

Анализ временной и частотной областей вариабельности сердечного ритма и взаимосвязи с сахарным диабетом

P. T. Ahamed Seyd, V. I. Thajudin Ahamed, Jeevamma Jacob, Paul Joseph K

Резюме—Сахарный диабет (СД) зачастую характеризуется дисфункцией автономной нервной системы. Анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР) является распространённым неинвазивным методом оценки деятельности автономной нервной системы (АНС). В данном докладе, изменения в деятельности АНС измеряются средствами анализа частотной и временной области вариабельности R-R интервала. Были сделаны электрокардиограммы (ЭКГ) 16 пациентов, страдающих СД, и 16 здоровых пациентов на добровольной основе. Частотный анализ данных извлечённого нормального к нормальному интервала (NN интервала) отметил значительные различия в мощности очень низкой частоты (ОНЧ), мощности низкой частоты (НЧ) и мощности высокой частоты (ВЧ), между пациентами с СД и контрольной группой. Измерения временной области, стандартное отклонение NN интервала, квадратный корень средних квадратов разницы между смежными NN интервалами (RMSSD), последовательные интервалы NN, различающиеся более чем на 50 мс (NN50 Count), пропорция интервалов между NN50 Count (pNN50), треугольный индекс ВСР и треугольная интерполяция гистограммы NN интервалов (TINN), также показали значительное различие между пациентами с СД и контрольной группой.

Ключевые слова—Автономная нервная система, сахарный диабет и анализ

частотной и временной области, вариабельность сердечного ритма.

I. ВВЕДЕНИЕ

Анализ изменчивости сердечного ритма является распространённым неинвазивным методом оценки деятельности автономной нервной системы (АНС) [1]. Интервал между смежными QRS комплексами обозначается как нормальный к нормальному интервал (NN) или R к R (RR) интервал. Изменчивость RR интервала принято называть вариабельностью сердечного ритма (ВСР) [2]. Среди спектра доступных неинвазивных методик оценки состояния автономной нервной системы, ВСР возникла как простой метод оценки симпатовагального баланса и синоатриального уровня [3].

Синусный узел подвержен как симпатическому, так и парасимпатическому (вагальному) воздействию). Принято считать, что такие условия, как принятие вертикального положения, психологический стресс и упражнения ассоциируются с поднятием симпатического тонуса. С другой стороны, вагальный тонус является высоким в состоянии покоя. У здоровых субъектов, симпатический и парасимпатический тонус колеблется в течение дня [4]. Индексы ВСР, такие, как пропорция низкочастотной (НЧ) к высокочастотной (ВЧ) мощности или

фракционной НЧ мощности, были использованы для описания симпатовагального баланса. Ввиду отсутствия симпатического или парасимпатического входа в синусовом узле, он возбуждается на своей собственной частоте или R-R интервале. Когда преобладают вагальные эффекты, сердечный ритм меньше собственной частоты сердечного ритма; когда же симпатические эффекты являются преобладающими, сердечный ритм превосходит собственную частоту сердечного ритма [4]. Было обнаружено, что ВСП уменьшается с возрастом и является максимальной во время сна. Кроме того, она зависит от сердечного ритма, т.е. ВСП выше при более низком сердечном ритме. [5].

Анализ ВСП применялся в исследованиях различных клинических ситуаций, включая диабетическую нейропатию, инфаркт миокарда (ИМ), застойную сердечную недостаточность (ЗСН) и внезапную смерть [3]. Парасимпатическая функция снижается на ранних стадиях развития автономной невропатии сердечно-сосудистой системы, и ВСП, стимулируемая глубоким дыханием, практически во всех случаях опосредована парасимпатическими волокнами. В недавнее время, ВСП, стимулируемая глубоким дыханием (DB-HRV), стала независимым маркером прогноза после ИМ [6]. Уменьшение стандартного отклонения NN интервала (SDNN) помогает предсказать смертельный исход при ЗСН [2]. Аномальная нелинейная ВСП может помочь в прогнозировании внезапной остановки сердца [7].

