

УДК 616.-056.52-053.7:612.17-07

DOI: 10.17816/pmj37312-17

ВЗАИМОСВЯЗЬ АДИПОЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА С ВАРИАБЕЛЬНОСТЬЮ РИТМА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ОЖИРЕНИЕМ

**С.Г. Шулькина*, Е.Н. Смирнова, Е.А. Лоран, Н.Ю. Коломеец,
В.В. Коновалов, О.А. Козменко, Т.А. Чернуха**

*Пермский государственный медицинский университет
имени академика Е.А. Вагнера, Россия*

CORRELATION BETWEEN ADIPOCYTOKINE PROFILE AND HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH OBESITY

**S.G. Shulkina*, E.N. Smirnova, E.A. Laurent, N.Yu. Kolomeets,
V.V. Konovalov, O.A. Kozmenko, T.A. Chernukha**

E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Цель. Высокая распространенность ожирения в трудоспособной популяции диктует необходимость доклинической диагностики ассоциированных с ним заболеваний, в том числе изучение вегетативной регуляции ритма сердца.

Материалы и методы. Обследовано 300 человек, средний возраст – $46,2 \pm 6,4$ г; 1-я группа: метаболически нездоровый фенотип ожирения (МНЗФО) – 90 пациентов; 2-я группа: ожирение без метаболических

© Шулькина С.Г., Смирнова Е.Н., Лоран Е.А., Коломеец Н.Ю., Коновалов В.В.,
Козменко О.А., Чернуха Т.А., 2020
тел. +7 950 451 05 26
e-mail: shulkina-s@mail.ru

[Шулькина С.Г. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии; Смирнова Е.Н. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии и клинической фармакологии; Лоран Е.А. – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры эндокринологии и клинической фармакологии; Коломеец Н.Ю. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней; Коновалов В.В. – студент; Козменко О.А. – студент; Чернуха Т.А. – студент].

© Shulkina S.G., Smirnova E.N., Laurent E.A., Kolomeets N.Yu., Konovalov V.V.,
Kozmenko O.A., Chernukha T.A., 2020
tel. +7 950 451 05 26
e-mail: shulkina-s@mail.ru

[Shulkina S.G. (*contact person) – MD, PhD, Associate Professor of Department of Polyclinic Therapy; Smirnova E.N. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Endocrinology and Clinical Pharmacology; Laurent E.A. – Candidate of Medical Sciences, Lecturer of Department of Endocrinology and Clinical Pharmacology; Kolomeets N.Yu. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Propedeutics of Children's Diseases; Konovalov V.V. – student; Kozmenko O.A. – student; Chernukha T.A. – student].

нарушений (МЗФО) – 50 человек; группу контроля составили 100 практически здоровых респондентов. Исследовали уровень адипоцитокинов в сыворотке крови: лептин, инсулин, резистин, адипонектин. Вариабельность ритма сердца изучалась на компьютерном электрокардиографе «Поли-Спектр Ритм 2012».

Результаты. В ходе исследования у больных группы МНЗФО установлено снижение общей вариабельности ритма сердца и реактивности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, тогда как в группе МЗФО различий с контролем не было выявлено. Установлено, что снижение парасимпатического влияния на регуляцию ритма сердца связано с наличием абдоминального ожирения, инсулинорезистентности, повышением уровня ТГ, глюкозы, резистина и мочевой кислоты.

Выводы. Полученные взаимосвязи между показателями углеводного и липидного обмена, уровнем мочевой кислоты и содержанием адипоцитокинов с временными и спектральными характеристиками вегетативной нервной системы подтверждают их значение в развитии вегетативной дисфункции лиц с ожирением.

Ключевые слова. Ожирение, вариабельность ритма сердца, адипоцитокины.

Objective. The high prevalence of obesity in employable population dictates the necessity for preclinical diagnosis of diseases associated with it, including the study of the autonomic regulation of heart rhythm. The objective was to study the correlations between the adipocytokine profile and heart rate variability in patients with obesity.

