

УДК 616.379-008.64-06: 616.12-009-07: 616.12-008.3-073.96

ОЦЕНКА ВЫРАЖЕННОСТИ АВТОНОМНОЙ КАРДИАЛЬНОЙ НЕЙРОПАТИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1-го ТИПА МЕТОДОМ РИТМОКАРДИОГРАФИИ

Е. В. Нуждина

Челябинская государственная медицинская академия, Россия

ASSESSMENT OF AUTONOMIC CARDIAL NEUROPATHY MANIFESTATION IN TYPE 1 DIABETES MELLITUS WITH RHYTHMOCARDIOGRAPHY METHOD

E. V. Nuzhdina

Chelyabinsk State Academy of Medicine, Russia

Цель. Оценка выраженности автономной кардиальной нейропатии (АКНП) при сахарном диабете (СД) 1-го типа методом ритмокардиографии (РКГ).

Материалы и методы. Обследовано 147 пациентов с СД 1-го типа, 87 мужчин и 61 женщина, средний возраст – $36,3 \pm 13,0$ г. Длительность и возраст начала заболевания – $11,1 \pm 10,3$ и $24,8 \pm 12,3$ г. HbA1c $9,9 \pm 2,5\%$. Диагностика АКНП осуществлялась по утвержденным Toronto consensus panel on diabetic neuropathy критериям с оценкой показателей variability ритма сердца (ВРС) методом РКГ на аппаратно-программном комплексе «Микор». Группу контроля составил 41 человек. Обработка данных произведена с помощью программ Statistica 6.0 и SPSS 17.0 for Windows.

Результаты. Обнаружено значимое ($p < 0,001$) снижение показателей ВРС у пациентов с СД 1-го типа по сравнению с группой контроля: общая variability $SDNN$, с – $0,026 \pm 0,017$ и $0,058 \pm 0,01$, амплитуда дыхательной аритмии ARA , с – $0,037 \pm 0,03$ и $0,095 \pm 0,03$, среднеквадратичный отклонения трёх видов волн: гуморально-метаболических σI , с – $0,015 \pm 0,01$ и $0,028 \pm 0,01$, симпатических σM , с – $0,012 \pm 0,01$ и $0,025 \pm 0,01$, парасимпатических σS , с – $0,014 \pm 0,01$ и $0,042 \pm 0,02$; снижена реактивность в пробах. АКНП выявлена у 35 (24%) пациентов, из них 15 (10%) имели тяжелую 3-ю стадию, 10 (6,8%) – 2-ю, 12 (8%) – 1-ю.

Выводы. Методом РКГ обнаружены выраженные расстройства периферической регуляции ВРС, обусловленные угнетением рефлекторной симпатопарасимпатической регуляции в синусном узле сердца. АКНП наблюдалась у клинически наиболее тяжелых пациентов. Основными факторами в прогрессировании АКНП явились длительность СД и РКГ-показатели реагирования на действие стимулов.

Ключевые слова. Диабет, variability ритма сердца, автономная нейропатия.

Aim. To assess manifestation of autonomic cardiac neuropathy (ACNP) in type 1 diabetes mellitus using rhythmocardiography method.

Materials and methods. The study included 147 patients with type 1 DM, 87 men and 61 women with a mean age of $36,3 \pm 13,0$ years. Duration and age of DM1 onset was $11,1 \pm 10,3$ and $24,8 \pm 12,3$ years. HbA1c – $9,9 \pm 2,5\%$. ACNP diagnosis was confirmed by The Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy Criteria with assessment of heart rate variability (HRV) indices using rhythmocardiography (RCG) method and

© Нуждина Е. В., 2013

e-mail: evgenikud12@hotmail.com

тел. 8 (351) 232 73 71

[Нуждина Е. В. – аспирант кафедры профессиональных болезней и клинической фармакологии].

apparatus-program complex "Micor". The control group included 41 persons. Data processing was performed by means of STATISTICA 6.0 and SPSS 17.0 for Windows.