А. Распространение диабета

Сахарный диабет (СД) является основным, быстро развивающимся и

одним из наиболее распространённых в мире заболеваний, в особенности, в развивающихся странах [8]. Его можно рассматривать как «группу заболеваний, объединённую общей чертой – проблемой с инсулином». По оценке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2006 году около 171 миллионов человек во всём мире были больны диабетом. ВОЗ ожидает, что к 2025 году число людей, страдающих от этого заболевания, составит 350 миллионов. У больных диабетом в 25 раз больше вероятность развития слепоты, в 17 раз больше вероятность развития почечной болезни, в 30-40 раз больше вероятность ампутации, в 2-4 раза больше вероятность развития инфаркта миокарда, и в 2 раза больше вероятность инсульта, нежели у людей, не страдающих диабетом. Осложнений, связанных с диабетом, варьируются от медленного выздоровления до сердечно-сосудистых заболеваний [9] - [11].

Вегетативная нейропатия (ВН) является одним из наиболее частых хронических осложнений СД, связанным с большим процентом заболеваемости и смертности среди пациентов с этим симптомом. Вероятно, это происходит из-за влияния на автономное регулирование синусового узла, снижая ВСП, что создаёт предрасположенность к аритмии со смертельным исходом. ВН характеризуется распространённой неврологической дегенерацией, оказывающей воздействие на малые нервные волокна парасимпатической и парасимпатической ветви автономной нервной системы [12]. Диабетическая кардиальная автономная дисфункция может стать причиной аритмии со смертельным исходом и внезапной остановки сердца [13]. СД 2 типа [инсулиннезависимый сахарный диабет (NIDDM)] является эндокрино-

метаболическим заболеванием, характеризуемым изменениями в сердечно-сосудистой системе, связанными с автономной нервной системой [14]. Нарушения автономной нервной системы могут возникнуть на ранних стадиях диабета, с последующим постепенным ухудшением. Раннее обнаружение субклинической вегетативной дисфункции у больных диабетом, имеет важное значение для выделения группы риска и последующего лечения, с возможным включением фармакологического и повседневного вмешательства. [12].

Исследования показали, что одна треть пациентов с СД страдает ранней стадией невропатии, которую можно выявить при помощи тестов ВСП перед обнаружением СД [12]. Степень дисфункции автономной нервной системы, относящейся к СД, связана с серьёзностью и продолжительностью заболевания. Представляется, что снижение параметров ВСП несёт не только негативное прогностическое значение, но также превосходит клиническое проявление вегетативной невропатии сердечно-сосудистой системы. Было обнаружено, что дисфункция парасимпатической нервной системы является фактором риска детского ожирения.

Различные тесты, такие, как тестирование автономного рефлекса, связанного с функционированием автономной нервной системы [13], и сцинтиграфическое исследование миокарда I-метайодобензилгуанидином (МИБГ), могут быть использованы для выявления АН у больных диабетом [15]. Однако, исследование временной области ВСП намного проще. Более того, использование исследования временной и

частотной области в анализе RR-интервала делает возможным раннее обнаружение вегетативной дисфункции, поскольку позволяет выявить изменения до проявления клинических симптомов и, таким образом, даёт возможность начать раннее лечение.

Целью данного исследования было определение количества различных деятельности АНС у пациентов с ДС по сравнению со здоровыми субъектами. Мы проанализировали данные СР людей с нормальным состоянием здоровья и пациентов с СД, используя методы временной области и частотной области.

II. ПРЕДМЕТЫ И МЕТОДЫ

Электрокардиограммы (ЭКГ) были записаны в многопрофильной больнице (Больница Санти, Омассери, Каликут, Керала, Индия), с использованием системы получения данных ВЮРАСТ™ MP 100 и связанным с ней программным обеспечением AcqKnowledge®. Частота выборки ЭКГ составила 200 Гц. Пациенты были отобраны из отделений общей медицины и ортопедии. ЭКГ 16 пациентов с СД и 16 здоровых добровольцев были записаны, когда испытуемые находились в расслабленном лежачем положении в течение 60 минут. Группа контроля состояла из добровольцев, 10 мужчин и 6 женщин, некурящих, без СД или каких-либо расстройств сердечной деятельности. Группа с СД соответствовала по возрасту и полу группе контроля. Испытуемые были в возрастной группе 50-70 лет (58.5 ± 6.42), и продолжительность заболевания диабетом у них составляла 5-15 лет. Запись ЭКГ выполнялась для каждого испытуемого в течение дня, после информирования их о цели исследования и получения их согласия. Записи ЭКГ всех субъектов были произведены одним

человеком, во избежание ошибок в результатах разных исследователей. Предварительная обработка полученных данных была проведена посредством алгоритма Пана и Томпкинсона, а вычисление сердечного ритма было сделано при помощи программного обеспечения AcqKnowledge® и MATLAB® [16]. Погрешность в результате сдвигания компонентов, была исправлена вручную. Измерения временной и частотной области были вычислены для различных СР данных. Ниже приведено подробное описание измерений, использованных для анализа ВСР.