Materials and methods. 300 persons were examined, the average age was 46.2 ± 6.4 years; Group 1 was metabolically unhealthy obesity phenotype (MUHOP) – 90 patients; group 2 was obesity without metabolic disorders [Ob(+)/MD(-)] (MHOP) – 50 persons; the control group consisted of 100 healthy respondents. We studied the following indices: blood serum adipocytokines: leptin, insulin, resistin, adiponectin. Heart rate variability was studied using Poly-Spectrum Rhythm 2012 computer electrocardiograph.

Results. In the course of the study, decrease in the total heart rate variability and reactivity of the parasympathetic part of the autonomic nervous system in patients from MUHOP group was found, while there were no differences with the control in the MHOP group. It was established that a decrease in the parasympathetic effect on the regulation of heart rhythm is associated with the presence of abdominal obesity, insulin resistance, and an increase in the level of TG, glucose, resistin, and uric acid.

Conclusions. The received relationships between indicators of carbohydrate and lipid metabolism, the level of uric acid and adipocytokines with temporal and spectral characteristics of the autonomic nervous system confirm their contribution to the development of autonomic dysfunction in obese persons.

Key words. Obesity, heart rate variability, adipocytokines.

ВВЕДЕНИЕ

По данным экспертов ВОЗ, на сегодняшний день в мире одним из ведущих факторов риска, приводящих к смерти, является ожирение [1]. Особую настороженность вызывает рост ожирения у лиц трудоспособного возраста: так, в российской популяции в возрасте 34–44 лет ожирением страдают четверть мужчин и женщин. В 2017 г. были подготовлены национальные рекомендации

по диагностике и лечению ожирения, в основу которых легла концепция метаболических фенотипов. Известно, что метаболически нездоровый фенотип ожирения ассоциируется с развитием артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС) и сахарного диабета 2-го типа (СД 2), в чем немаловажную роль кроме инсулинорезистентности играют гормоны, синтезируемые в жировой ткани: адипонектин, лептин, резистин [2]. Доказано, что на-

рушение автономной регуляции ритма сердца у больных СД 2, АГ, ИБС приводит к увеличению сердечно-сосудистой смертности [3]. Изучение вариабельности ритма сердца (ВРС) является неинвазивным методом оценки автономной вегетативной регуляции сердечного ритма [4]. Существуют противоречивые данные о вегетативной регуляции ритма сердца у больных ожирением [5]. Изучение связей вегетативной регуляции с формированием ранних метаболических изменений у лиц с разными фенотипами ожирения позволит расширить и аргументировать спектр лечебно-профилактических мероприятий.

Цель исследования – изучить взаимосвязь вариабельности ритма сердца с адипоцитокиневым статусом больных ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 300 человек в возрасте от 25 до 55 лет, среди которых 58,6 % женщин ($n = 176$) и 41,4 % мужчин ($n = 124$). Средний возраст респондентов составил $46,2 \pm 6,4$ г. Были сформированы следующие группы: 1-я группа: метаболически нездоровый фенотип ожирения (МНЗФО) – 90 пациентов (средний возраст $46,4 \pm 9,3$ г.); 2-я группа: ожирение без метаболических нарушений (МЗФО) – 50 человек (средний возраст $44,8 \pm 7,7$ г.); Группу контроля составили 100 практически здоровых респондентов. Всем пациентам проводили клинико-лабораторное обследование согласно медико-экономическим стандартам. Концентрацию биомаркеров в сыворотке крови исследовали иммуноферментным методом, используя наборы реагентов: лептин – «DBC» (Канада), инсулин – ELISA Monobind Inc

(Германия), резистин и адипонектин – BioVender (Чехия), индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) рассчитывался в малой модели гомеостаза. Вариабельность ритма сердца изучалась на компьютерном электрокардиографе «Поли-Спектр Ритм 2012» компании «Нейрософт» (г. Иваново) и обрабатывалась при помощи программного обеспечения «Поли-Спектр.NET». При статистической обработке данных использовали программу Statistica 10.0. Связь признаков оценивали при помощи регрессионного анализа с определением коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Во всех группах выявлены повышенные уровни инсулина, НОМА-IR, лептина и резистина в сравнении с группой здоровых респондентов (таблица). Ожидаемо в 1-й группе выявлены наиболее высокие значения лептина и резистина в сравнении со 2-й группой и более низкие – адипонектина в сравнении с группой контроля.