Results. Significant ($p < 0,001$) fall in HRV indices among DM1 patients versus the control was revealed: general variability – SDNN (c) $0,026 \pm 0,017$ and $0,058 \pm 0,01$, amplitude of respiratory arrhythmia ARA (c) $0,037 \pm 0,03$ and $0,095 \pm 0,03$, root-mean-square deviation in three types of waves – humoral-metabolic σ_l (c) $0,015 \pm 0,01$ and $0,028 \pm 0,01$, sympathetic σ_m (c) $0,012 \pm 0,01$ and $0,025 \pm 0,01$, parasympathetic σ_s (c) $0,014 \pm 0,01$ and $0,042 \pm 0,02$; sample reactivity was decreased. ACNP was diagnosed in 35 (24%) patients including 15 (10%) patients with severe stage 3 ACNP, 10 (6,8%) – stage 2, 12 (8%) – stage 1.

Conclusion. Marked disorders of peripheral HRV regulation caused by inhibition of reflex sympathy-parasympathetic regulation in sinus node of the heart were detected with RCG method. ACNP was observed among the most critical patients. The basic factors of ACNP worsening were DM duration and RCG-parameters of reaction to the effect of stimulus.

Key words. Diabetes, heart rate variability, autonomic neuropathy.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным представлениям диабетическая автономная кардиальная нейропатия (АКНП) – это одно из частных проявлений периферической диабетической нейропатии, являющейся результатом повреждения вегетативных нервных волокон сердца и кровеносных сосудов в условиях хронической гипергликемии [1, 6, 9]. Термин АКНП впервые предложил Ewing в 1980 г., продемонстрировав, что в течение 5–6 лет умирают 56% больных сахарным диабетом (СД) и АКНП по сравнению с 15%-ным уровнем смертности среди диабетиков с неустановленной нейропатией [3].

Данные о распространенности кардиальной автономной нейропатии значительно варьируются в зависимости от используемых критериев диагностики и характеристик изучаемой когорты пациентов: самый низкий показатель (2,5%) обнаружен в группе первичной профилактики СД в Diabetes control and complications trial, 7,1% – у больных с впервые выявленным СД, до 90% – у пациентов с СД 1-го типа, которые были потенциальными кандидатами для трансплантации поджелудочной железы [1, 3, 4, 8]. В исследовании, проведенном D. Ziegler и соавт. с участием 261 пациента с СД 1-го и 2-го типа спектральный анализ интервалов RR и стандартные тесты оценки variability сердечного ритма (ВРС) по-

казали, что 25,3% пациентов с СД 1-го типа и 34,3% пациентов с СД 2-го типа имели вегетативные кардиальные нарушения [11]. Установлено, что уже на стадии преддиабета (нарушенной толерантности к глюкозе) отмечается уменьшение парасимпатических влияний и повышение симпатического тонуса, увеличение LF/HF-отношения [11].

АКНП является одной из основных причин заболеваемости и смертности у больных СД, связанной с высоким риском развития сердечной аритмии и внезапной смерти, безболевой ишемией миокарда, имеет важное прогностическое значение, увеличивая смертность пациентов в среднем в 3 раза [6, 10, 11]. Согласно Toronto consensus panel on diabetic neuropathy в диагностике диабетической АКНП на первом месте находятся исследование ВРС и арсенал кардиоваскулярных тестов [7]. Выделяют три стадии болезни: 1-я стадия АКНП – начальные проявления вегетативной недостаточности (наличие одного отрицательного или двух сомнительных результатов кардиоваскулярных тестов); АКНП 2-й стадии – выраженная вегетативная нейропатия (два отрицательных результата кардиоваскулярных тестов); АКНП 3-й стадии – тяжелая кардиальная нейропатия (более двух отрицательных результатов тестов, ортостатическая гипотония, вегетативная денервация синусного узла сердца) [7]. Критерии диагностики АКНП носят достаточно описательный характер. В этих условиях

оценка периферической вегетативной регуляции пейсмекерной активности синусного узла с помощью ритмокардиографии высокого разрешения (РКГ) при СД может предоставить новые данные для ранней диагностики предвестников сердечно-сосудистой патологии, дать возможность разработать РКГ-критерии для оценки выраженности автономных дисрегуляций сердца при СД 1-го типа [2].