А. Анализ временной области и частотной области

Измерения временной области, использованные для анализа, включают стандартное отклонение всех NN интервалов (SDNN) в секундах, квадратный корень средних квадратов разницы между смежными NN интервалами (RMSSD) в миллисекундах (мс), последовательные интервалы NN, различающиеся более чем на 50 мс (NN50 Count), пропорцию интервалов между NN50 Count (pNN50 %), интеграл плотности распределения RR интервалов, отнесенный к максимуму плотности распределения (треугольный индекс ВСР) и треугольную интерполяцию гистограммы NN интервалов (TINN) в секундах. Также вычисляется стандартное отклонение (STD) среднего сердечного ритма.

ВСР состоит из кратных частот. Метод частотной области анализирует эту форму волны путём рассмотрения различных частотных компонента формы волны. Двумя основными частотными компонентами, отражающими деятельность АНС, являются компоненты низкой частоты (НЧ) (от 0.04 до 0.15Гц) и

компонент высокой частоты (ВЧ) (от 0.15 до 0.4 Гц). Измерения частотной области подтверждают, что колебательные компоненты НЧ и ВЧ являются относительными показателями вагальной и симпатической деятельности сердца соответственно, и ВЧ и RMSSD отображают парасимпатическую деятельность [13]-[16]. Мы также измерили и проанализировали вершину компонентов очень низкой частоты (ОНЧ) (от 0.003 до 0.04 Гц), ОНЧ мощность, % ОНЧ мощности сигнала, НЧ вершину, НЧ мощность, % НЧ мощности, НЧ мощность в нормализованной единице, ВЧ вершину, ВЧ мощность, % ВЧ мощности, ВЧ мощность в нормализованной единице и соотношение НЧ/ВЧ. Нормализованные единицы получены при помощи уравнения:

$$LF \text{ or } HF \text{ norm} (nu) = \frac{LF \text{ or } HF (ms^2) \times 100}{Total \text{ power} (ms^2) - VLF (ms^2)}$$

Анализ частотной области был выполнен при помощи непараметрического метода.

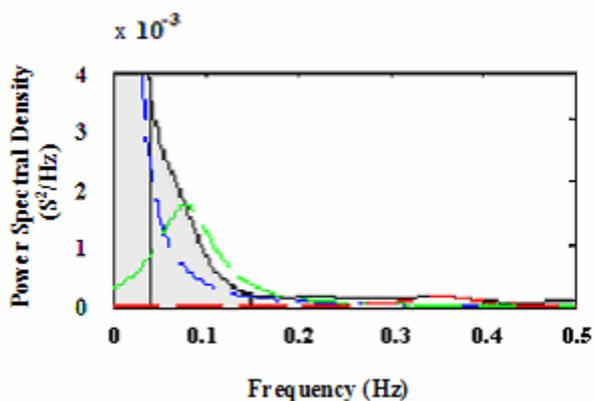
III. РЕЗУЛЬТАТЫ

Измерения временной и частотной области ВСР были произведены для RR интервалов здоровых добровольцев и пациентов с СД. Результаты анализа приведены в таблицах I и II. Таблица I подводит итоги анализа частотной области непараметрическим методом, основанным на алгоритме быстрого преобразования Фурье. Из таблицы I можно увидеть, что ОНЧ мощность, НЧ мощность, % НЧ мощности, НЧ мощность (nu) и ВЧ мощность серии RR интервалов у пациентов с СД значительно ниже, чем у группы контроля, (p<0.05). НЧ мощность (nu) сигналов

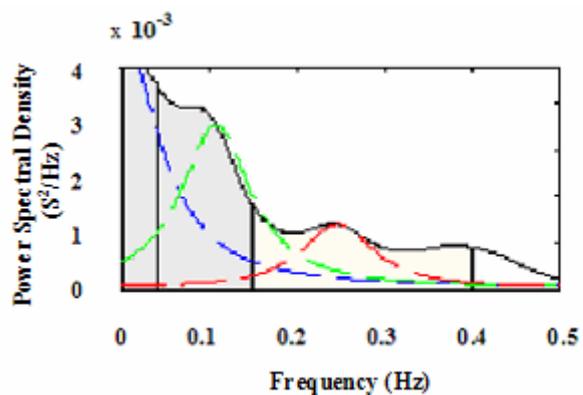
ТАБЛИЦА I РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ЧАСТОТНОЙ ОБЛАСТИ