В 1-й группе установлена связь лептина и резистина с тощаковой ($r = 0,68$; $r = 0,51$; $p < 0,05$) и постпрандиальной гликемией ($r = 0,52$; $r = 0,38$; $p < 0,05$), индексом НОМА-IR ($r = 0,48$; $r = 0,52$; $p < 0,05$), уровнем триглицеридов (ТТ) ($r = 0,50$; $r = 0,35$; $p < 0,05$), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) ($r = -0,35$; $r = -0,38$; $p < 0,05$), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) ($r = 0,50$; $r = 0,40$; $p < 0,05$), во 2-й группе – связь лептина и резистина с тощаковой гликемией ($r = 0,34$; $r = 0,61$; $p < 0,05$), индексом НОМА-IR ($r = 0,40$; $r = 0,62$; $p < 0,05$). В обеих группах выявлена связь резистина с уровнем мочевой кислоты ($r = 0,68$; $r = 0,45$; $p < 0,05$).

Адипоцитокиновый статус в группах

Показатель	Значение медианы [25; 75% перцентиль]			
	Группа 1, <i>n</i> = 90	Группа 2, <i>n</i> = 50	Контроль, <i>n</i> = 100	<i>p</i>
	Kreskas – Wallis test H (2,N=240), Mann – Whitney <i>U</i> -test			
Инсулин, мкМЕ/мл	19 [12; 22]	12 [11; 18]	9 [7–12]	$p_{1-2}=0,04$ $p_{1-к}=0,01$
НОМА-IR	4,3 [2,9; 5,4]	2,5 [2,0; 2,8]	1,2 [0,7; 2,0]	$p_{1-2}=0,01$ $p_{2-к}=0,01$
Резистин, нг/мл	5,0 [3,6; 6,1]	3,4 [2,5; 3,9]	2,2 [1,7; 2,8]	$p_{1-2}=0,01$ $p_{2-к}=0,01$ $p_{1-к}=0,001$
Адипонектин, нг/мл	18,7 [15,8–19,0]	20,5 [16,3–20,7]	21,7 [17,3–27,7]	$p_{1-2}=0,5$ $p_{1-к}=0,04$ $p_{2-к}=0,1$
Лептин, нг/мл	46,5 [29;64]	36 [29;43]	8,7 [1,5; 12,9]	$p_{1-2}=0,001$ $p_{1-к}=0,00001$ $p_{2-к}=0,00001$

Примечание: НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности; p_{1-2} – достоверность различий между 1-й и 2-й группами; $p_{1-к}$ – достоверность различий между 1-й группой и группой контроля, $p_{2-к}$ – достоверность различий между 2-й группой и группой контроля.

Анализ исходного вегетативного статуса показал, что пациенты 1-й и 2-й групп были сопоставимы с группой контроля по частоте встречаемости эйтонии, ваготонии и симпатикотонии при имеющейся тенденции к увеличению доли больных с симпатикотонией в группе МЗФО по сравнению с контрольной группой ($p = 0,08$). При оценке фоновой записи ритмограммы выявлено достоверное снижение показателей временного анализа SDNN и CV в 1-й группе в сравнении с контролем (37,0 [30,0–50,0] и 50,5 [39,5–67,0]; 4,1 [3,3–5,4] и 6,1 [4,1–8,1]; $p < 0,05$), что свидетельствует о снижении общей вариабельности ритма сердца, тогда как во 2-й группе различий с контролем не было обнаружено (49,4 [38,0–62,0] и 50,5 [39,5–67,0]; 5,8 [3,8–6,6] и 6,1 [4,1–8,1]; $p = 0,1$). Показатели, характеризующие активность парасимпатического отдела нервной системы, RMSSD и pNN50 % также имели тенденцию к снижению в 1-й