Цель работы заключалась в оценке выраженности автономной кардиальной нейропатии при СД 1-го типа методом ритмокардиографии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 315 больных в возрасте от 18 до 73 лет с СД 1-го типа, госпитализированных в эндокринологическое отделение Челябинской областной клинической больницы. Критерии включения пациентов в исследование: достоверность диагноза СД 1-го типа согласно диагностическим критериям ВОЗ (1999). Критерии исключения: острые и хронические заболевания органов соматической сферы в активной фазе, беременность, прием в день обследования лекарственных препаратов. В исследование вошло 147 пациентов (87 (59%) мужчин и 60 (41%) женщин) с СД 1-го типа, средний возраст которых составил $36,3 \pm 13,0$ г. Длительность заболевания – $11,1 \pm 10,3$ г. Возраст начала диабета – $24,8 \pm 12,3$ г. Уровень HbA1c – $9,9 \pm 2,5\%$. В состоянии декомпенсации находилось 60,3%, субкомпенсации – 32,7%, компенсации – 7% человек. Среднесуточная гликемия колебалась от 3,3 до 15,1 ммоль/л, составляя в среднем $8,2 \pm 4,3$ ммоль/л. Индекс массы тела – $24 \pm 4,3$ кг/м². Диагностика АКНП проводилась согласно утвержденным критериям [7]. Для изучения периферических вегетативных дисрегуляций синусного узла использовали аппаратно-программный ком-

плекс КАП-РК-01-«Микор» высокого разрешения. Оценивались следующие показатели ВРС: средний интервал RR , с, среднеквадратичное отклонение интервалов $SDNN$, с, амплитуда дыхательной аритмии ARA , с, среднеквадратичные отклонения трёх видов волн, с – гуморально-метаболических, симпатических, парасимпатических (σ_l , σ_m , σ_s) и их процентные соотношения ($VLF\%$, $LF\%$, $HF\%$). Реактивность в пробах модифицированной Вальсальвы (Vm), Ашнера (pA), активной ортостатической (Aop) и с физической нагрузкой (PWC_{120}) оценивалась сопоставлением величины максимальной реакции (RR) на стимул, времени её достижения (tAB) и восстановления (tr) относительно РКГ в позе лёжа (Pb) [2]. Сравнение показателей ВРС пациентов с СД 1-го типа производилось со средними значениями показателей ВРС лиц, считающихся практически здоровыми ($n=41$). Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программ SPSS 17.0 for Windows и Statistica 6.0. Сравнение показателей выполнялось по критерию Манна–Уитни. Для выделения основных факторов, наиболее существенно влияющих на развитие АКНП, использован дискриминантный анализ. Данные представлены в виде $M \pm SD$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При РКГ-исследовании во всех пробах у здоровых лиц (рис. 1) в волновой структуре сердечного ритма присутствовали все три вида волн – l , m , s (VLF , LF , HF). Их средние значения даны в табл. 1. Волны сердечного ритма имели достаточную амплитуду (σ_l , σ_m , σ_s) с преобладанием высокочастотных парасимпатических колебаний. Спектральное соотношение регулирующих факторов ($VLF\%$, $LF\%$, $HF\%$) демонстрировало стойкое и преимущественное парасимпатическое действие ($HF\%$) на пейсмекерную активность синусного узла (см. рис. 1, *a*).