Показатели	Группа контроля	Сахарный диабет	Значение р
Вершина ОНЧ (Гц)	0.0219±0.0058	0.0201±0.0061	0.6167
ОНЧ мощность (мс ²)	371.8±354.8495	49.2±85.3148	0.0117
% ОНЧ мощности	31.88±14.6713	40.87±14.5463	0.2363
Вершина НЧ (Гц)	0.0639±0.0226	0.05±0.0087	0.0696
НЧ мощность (мс ²)	476.4±307.2401	55±123.1025	2.37e-04
% НЧ мощности	46.71±12.6228	28.95±8.2953	0.0087
НЧ мощность (пи)	68.54±10.2309	50.66±18.7156	0.0163
Вершина ВЧ (Гц)	0.2779±0.0906	0.244±0.0896	0.4692
ВЧ мощность (мс ²)	260.7±237.2959	85.7±223.3766	0.0097
% ВЧ мощности	21.42±8.1686	30.18±15.3245	0.0609
ВЧ мощность (пи)	31.46±10.2309	49.34±18.7156	0.0163
НЧ/ВЧ	2.5722±1.3967	1.4812±1.4019	0.0996

у пациентов с СД была значительно выше, чем у контрольной группы, со значением р 0.0163. Не было отмечено значительных различий в вершине ОНЧ, % ОНЧ мощности, вершине НЧ, ВЧ вершине, % ВЧ мощности и соотношении НЧ/ВЧ.



Изобр.1 Спектральная Плотность Сигнала RR интервала у женщины 62 лет, страдающей от диабета последние 15 лет.



Изобр.2 Спектральная Плотность Сигнала RR интервала у здорового добровольца 55 лет.

На изображениях 1 и 2 видно, что Спектральная Плотность Сигнала сдвинута в сторону низкой частоты в случае пациента с сахарным диабетом.

ТАБЛИЦА II РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ВРЕМЕННОЙ ОБЛАСТИ ДАННЫХ СР

Показатели	Группа контроля	Сахарный диабет	Значение р
SDNN (секунды)	0.0464±0.0992	0.0153±0.0147	6.78e-05
RMSDD (мс)	41.43±22.0886	16.02±19.2761	0.0037
NN50 Count	582.8±620.1397	83.2±245.2191	0.0148
pNN50 Count	19.45±20.69	2.76±8.1668	0.0146
HRV ΔIar Index	0.0984±0.0407	0.0315±0.0234	1.48e-04
TINN (мс)	316.5±109.3539	164.5±110.3391	0.0032
Средний RR (мс)	0.9278±0.1294	0.7168±0.0606	1.16e-04
Средний СР (в мин.)	66.206±10.2297	84.371±7.2996	1.26e-04
STD (1/мин.)	3.538±1.2075	1.771±1.3047	5.28e-04

Результаты анализа временной области приведены в таблице II. Из таблицы видно, что имеет место спад в измерениях временной области SDNN, RMSDD, NN50 count, pNN50 count, HRV ΔIar Index, TINN, средний RR интервал and STD (1/мин.) у пациентов с СД, и средний СР этих пациентов значительно выше, чем в группе контроля.

IV. ДИСКУССИЯ

В последние годы, анализ ВСП приобрёл большое значение в качестве методики, применяемой при исследовании деятельности АНС, а также как важный маркер раннего обнаружения различных патологических состояний. СД – это заболевание, при котором вегетативная деятельность сердца постепенно подвергается риску. Наше исследование показывает, что различные измерения временной области и частотной области ВСП способны предоставить ценную информацию относительно вегетативной дисфункции для Международного журнала биологических наук 4:1 2008 26 о СД.

V. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ временной и частотной областей variability RR интервала у субъектов с диабетом и здоровых субъектов показывает существенное различие этих измерений у пациентов с СД по сравнению со здоровыми субъектами. Изменчивость параметров ВСП указывает на изменения в деятельности АНС у пациентов с диабетом. Это может дать достоверную информацию в отношении вегетативной нейропатии у людей с диабетом. Следует отметить, что с помощью этих методы можно выявить изменения до появления клинических признаков [2]. Таким образом, мы ожидаем, что эти измерения делают возможным раннее обнаружение и лечение/последующее лечение пациентов и, следовательно, позволяют избежать острых и хронических осложнений.

