathicotonia, and a decrease in the parasympathetic effect on the heart, which leads to development of autonomous cardiac neuropathy.

Key words: heart rate variability, hyperglycemia, ageing, discirculatory atherosclerotic encephalopathy, cardiovascular index, lipid profile