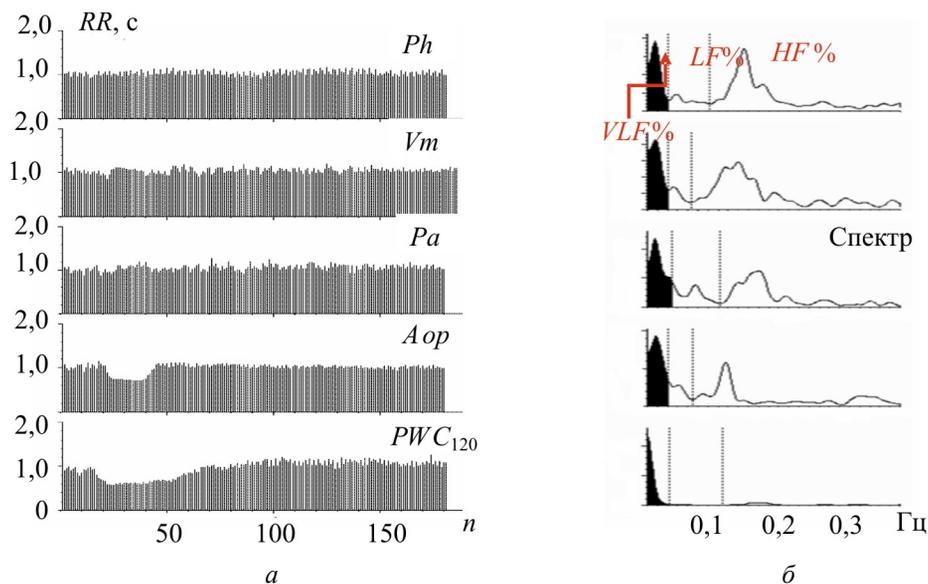


Рис. 1. Ритмокардиограммы (а) и спектрограммы (б) здоровой женщины. Хорошо видна трёхкомпонентная структура ВСП с волнами достаточной амплитуды. В пробах нормальная реакция на стимулы. На спектрограмме наибольшая спектральная плотность в высокочастотном парасимпатическом диапазоне (HF%), наименьшая – в очень низкочастотном гуморально-метаболическом (VLF%)

Реакции сердечного ритма в пробах соответствовали направленности стимулов и были достаточными по показателям RR и tAB с быстрым и полным восстановлением исходных уровня и волн сердечного ритма (см. рис. 1, табл. 2). В группах пациентов с СД 1-го типа данные существенно отличались от группы контроля (табл. 1, 2).

Изучение показателей временного статистического анализа ВРС у пациентов с СД 1-го типа выявило значимое уменьшение длительности RR до $0,806 \pm 0,102$ с, соответствующее увеличению средних значений ЧСС. Было обнаружено достоверное, более чем в 2 раза ниже контрольных цифр, снижение общей вариабельности сердечного ритма $SDNN$ до $0,026 \pm 0,017$ с в покое, а также после стимуляции в пробах. Отмечалось двукратное снижение амплитуды дыхательной аритмии ARA в покое, Vm , Pa , Aor . Выявлено выраженное снижение абсолютных показателей среднеквадратичных отклонений гуморально-метаболических (I) и симпатиче-

ских (m) волн. Резкое снижение (2–3 раза) абсолютных показателей среднеквадратичных отклонений парасимпатических волн (m) (см. табл. 1).

Спектральный анализ соотношения факторов регуляции в синусном узле показал патологическое перераспределение влияний на пейсмекерную активность у пациентов с СД 1-го типа. Возросло гуморально-метаболическое воздействие $VLF\%$ на пейсмекеры более чем в 2 раза относительно группы контроля. Снизилось влияние симпатической регуляции $LF\%$, снизился вклад парасимпатических колебаний $HF\%$ в общем энергетическом спектре. При этом гуморальное влияние в синусном узле стало основным. Это свидетельствовало о значительной глубине патологических нарушений в регуляции пейсмекерной активности синусного узла сердца у пациентов с СД 1-го типа (рис. 2).

Реагирование ВСП при СД 1-го типа (ΔRR) в пробах было ниже нормы. Существенно и во всех пробах и позициях возросло

Таблица 1

**Временные статистические показатели анализа ВРС здоровых лиц ($n=41$)
и больных сахарным диабетом 1-го типа ($n=147$)**