VI. БЛАГОДАРНОСТИ

Мы благодарим Д-ра А.Насим и Д-ра Т. К. Абдул Джалил больницы Санти, Омессери, Каликут, Керала, Индия, за предоставление необходимых условий

для записи ЭКГ у пациентов, страдающих диабетом.

ССЫЛКИ

- [1] T. C. Huang, D. Ramaekers, J. Lin, H. Ector, H. De Geest and A. E. Aubert, "Analysis of Heart Rate Variability using Power Spectral Analysis and Nonlinear Dynamics", *IEEE J. Computers in Cardiology*, 1994, pp. 569-572.
- [2] 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", *European Heart Journal*, 17, 1996, pp. 354-381.
- [3] J. Sztajzel, "Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system", *Swiss Med Wkly*, 134, 2004, pp. 514-522.
- [4] Jeffrey J. Goldberger, "Sympathovagal balance: how should we measure it?" *Am. J. Physiol.* 276 (*Heart Circ. Physiol.* 4), 1999, pp. H1273-H1280.
- [5] Awdah Al-Hazimi, Nabil Al-Ama, Ahmad Syamic, Reem Qosti, and Khidir Abdel-Galil, "Time domain analysis of heart rate variability in diabetic patients with and without autonomic neuropathy," *Annals of Saudi Medicine*, 22 (5-6), 2002, pp. 400-402.
- [6] O. May, H. Arildsen and M. Moller, "Parasympathetic function during deep breathing in the general population: relation to coronary risk factors and normal range," *Journal of Internal Medicine*, 245, 1999, pp. 287-294.
- [7] Phyllis K. Stein, *Heart Rate Variability in Heart Failure and Sudden Death*, Washington University School of Medicine St. Louis, MO, HRV 2006, pp. 39-40.
- [8] P. J. Geevarghese, A. K. Abraham and Annie. P. A, *A Hand – Book for Diabetics*, P. J. Geevarghese, 8th edition, Cochin, Kerala, India, 1999, pp. 8-9.
- [9] Nathan D. M, Cleary P. A, Backlund J. Y, Genuth S. M, Lachin J. M, Orchard T. J, and Raskin P. Zinman B, "Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC)," Study Research Group,

Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes, *N. Engl. J. Med.*, 353, 2005, pp. 2643-53.

[10] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, "The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy," *Ann. Intern. Med.* 1995, 122, pp. 561-568.

[11] Weiss J, and Sumpio B, "Review of prevalence and outcome of vascular disease in patients with diabetes mellitus.", *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* **31** (2), 2006, pp. 143-50.

[12] Emily B. Schroeder, Lloyd E. Chambless, Duanping Liao, Ronald J. Prineas, Gregory W. Evans, Wayne D. Rosamond, and Gerardo Heiss, "Diabetes, Glucose, Insulin, and Heart Rate Variability," *Diabetes Care*, Volume 28, Number 3, March 2005, pp. 668-674.

[13] Akihito Uehara, Chinori Kurata, Toshihiko Sugi, Tadashi Mikami, and Sakae Shouda, "Diabetic cardiac autonomic dysfunction: parasympathetic versus sympathetic," *Annals of Nuclear Medicine*, 13 (2), 1999, pp. 95-100.

[14] P. Cugini, M. Curione, C. Cammarota, F. Bernardini, D. Cipriani, R. De Rosa, P. Francia, T. De Laurentis, E. De Marco, A. Napoli, and F. Falluca, "Is a Reduced Entropy in Heart Rate Variability an Early Finding of Silent Cardiac Neurovegetative Dysautonomia in Type 2 Diabetic Mellitus?," *Journal of Clinical and Basic Cardiology*, 4 (4), 2001, pp. 289-294.

[15] Herbert Jelinek, Allyson Flynn, and Paul Warner, "Automated assessment of cardiovascular disease associated with diabetes in rural and remote health care practice," *The national SARRAH conference*, 2004, pp. 1-7.

[16] Lijun Tian, and Willis J. Tompkins, "Time domain based algorithm for detection of Ventricular Fibrillation," *IEEE Proceedings, 19th international conference*, Nov. 1997, pp. 374-377.