группе в сравнении с контролем (22,0 [17–37] и 30,5 [21,5–49,5]; 2,5 [0,6–13,5] и 9,3 [2,5–30,0] $p < 0,05$). Индекс централизации во всех группах превышал единицу, что соответствовало нормальным значениям, не выявлено различий между группами и контролем, что свидетельствует о преобладании высокочастотных и низкочастотных колебаний над гуморальным компонентом среди всех обследуемых пациентов. При проведении активной ортостатической пробы (АОП) во 2-й группе и в группе контроля происходило увеличение низкочастотного компонента: с 29 до 51 % в группе контроля ($\chi^2=6,2$; $p=0,01$) и с 35,2 до 50 % ($\chi^2=4,7$; $p=0,03$) во 2-й группе. Также отмечалось снижение вклада высокочастотного компонента спектра в обеих группах ($\chi^2=6,9$; $p=0,01$ – для группы контроля) и ($\chi^2=5,9$; $p=0,01$ – для 2-й группы). У пациентов 1-й группы в АОП наблюдалась значимая динамика роста очень низкочас-

тотного компонента ($\chi^2 = 5,2$; $p = 0,02$); ($\chi^2 = 4,2$; $p = 0,04$), при этом индекс централизации имел тенденцию к снижению ($\chi^2 = 3,2$; $p = 0,05$); ($\chi^2 = 1,2$; $p = 0,3$), что свидетельствует о преобладании нейрогуморального компонента регуляции сердечного ритма. Во всех группах медиана значений показателя К30/15, отражающего реактивность парасимпатической нервной системы, находилась в пределах нормальных значений. У пациентов 1-й группы показатель был достоверно ниже такового в группе контроля (1,21 [1,13–1,30] и 1,35 [1,25–1,49]; $p = 0,02$), проведение пробы с глубоким управляемым дыханием в 1-й группе позволило выявить патологические значения дыхательного коэффициента (8,0 [5,0–10,0] и 14,4 [8,3–16,0]; $p = 0,01$). Полученные данные свидетельствуют о снижении реактивности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС). Коэффициент Вальсальвы, отражающий реактивность обоих отделов ВНС, соответствовал диапазону нормальных значений во всех группах, но в 1-й группе его значения были достоверно ниже, чем в группе контроля и МЗО (1,35 [1,21–1,59] и 1,56 [1,26–1,67] и 1,64 [1,49–1,84]; $p < 0,05$). В группе МЗО коэффициент Вальсальвы был ниже, чем в группе контроля, что говорит об изменении реактивности ВНС (1,56 [1,26–1,67] и 1,64 [1,49–1,84]; $p < 0,05$). В группе МНЗФО выявлена тенденция к уменьшению общей мощности спектра с возрастанием уровня ТГ ($r = -0,37$; $p = 0,08$). По мере увеличения возраста ($r = -0,29$; $p < 0,05$), уровня глюкозы ($r = -0,31$; $p < 0,05$), ТГ ($r = -0,32$; $p < 0,05$), НОМА-IR ($r = -0,32$; $p < 0,05$) и резистина ($r = -0,33$; $p < 0,05$) отмечается снижение общей вариабельности ритма сердца (SDNN). Снижение показателей RMSSD и