Показатели ВРС ($M\pm\sigma$)		<i>Pb</i>	<i>Vm</i>	<i>pA</i>	<i>Aop</i>	<i>PWC₁₂₀</i>
<i>RR (NN)</i> , с	Здоровые	1,001±0,16	0,951±0,14	1,005±0,13	0,740±0,12	0,995±0,17
	Больные СД	0,806±0,10 <i>p</i><0,001	0,812±0,12 <i>p</i><0,001	0,821±0,12 <i>p</i><0,001	0,657±0,10 <i>p</i><0,05	0,842±0,14 <i>p</i><0,001
σ_{RR} (<i>SDNN</i>), с	Здоровые	0,058±0,01	0,058±0,01	0,055±0,02	0,040±0,01	0,063±0,02
	Больные СД	0,026±0,01 <i>p</i><0,001	0,023±0,01 <i>p</i><0,001	0,025±0,01 <i>p</i><0,001	0,019±0,01 <i>p</i><0,001	0,028±0,01 <i>p</i><0,001
<i>ARA</i> , с	Здоровые	0,095±0,03	0,093±0,04	0,085±0,03	0,044±0,02	0,105±0,02
	Больные СД	0,037±0,03 <i>p</i><0,001	0,031±0,02 <i>p</i><0,001	0,035±0,03 <i>p</i><0,001	0,0207±0,01 <i>p</i><0,001	0,044±0,03 <i>p</i><0,001
σ_l , с	Здоровые	0,028±0,01	0,027±0,01	0,028±0,01	0,023±0,009	0,029±0,01
	Больные СД	0,015±0,01 <i>p</i><0,001	0,014±0,01 <i>p</i><0,001	0,015±0,01 <i>p</i><0,001	0,012±0,007 <i>p</i><0,001	0,014±0,01 <i>p</i><0,001
σ_m , с	Здоровые	0,025±0,01	0,026±0,01	0,028±0,01	0,024±0,012	0,024±0,01
	Больные СД	0,012±0,01 <i>p</i><0,001	0,011±0,01 <i>p</i><0,001	0,012±0,01 <i>p</i><0,001	0,011±0,008 <i>p</i><0,001	0,013±0,01 <i>p</i><0,001
σ_s , с	Здоровые	0,042±0,02	0,041±0,02	0,036±0,02	0,015±0,008	0,047±0,02
	Больные СД	0,014±0,01 <i>p</i><0,001	0,012±0,01 <i>p</i><0,001	0,013±0,01 <i>p</i><0,001	0,007±0,007 <i>p</i><0,001	0,017±0,01 <i>p</i><0,001

Примечание: здесь и далее жирным шрифтом выделены значения критерия $p < 0,05$.

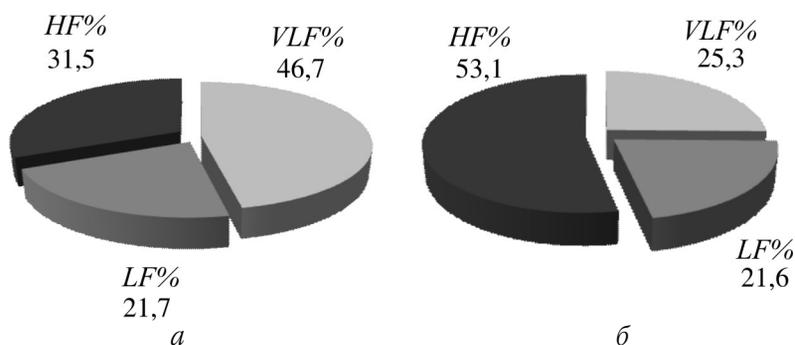


Рис. 2. Показатели спектрального анализа ВРС: а – у больных сахарным диабетом 1-го типа ($n=147$); б – у здоровых лиц ($n=41$); VLF% – доля гуморально-метаболических волн; LF% – доля симпатических волн; HF% – доля парасимпатических волн

время достижения максимальной реакции (tAB) на стимул (см. табл. 2).

В зависимости от выраженности поражения ВНС по результатам стандартных вегетативных проб АКНП была выявлена у 35 пациентов. Почти в половине случаев установлена АКНП тяжелой степени, при анализе РКГ

определялось крайне выраженное угнетение рефлекторной симпатопарасимпатической регуляции в синусном узле (снижение общей вариабельности σ_{RR} (*SDNN*) до 7 мс при норме в 50 мс). Наблюдалась стабилизация ритма сердца, «фиксированная» РКГ. На спектрограммах наибольшая спектральная плотность

Показатели анализа ВСР периодов стимуляции в пробах здоровых лиц ($n=41$) и больных СД 1-го типа ($n=147$)

Показатели ВСР ($M \pm \sigma$)		Pb	Vm	pA	Aop	PWC_{120}
$RR, \%$	Здоровые	–	$16,53 \pm 12,97$	$16,1 \pm 11,48$	$-33,6 \pm 9,38$	$-29,47 \pm 14,1$
	Больные СД	–	$14,7 \pm 11,5$ $p > 0,05$	$10,2 \pm 8,55$ $p = 0,025$	$-25,3 \pm 10,5$ $p < 0,001$	$-20,8 \pm 10,2$ $p < 0,001$
T_{AB}, c	Здоровые	–	$6,5 \pm 4,12$	$9,08 \pm 5,1$	$13,5 \pm 6,6$	$29,9 \pm 12,58$
	Больные СД	–	$7,49 \pm 2,06$ $p < 0,001$	$7,38 \pm 2,93$ $p = 0,015$	$17,1 \pm 5,57$ $p < 0,001$	$33,8 \pm 4,82$ $p < 0,001$
T_p, c	Здоровые	–	$12,71 \pm 9,9$	$23,9 \pm 16,00$	$10,7 \pm 8,7$	$69,27 \pm 42,5$
	Больные СД	–	$7,27 \pm 3,5$ $p < 0,001$	$11,37 \pm 5,63$ $p < 0,001$	$10,6 \pm 5,28$ $p > 0,05$	$77,1 \pm 20,01$ $p > 0,05$

в гуморально-метаболическом диапазоне $VLF\%$ (рис. 3). Пациенты с АКНП 2-й и 3-й стадиями отличались большей длительностью заболевания, более высоким уровнем гликированного гемоглобина и более высокой протеинурией (табл. 3).

По результатам дискриминантного анализа пациенты с СД 1-го типа были разделены на четыре группы: без АКНП, АКНП 1-й, АКНП 2-й, АКНП 3-й стадии. Наиболее значимыми факторами, влияющими на развитие и определение степени АКНП, явились РКГ-показатели в пробе Aop – доля гуморально-

метаболических волн ($LF\%$), максимальная реакция на стимул ($RR, \%$ и c), время достижения максимальной реакции на стимул (T_{AB}, c); в пробе Vm – снижение длительности RR -интервалов, отражающее формирование характерной для АКНП тахикардии покоя, максимальная реакция на стимул ($RR, \%$ и c), время достижения максимальной реакции на стимул (T_{AB}, c); в пробе PWC_{120} – гуморально-метаболические волны (σI). Из клинических признаков наиболее значимыми для формирования критериев стадии АКНП явились длительность СД, вес пациента, наличие

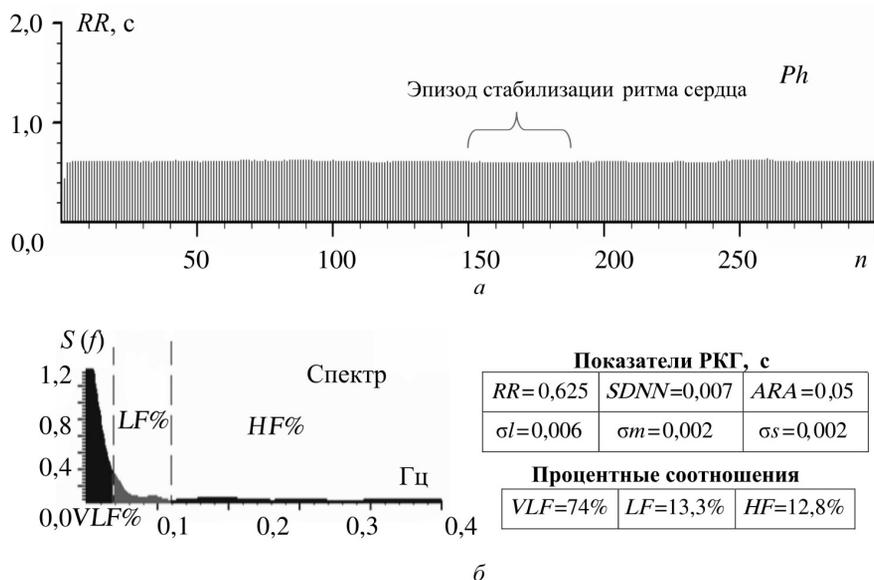


Рис. 3. Ритмокардиограмма (а) и спектрограмма (б) пациента с длительным анамнезом СД и АКНП