pNN50 % ассоциировано с ростом НОМА-IR ($r = -0,40$ и $r = -0,30$; $p < 0,05$) и уровня мочевой кислоты ($r = -0,41$ и $r = -0,36$; $p < 0,05$). При этом уменьшение показателя RMSSD характеризовалось увеличением возраста ($r = -0,40$; $p < 0,05$), ОТ ($r = -0,30$; $p < 0,05$), уровня глюкозы ($r = -0,31$; $p < 0,05$), ТГ ($r = -0,29$; $p < 0,05$) и резистина ($r = -0,33$; $p < 0,05$). Коэффициент 30/15 снижался с повышением постпрандиальной гликемии ($r = -0,65$; $p < 0,01$); коэффициент Вальсальвы уменьшался при повышении тощаковой ($r = -0,35$; $p < 0,005$) и постпрандиальной гликемии ($r = -0,39$; $p < 0,05$), получена прямая связь между коэффициентом Вальсальвы и уровнем адипонектина ($r = 0,55$; $p < 0,01$). В группе МЗФО установлена тенденция к снижению pNN50 при увеличении НОМА-IR ($r = -0,31$; $p < 0,05$), снижение общей вариабельности ритма сердца (SDNN) ассоциировано с увеличением уровня лептина ($r = -0,32$; $p < 0,05$) и резистина ($r = -0,29$; $p < 0,05$). Индекс вагосимпатического равновесия (LH/HF) в обеих группах коррелировал с уровнем лептина ($r = 0,35$; $r = 0,43$; $p < 0,05$) и резистина ($r = 0,44$; $r = 0,42$; $p < 0,05$). Наша работа частично согласуется с результатами исследования К. Piestrzeniewicz (2008), доказавшего связь адипокинов со спектральными характеристиками ВРС у мужчин с ожирением и ИБС [6]. Результаты данного исследования доказывают, что снижение парасимпатического влияния на регуляцию ритма сердца связано с наличием абдоминального ожирения, инсулинорезистентности, повышением уровня ТГ, глюкозы, резистина и мочевой кислоты, результаты нашей работы частично согласуются с работами А.Е. Кратнова с соавт. и L.E. Charles [4, 7].

ВЫВОДЫ

Полученные взаимосвязи между показателями углеводного и липидного обмена, уровнем мочевой кислоты и содержанием адипоцитов с временными и спектральными характеристиками вегетативной нервной системы подтверждают их значение в развитии вегетативной дисфункции у лиц с ожирением.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Всемирная организация здравоохранения. 2020. Март, available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
2. Драткина О.М., Дуболазова Ю.В., Бойцов С.А. и др. Борьба с ожирением: «золотой стандарт» и новые горизонты. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016; 12 (4): 450–458.
3. Ксенева С.И., Бородулина Е.В., Трифонова О.Ю., Удут В.В. Вегетативная дисрегуляция в механизмах формирования проявлений метаболического синдрома. Сибирский медицинский журнал 2019; 4: 119–124.
4. Кратнов А.Е., Якимова А.В., Силкина Е.Е. Вариабельность ритма сердца у мужчин с метаболическим синдромом. Сахарный диабет 2013; 1: 15–18.
5. Горбань В.В., Черноглазов К.С. Особенности вариабельности ритма сердца у молодых людей, ассоциированные с массой тела. Кубанский научный медицинский вестник 2015; 4 (153): 63–68.
6. Piestrzeniewicz K. Obesity and heart rate variability in men with myocardial infarction. *Cardiol J* 2008; 15 (1): 43–49.
7. Charles L.E., Andrew M.E., Sarkisian K. *et al.* Associations between insulin and heart rate variability in police officers. *Am J Hum Biol* 2014; 26: 56–63.

REFERENCES

1. Vsemirnaia organizatsiia zdravookhraneniia 2020 Mart, available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (in Russian).
2. Drapkina O.M., Dubolazova U.V., Boitsov S.A. *i soavt.* Fighting with obesity: the "gold standard" and new horizons. *Ratsionalnaia farmakoterapiia v kardiologii* 2016; 12 (4): 450–458 (in Russian).
3. Kseneva C.I., Borodulina E.V., Trifonova O.U., Udut V.V. Dysregulation of the autonomic nervous system in the mechanisms of metabolic syndrome development. *Sibirskii meditsinskii zhurnal* 2019; 4: 119–124 (in Russian).
4. Kratnov A.E., Iakimova A.V., Silkina E.E. Heart rate variability in male patients with metabolic syndrome. *Sakharnyi diabet* 2013; 1: 15–18 (in Russian).
5. Gorban V.V., Chernoglazov K.S. Features of heart rate variability in young people, associated with body weight. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik* 2015; 4 (153): 63–68 (in Russian).
6. Piestrzeniewicz K. Obesity and heart rate variability in men with myocardial infarction. *Cardiol J* 2008; 15 (1): 43–49.
7. Charles L.E., Andrew M.E., Sarkisian K. *et al.* Associations between insulin and heart rate variability in police officers. *Am J Hum Biol* 2014; 26: 56–63.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 07.04.2020