Таблица 3

Распределение на подгруппы пациентов с СД 1-го типа в зависимости от степени тяжести АКНП (n=35 (24%))

Показатель	АКНП 1-й стадии, n=12 (8%)	АКНП 2-й стадии, n=10 (6,8%)	АКНП 3-й стадии, n=15 (10,2%)	p
Возраст, лет	28,9±8,8	29,3±7,8	33,1±8,7	<0,05
Длительность СД, лет	5,4±5,0	10,6±7,0	13,7±7,5	<0,01
HbA1c, %	8,2±2,5	10,1±3,4	11,2±3,4	<0,05
Протеинурия, г/сут	0,6±2,0	1,3±2,9	1,4±1,9	<0,05

осложнений, таких как ретинопатия, диабетическое поражение стоп, хронические облитерирующие заболевания нижних конечностей.

Выводы

1. У пациентов с СД 1-го типа при ритмокардиографическом исследовании обнаружены расстройства периферической вегетативной регуляции синоатриального узла сердца, обусловленные значительным угнетением симпатического и парасимпатического влияний, выраженным усилением роли гуморально-метаболических воздействий на пейсмекерную функцию синусного узла сердца, снижением реактивности ритма при действии стимулов.

2. У наиболее клинически тяжелых пациентов с СД 1-го типа наблюдалась автономная кардионейропатия. Данное состояние является прогностически крайне неблагоприятным, свидетельствует о высоком риске летального исхода. Наиболее значимыми факторами в прогрессировании АКНП явились длительность СД и РКГ-показатели реагирования на действие стимулов.

Библиографический список

1. Балаболкин М.И. Диабетология. М.: Медицина 2000; 672.
2. Миронова Т.В., Миронов В.А. Клинический анализ волновой структуры синусового

ритма сердца (Введение в ритмокардиографию и атлас ритмокардиограмм). Челябинск 1998; 162.

3. Ewing D. J., Campbell I. W., Clarke B. F. Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. Ann. Intern. Med. 1980; 92: 308–311.

4. Kennedy W. R., Navarro X., Sutherland D. E. Neuropathy profile of diabetic patients in a pancreas transplantation program. Neurology 1995; 45: 773–780.

5. Maser R. E., Mitchell B. D., Vinik A. I., Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. Diabetes Care 2003; 26: 1895–1901.

6. Review: Rodica Pop-Busui. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: A clinical perspective. Diabetes Care 2010; 33: 434–441.

7. Spallone V., Ziegler D., Freeman R., Bernardi L., Frontoni S., Pop-Busui R., Stevens M., Kempner P., Hilsted J., Tesfaye S., Low P., Valensi P. On behalf of the Toronto consensus panel on diabetic neuropathy. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. Diabetes. Metab. Res. Rev. 2011; 27: 639–653.

8. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes COntrol and complications trial (DCCT). Diabetologia 1998; 41: 416–423.

9. Vinik A. I., Erbas T., Tae S., Stansberry K., Scanelli J. A., Pittenger G. L. Dermal neurovascu-

lar dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1468–1475.

10. *Wu J. S., Yang Y. C., Lin T. S., Huang Y. H., Chen J. J., Lu F. H. et al.* Epidemiological evidence of altered cardiac autonomic function in subjects with impaired glucose tolerance but not isolated impaired fasting glucose. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92: 3885–3889.

11. *Ziegler D., Zentai C. P., Perz S., Rathmann W., Haastert B., Doring A. et al.* Prediction of mortality using measures of cardiac autonomic dysfunction in the diabetic and non-diabetic population: the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. *Diabetes Care.* 2008; 31: 556–561.

Материал поступил в редакцию 24.12.2012